

Medicina Crítica en Obstetricia
Tomo I



Catalogación en la publicación UNAM. Dirección General de Bibliotecas

Nombres: Briones Garduño, Jesús Carlos, editor.

Título: Medicina crítica en obstetricia/compilador, Jesús Carlos Briones Garduño.

Descripción: Primera edición. | México: Universidad Nacional Autónoma de México, Secretaría de Desarrollo Institucional, 2018-. | Serie: Seminario sobre medicina y salud.

Identificadores: LIBRUNAM 2022927/ISBN Obra: 978-607-30-1158-7/ISBN Colección: 978-607-30-1157-0

Temas: Urgencias obstétricas. | Embarazo - Complicaciones.

Clasificación: LCC RG571.M455 2018 | DDC 618.3—dc23

Seminario Sobre Medicina y Salud:

Dr. Octavio Rivero Serrano

Director

Lic. María del Rosario Gutiérrez Razo

Editora responsable

Dictaminadores:

Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Dr. Raúl Carrillo Esper

Primera edición: Diciembre 2018

D.R. © 2018, Universidad Nacional Autónoma de México

Ciudad Universitaria,

Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México

Secretaría de Desarrollo Institucional

Ciudad Universitaria, 8o. Piso de la Torre de Rectoría,

Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México

ISBN de la Colección: 978-607-30-1157-0

ISBN de la Obra: 978-607-30-1158-7

El contenido de los artículos es responsabilidad de los autores.

Esta edición y sus características son propiedad de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Prohibida su reproducción total o parcial por cualquier medio sin autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

Libro de distribución gratuita.

Impreso y hecho en México.

Diseño y Diagramación:

Yair Fernando Cerón González

Litográfica Rimol, S.A.

manuel@rimol.com.mx

A la mujer críticamente enferma,
que muchas veces con su vida
da fe de nuestra incapacidad.

Agradecimientos

Este libro no hubiera sido posible sin el interés y apoyo que nos brindó el doctor Octavio Rivero Serrano.

Agradezco al Seminario sobre Medicina y Salud por su trabajo, su esfuerzo y los excelentes comentarios que enriquecieron el trabajo.

A la licenciada María del Rosario Gutiérrez Razo por su labor profesional y su empeño porque esta obra viera la luz.

Y finalmente a Elba Garduño Priego, por su legado transformador.

COLABORADORES

Álvarez Goris, Mercedes del Pilar

Alta Especialidad en Medicina Crítica Obstétrica
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Anica Malagón, Eduardo Daniel

Anestesiología, Medicina Crítica,
Terapia Intensiva Hospital Tlalpan

Antonio Suárez, Ana Julia

Unidad de Medicina Materno Fetal
del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Briones Garduño, Jesús Carlos

Jefe del Servicio de Ginecología y Obstetricia
del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Briones Vega, Carlos Gabriel

Médico Gineco-Obstetra Materno Fetal, Jefe del Servicio
de Medicina Materno-fetal Instituto de Genética e Infertilidad

Chávez Pavón, Diana Natali

Ginecología y Obstetricia
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Desales González, Fernando

Médico de Ginecología y Obstetricia
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Díaz de León Ponce, Manuel Antonio

Fundador del Curso de Posgrado
Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico IMSS-UNAM.

Duarte Molina, Pablo

Jefe Terapia de Infectología
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Escalante Ramírez, Alejandra

Ginecología y Obstetricia
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Gómez Bravo Topete, Enrique

Titular de la Delegación Regional
Estado de México Poniente del IMSS

Karchmer Krivitzky, Samuel

Profesor Titular de la Especialidad
en Ginecología y Obstetricia, UNAM

León López, Ana Caridad

Ginecología y Obstetricia
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Linarte Basilio, Mónica Elizabeth

Ginecología y Obstetricia
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Medina Hernández, Elba O.

Servicio de Nefrología
del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Peña Pérez, Carlos Alberto

Medicina Interna. Medicina del Enfermo en Estado Crítico.
Unidad de Terapia Intensiva Hospital General Naval
de Alta Especialidad.

Peña Vega, Cynthia Jazmín

Ginecología y Obstetricia
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Pérez Calatayud, Ángel Augusto

Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva Obstétrica
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Quintero Villarreal, Guillermo Agamenón

Director de Enseñanza y Jefe del Servicio de Medicina
Crítica de IMAT ONCOMEDICA, S.A.

Rodríguez Álvarez de la Cuadra, Andrea

Ginecología y Obstetricia
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Rodríguez Roldán, Martín

Director del Hospital de Gineco Obstetricia No. 221
"Dr. Emilio Chuayffet Chuayffet" del IMSS, Toluca,
Estado de México

Tapia Martínez, Yareli

Ginecología y Obstetricia
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Valdez Ortiz, Rafael

Servicio de Nefrología
del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Viruez Soto, José Antonio

Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia
del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Zavala Barrios, Berenice

Unidad de Medicina Materno Fetal
del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Contenido

Introducción	15
Módulo I Generalidades	19
Terapia intensiva.....	21
Equilibrio ácido-base ecuación de Henderson y Hasselbach.....	27
Equilibrio ácido-base (Stewart)	33
Equipo de respuesta rápida en obstetricia crítica.....	37
Feto en estado crítico	41
Monitoreo hemodinámico no invasivo y de mínima invasión en la paciente obstétrica grave.....	45
Nutrición de la paciente obstétrica crítica	57
Actualidades en la reanimación hídrica intravenosa	67
Módulo II Patología cardiovascular	77
2.1. Patología cardiovascular	79
Cambios fisiológicos del embarazo.....	81
Cambios electrocardiográficos durante el embarazo.....	87
2.2. Etiopatogenia cardiovascular	91
Optimización hemodinámica con el manejo ABCD de preeclampsia eclampsia	93
y propuesta de manejo.....	93
Tamponade cardíaco	99
Cardiomiopatía periparto	103
Hipertensión arterial durante el embarazo y puerperio	113
Eclampsia.....	121
Hipertensión pulmonar y embarazo.....	125
Terapia con vasoactivos e inotrópicos en medicina crítica obstétrica	139
Tromboembolia pulmonar en embarazo	143
Embolismo de líquido amniótico	155
Fibrilación y flutter auricular en el embarazo	167
Reanimación cardiopulmonar en la paciente embarazada	173
Posparo cardíaco en obstetricia crítica	187
Módulo III Patología renal	191
3.1 Patología renal	193
Cambios fisiológicos renales durante el embarazo.....	195
Insuficiencia renal aguda: clasificaciones, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento	199

3.2 Etiopatogenia	205
Insuficiencia Renal Aguda en Obstetricia	207
Enfermedad renal crónica en el embarazo	215
Síndrome urémico hemolítico atípico en el embarazo	225
Módulo IV Patología coagulación y hemostasia	231
4.1 Patología coagulación y hemostasia	233
Papel de la coagulación en la hemorragia obstétrica.....	235
Monitoreo de la coagulación: pruebas viscoelásticas y pruebas globales de la coagulación.....	239
4.2 Etiopatogenia coagulación y hemostasia	247
Trombocitopenia y embarazo.....	249
Enfermedades hemolíticas agudas.....	257
Cirugía de control de daños en obstetricia	265
Hemorragia crítica obstétrica fisiopatología y conceptos	271
Protocolo para el manejo de la coagulopatía en hemorragia crítica obstétrica.....	275
Enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo y puerperio. Estrategia trombo profiláctica.....	283
Módulo V Patología infecciosa	289
5.1 Patología infecciosa.....	291
Cambios inmunológicos en el embarazo	293
Endotelopatía en sepsis, bases moleculares y fisiopatología.....	299
Microcirculación en sepsis, monitoreo y tratamiento.....	305
Actualidades en el manejo de antibióticos en el paciente críticamente enfermo.....	313
5.2 Etiopatogenia sepsis.....	317
Sepsis como causa directa de muerte materna en la terapia intensiva obstétrica.....	319
Síndrome de disfunción orgánica múltiple.....	327
Sepsis en obstetricia.....	341
Infecciones de repercusión embrionaria y fetal.....	351
Sepsis fúngica en obstetricia crítica	365
Sepsis en la paciente obstétrica crítica con neutropenia.....	373
Referencias Bibliográficas	383



INTRODUC-

MEDICINA CRÍTICA
EN OBSTETRICIA

INTRODUCCIÓN

La medicina crítica es una rama de la medicina que se encarga de la sistematización de conocimientos, actividades diagnósticas y terapéuticas que tienen por objetivo resolver situaciones clínicas críticas que amenazan la vida, cuya atención se lleva a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos. Los inicios de la medicina crítica, ocurrieron en la década de los cincuenta, cuando en Estados Unidos y Dinamarca se crearon las “unidades de vigilancia” para pacientes graves. En el estado de California en 1960, el Dr. Max Harry Weil y el Dr. Peter Safar combinaron los conceptos de falla circulatoria y choque cardiogénico con los de la cirugía de trauma del Dr. William Shoemaker, y es en este momento donde surgió el concepto de pacientes en estado crítico.

En México las primeras áreas de concentración de enfermos adultos en estado crítico aparecieron en 1951 en el Instituto Nacional de Cardiología y en el Hospital General de México, pero fue hasta 1964 cuando se estructuró la primera unidad de cuidados intensivos en el Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE. El primer esfuerzo para atender a la paciente obstétrica crítica se presentó en 1970, cuando el Dr. Fernando Rodríguez de la Fuente organizó una unidad de cuidados intensivos en la sala de recuperación de la unidad tóco quirúrgica del ahora extinto Hospital de Gineco-obstetricia No. 2 del Centro Médico Nacional del IMSS. Tres años después, en este mismo Hospital, el Dr. Manuel Díaz de León creó la primera unidad de cuidados intensivos obstétricos del país, que contaba con todos los recursos humanos, físicos y tecnológicos disponibles en la época.

Un segundo paso de gran relevancia, fue la creación de la especialidad de Medicina Crítica en Obstetricia en la Universidad Autónoma del Estado de México con el apoyo del Dr. Enrique Gómez Bravo Topete, la cual en la actualidad también existe en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Esta nueva especialidad ha llenado un hueco educativo y asistencial, lo cual se ha reflejado en un evidente impacto positivo en los hospitales en donde se encuentra implementada, pues se ha logrado disminuir la morbimortalidad materna y perinatal, se han formado recursos humanos altamente especializados y se han publicado múltiples artículos y libros producto de esta experiencia clínica.

El nacimiento de la Medicina Crítica en Obstetricia es el resultado del esfuerzo de médicos mexicanos entusiastas y visionarios quienes reconocieron que la mujer que cursa con un embarazo complicado requiere de una infraestructura altamente especializada para salvaguardar su integridad y la de su hijo.

En esta obra son tratados ampliamente los diversos temas que se presentan en la paciente obstétrica en estado crítico por diferentes especialistas en la materia.

El Seminario sobre Medicina y Salud edita este libro por considerar que será un gran aporte para el ejercicio médico de todos aquellos involucrados en este tema.

Octavio Rivero Serrano
Director
Seminario sobre Medicina y Salud, UNAM



MÓDULO I

GENERALIDADES



TERAPIA INTENSIVA

Manuel Antonio Díaz de León Ponce
Jesús Carlos Briones Garduño

INTRODUCCIÓN

Este capítulo tiene como objetivo primordial relatar el impacto que tenemos algunos médicos en la creación y funcionamiento de las áreas de cuidados intensivos, terapia intensiva, medicina crítica y medicina aguda que son sinónimos de áreas en las que efectúa la terapéutica del enfermo agudo o crítico potencialmente saludable según las diferentes escalas utilizadas en estos servicios.

En nuestro país, este servicio se inició con una cama en el Hospital Rubén Leñero del DDF. En 1953 sin lograr ningún impacto; posteriormente en el Hospital General de la Ciudad de México de la SS, se creó otra área pero sin que existieran las condiciones adecuadas para lograr su objetivo. En 1963 al inaugurarse el CMN del IMSS en ciertas áreas del hospital General del CMN en la parte norte y sur existían áreas de cuatro camas de terapia intensiva, una para hombres y otra para mujeres pero no contaban con objetivos claros.

En este mismo hospital en el servicio de gastroenterología en la sala de juntas médicas, se funda una unidad de choque en 1968; por estas mismas fechas en el Hospital Español y Hospital Inglés se crean otras unidades de terapia intensiva pero que no cumplían con la totalidad de los criterios que se necesitaban para lograr los objetivos de éstas.

La primera unidad de terapia intensiva que cumplía con todos los requisitos fue la del Hospital 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado en el sexto piso que contaba con el equipo electromecánico, laboratorio propio y personal médico y paramédico específico para este servicio que laboraba las 24 horas del día durante todo el año.

Es en este lugar donde inicia la participación de la Nefrología en las terapias intensivas; un miembro de nuestro colegio con un residente de medicina interna realizan la primera hemodiálisis en marzo de 1966 con un riñón Kolff en una paciente con insuficiencia renal aguda por necrosis epidérmica tóxica sin saber que era la primera terapia de “reemplazo renal” que se efectuaba en el mundo en una área crítica.

En los hospitales de gineco-obstetricia N° 1,2 del Instituto Mexicano del Seguro Social, existían áreas en recuperación de dos camillas, para tratar pacientes graves pero que no contaban con el

equipo idóneo ni personal que cubriera las 24 horas los 365 días del año.

En abril de 1972 por un convenio entre el director del hospital y el director de los servicios médicos del DDF el cual había sido miembro del hospital; envió a cuatro nefrólogos del Hospital General del CMN del IMSS son enviados a tres aparentes terapias de los hospitales de Xoco, Rubén Leñero y Hospital La Villa a laborar con el fin de obtener riñones para trasplante en pacientes con muerte cerebral; pero observaron la desorganización de estos servicios. **Figura 1**

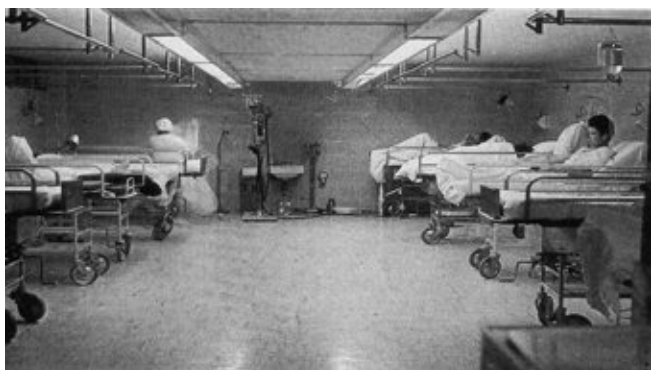


Figura 1 Unidad de Cuidados Intensivos hospital de Xoco 1972

Esto dio pie a que se implementaron adecuadamente estos servicios con criterios de ingreso, egreso, control del paciente por el personal que laboraba en estos servicios, con personal de enfermería que recibió un curso formal de terapia intensiva; protocolos de tratamiento y este equipo participó en la creación de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, así como en el curso de especialidad en esta área y en el órgano científico de la misma. Considero que no se pueden olvidar las palabras de Lytton Strachey (**Los seres humanos son importantes para ser tratados como simples síntomas del pasado**).

Gracias a los cuatro nefrólogos mencionados en párrafo anterior se logró tal impacto en la medicina crítica de nuestro país que es imposible el no nombrarlos. El doctor Regino Ronces Vivero que afortunadamente en vida recibió el reconocimiento del Colegio de Medicina Crítica de México como uno de los fundadores del mismo a escasos meses de su fallecimiento (2007), al doctor Rodolfo Zurita Carrillo que fue jefe de la unidad de cuidados intensivos del Hospital La Villa del DDF. Y al señor Acad doctor Manuel Torres Zamora que fungió como jefe de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Rubén Leñero del DDF. Y su servidor mediante el

presente documento que ocupa las jefaturas en las unidades de cuidados intensivos del Centro Médico Nacional en los hospitales de Gineco-obstetricia N° 2, en el Hospital General del Centro Médico Nacional y posteriormente en el Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y por 14 años en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Xoco del Departamento del Distrito Federal.

Qué logros importantes se aportaron a estas áreas y a la propia especialidad de Nefrología:

La organización de las mismas, la necesidad de esta especialidad, la rotación que se implementó de los residentes de nefrología por estas áreas críticas de 1979 hasta 1985 que por cambios en la jefatura de Nefrología se suspendió y en el año 2010 el nefrólogo italiano Ronco en el curso implementado por el Doctor Treviño en la Academia Nacional de Medicina, expuso que era necesario fundar la especialidad de nefrólogos intensivistas y que la medicina crítica fuera una subespecialidad como había echo ya para los gineco-obstetras.

Para 1975 se describió en México por primera vez la insuficiencia renal aguda de gasto urinario alto, en pacientes pre-eclámpticas, para 1980 se utiliza en pacientes con insuficiencia renal aguda (la diálisis) temprana. **Figura 2**

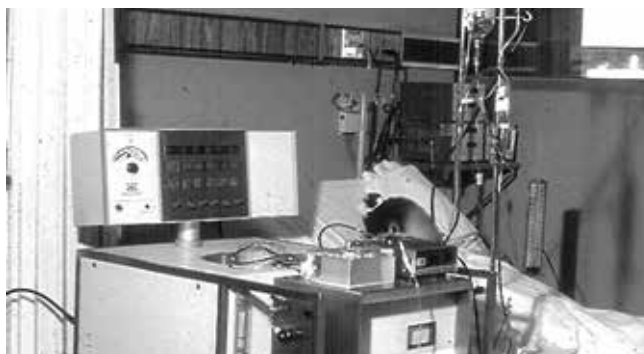


Figura 2 Unidad de Cuidados Intensivos HGO2 CMN IMSS hemodiálisis en paciente con Insuficiencia renal aguda por eclampsia 1973

En este mismo año la revista de nefrología describe la hemodiálisis con exanguineo transfusión y oxigenación en choque séptico que es el antecedente de la plasmaféresis (en la primera década de este siglo) en el mundo para tratar el síndrome de disfunción orgánica múltiple. **Figura 3**

En 1981 en nuestra revista se describen los primeros 20 casos de insuficiencia renal aguda y anemia hemolítica y trombocitopenia en toxemia del embarazo; en 1982 por primera vez a nivel mundial se describen

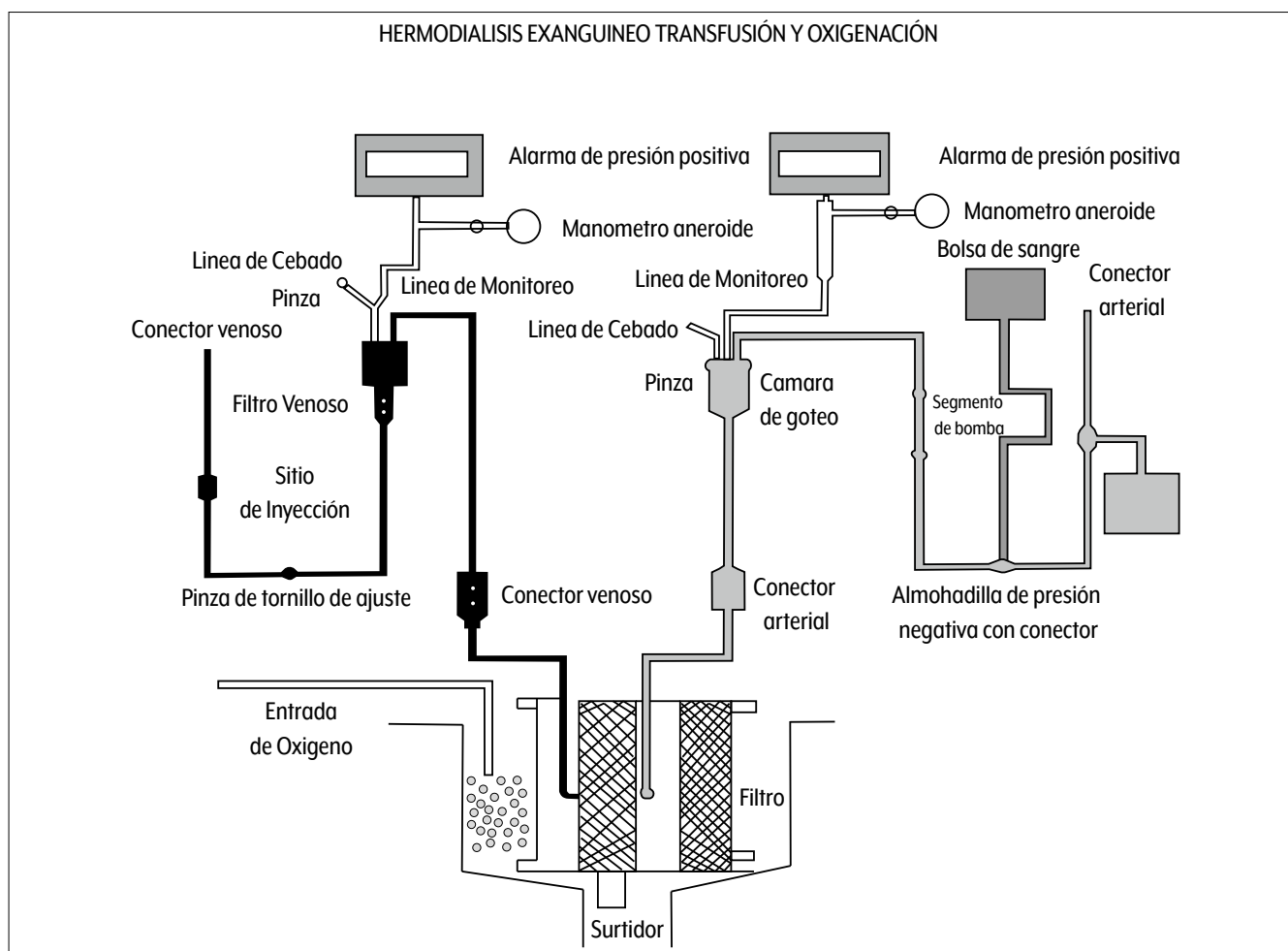


Figura 3 Esquema de riñón artificial RSP por el cual se efectuaba exanguíneo transfusión y barboteo de oxígeno

79 casos de microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular en la toxemia en la revista del IMSS, que posteriormente los gineco-obstetras y los mismos nefrólogos mexicanos describen como **HELLP** descrito por Weistein meses después en el mismo año y que no cumple con los requisitos para efectuar este diagnóstico. Lo que motiva la publicación de otro artículo en el 2006 en la revista de la Academia Mexicana de Cirugía llamado **“La Mentira del HELLP”**, este artículo estuvo en el primer lugar del 2006 al 2013 en el top de los artículos del tema escritos en estos años de todas las revistas mundiales en Bio-Med-Lib, en 2014 bajo al decimo lugar y en el primer semestre de este año ocupó nuevamente el primer lugar. Esto demuestra la importancia de la aportación de la nefrología mexicana a la medicina.

En este mismo año en la revista de Nefrología Española se publican los resultados de 40 biopsias renales en 107 pacientes con sepsis que desarrollaron insuficiencia renal aguda con resultados que demuestran el daño en glomérulos, túbulos y va-

sos; para los primeros del 27.5%, para los segundos el 50% y para los últimos el 22.5%. En el 2007 y en el 2010 se publica una nueva prueba de función renal por un biomarcador que obtiene el primer lugar del premio Mario Shapiro del Colegio Mexicano de Medicina Crítica y Terapia Intensiva y que tiene una sensibilidad y especificidad igual o mejor que la depuración de creatinina. **Figuras 4,5,6**

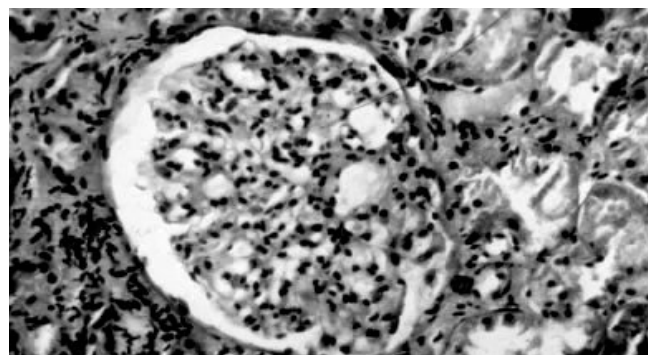


Figura 4 lesión glomerular en paciente con insuficiencia renal aguda por sepsis

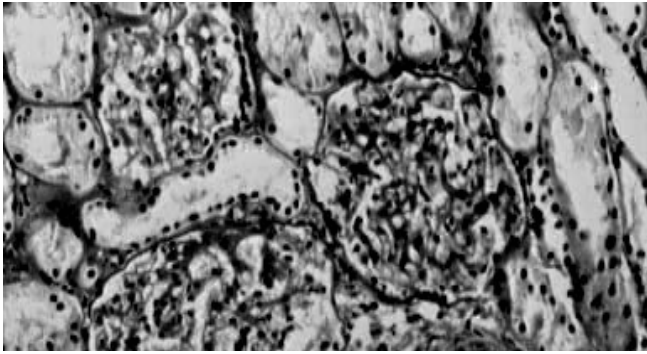


Figura 6 lesión glomerular y vascular en paciente con insuficiencia renal aguda por sepsis

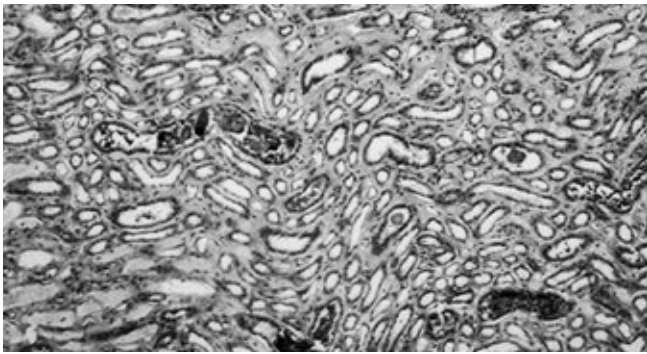


Figura 5 necrosis tubular en paciente con insuficiencia renal aguda por sepsis

En el 2013 se efectúa un análisis del síndrome de insuficiencia renal aguda y se concluye que la clasificación de RIFLE y AKIN y con las indicaciones de la terapia de remplazo renal con los criterios de **KDOQUI** no son efectivas para mejorar la morbilidad y mortalidad de este síndrome.

Cuadro 1,2,3 y tabla 1.

Se puede concluir en este capítulo que sin el apoyo de los nefrólogos de nuestro colegio no se hubiera creado la terapia intensiva.

ESTADIO	CREATININA (mg/dl)	DIURESIS ml/kg/hora	COMENTARIO
I	Cr x 1.5 ó Cr ≥ 0.3	< 0.5 durante 6 hrs.	Disfunción renal
II	Cr x 2	< 0.5 durante 12 hrs.	Disfunción renal
III	Cr x 3 ó bien Cr ≥ 4 con aumento ≥ 0.5 ó pacientes con TRS	< 0.3ml durante 24 hrs. Anuria por 12 horas	Probable insuficiencia

Cuadro 2 Clasificación de akin (modificada por Díaz de León)

DIÁLISIS TEMPRANA	R RIESGO	Ficticio: < volumen urinario 0.5 ml/kg/hora por 6 horas. > Creatina sérica x1.5 < Filtración glomerular 25%. Verdadero: Filtración glomerular <15ml/min.
	I INJURIA DAÑO	Ficticio: < volumen urinario <0.5 ml/kg/hora por 12 horas. > Creatina sérica x2 < Filtración glomerular 50% Verdadero: Filtración glomerular <15ml/min.
	F FALLA INSUFICIENCIA	Ficticio: < volumen urinario <0.3 ml/kg/hora por 12 horas ó más. Verdadero: (?) > Creatinina sérica x 3 < Filtración glomerular 75% Verdadero: Filtración glomerular <15ml/min.
	L LESIÓN	Ficticio: Si no hay biopsia renal no se puede determinar la lesión. Verdadero: Biopsia renal para determinar el tipo de lesión cuando hay oliguria o anuria por más de 4 semanas.
DIÁLISIS CRÓNICA TRASPLANTE	E FINAL DE LA FUNCIÓN	Enfermedad renal previa o hialinización o calcificación glomerular. Filtración glomerular disminuida previa con manifestaciones de uremia posterior a riesgo, injuria o falla con más de tres meses de duración. Gabinete (US. gama gramma renal) riñones disminuidos de tamaño v biopsia renal demostrando daño glomerular.

Cuadro 1 Clasificación de RIFLE modificada por Diaz De León

TERAPIA INTENSIVA

ESTADIO	>Cr en 24 horas	>Cr en 48 horas	COMENTARIO
I	0.3 mg/dl	0.5 mg/dl	Disfunción renal
II	0.5 mg/dl	1 mg/dl	Disfunción renal
III	1 mg/dl	1.5 mg/dl	Disfunción renal a descartar insuficiencia

Cuadro 3 Clasificación cinética (modificada por Díaz de León)

CRITERIOS PARA INICIAR TERAPIA SUSTITUTIVA	
1	ANURIA O OLIGURIA MENOR DE 200 ml EN 12 HORAS
2	ACIDOSIS METABÓLICA GRAVE CON PH menor de 7.1
3	HIPERAZOEMIA GRAVE CON BUN IGUAL O MAYOR 80 mg/dl
4	HIPERCALCEMIA IGUAL O MAYOR DE 6.5 mEq/l
5	SIGNOS CLÍNICOS DE TOXICIDAD URÉMICA
6	HIPONATREMIA O HIPERNATREMIA GRAVE CON < Na de 115 o > DE 160 mEq/l
7	HIPERTERMIA
8	ANASARCA O SOBRECARGA DE LÍQUIDOS IMPORTANTE
9	INSUFICIENCIA ORGÁNICA MÚLTIPLE QUE INCLUYE LA RENAL
ESTA CLASIFICACIÓN ESTABLECE QUE SI SE CUMPLE UN CRITERIO SE DEBE PLANTEAR LA TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL (TRR), SI EXISTEN DOS ES OBLIGATORIA (TRR) Y SI HAY MAS DE TRES LA (TRR) ES DE URGENCIA.	

Tabla 1 Clasificación de KDOQUI



EQUILIBRIO ÁCIDO BASE ECUACIÓN DE HENDERSON Y HASSELBACH

Jesús Carlos Briones Garduño

BREVE RECUENTO HISTÓRICO

A pesar de que los ácidos se conocían desde la antigüedad, especialmente por su sabor y su capacidad para corroer metales y enrojecer la tintura de tornasol, la historia del equilibrio ácido-base puede remontarse al siglo XVI cuando Paracelso planteó la teoría de que algunas enfermedades eran causadas por depósitos alcalinos y necesitaban ácidos para su curación. En 1692 Newton planteó que “los ácidos se caracterizaban por tener una gran fuerza de atracción y por tanto todo lo que atrae y es atraído con fuerza puede ser llamado ácido”. Ya en el Siglo XVIII Antoine Lavoisier, Bertholet, Humphry Davy, Gay Lussac y otros contribuyeron a un mejor conocimiento de los ácidos y las bases. En 1877 Friedrich Walter midió por primera vez el dióxido de carbono en el plasma y trató exitosamente con bases una acidosis metabólica. En la misma década Kussmaul describió la hiperventilación en la acidosis metabólica del diabético y posteriormente Bernard Naunyn introdujo el término de acidosis y lo definió como una producción excesiva de ácidos. En 1887 el sueco Svante Arrhenius, en su teoría de la disociación electrolítica, fue el primero en asociar la acidez a la disociación de los iones H^+ . A finales del Siglo XIX y Höber dieron a conocer el primer electrodo para medir concentraciones de H^+ . Entre 1901 y 1909 Sorensen introdujo el término y la escala logarítmica de pH. En 1912 Hasselbach demostró la relación entre la PCO_2 y la acidez, un año después Henderson postuló que la acidosis metabólica está principalmente determinada por el déficit de bases y no por el exceso de ácidos. Tres años más tarde, el propio Hasselbach, aplicó el término de pH y una fórmula logarítmica a la ecuación que Henderson había enunciado en 1908, relacionada con el sistema amortiguador del H_2CO_3/HCO_3^- , esta ecuación es la ya clásica ecuación de Henderson Hasselbach.

INTRODUCCIÓN

La vida humana es posible sólo dentro de parámetros estrechos del pH sanguíneo (6.8 a 7.8) por lo que el organismo está dotado de mecanismos homeostáticos muy sensibles encargados de mantener esta constante biológica. En condiciones normales los procesos metabólicos originan

sustancias ácidas como el ácido carbónico, el sulfúrico, el fosfórico, el láctico, el pirúvico y otros más. Incluso la degradación de alimentos habitualmente libera sustancias ácidas. Esto pone en evidencia una tendencia del organismo a producir ácidos; sin embargo el pH sanguíneo no se modifica, debido a que la concentración de iones de hidrógeno en los compartimentos extra e intracelulares es controlada estrechamente en el organismo, pues cambios muy pequeños podrían llevar a disfunciones celulares mayores.

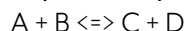
Las alteraciones del equilibrio ácido-básico son neutralizadas en condiciones normales por tres sistemas buffers: proteínas intracelulares (hemoglobina), componentes titulares (carbonato de calcio, fosfato de calcio), el sistema bicarbonato-ácido carbónico. Entender las alteraciones en el equilibrio ácido-base es clínicamente fundamental para diagnosticar y realizar un tratamiento adecuado. En los últimos años se han publicado diversos trabajos que en forma general plantean una controversia sobre dos modelos para entenderlas (el método tradicional y el método moderno).

El método tradicional fue desarrollado en base al trabajo de Henderson-Hasselbach y continúa siendo el más utilizado en la práctica clínica. Una ventaja de este método es que es relativamente fácil de entender y de aplicar, sin embargo se han identificado algunos problemas con su interpretación. El uso del HCO_3^- y de la PCO_2 para describir diferentes tipos de alteraciones ácido base ha generado la suposición de que estas dos variables son independientes de los factores que finalmente determinan el pH; es decir, que la disociación de equilibrio para el ácido carbónico es el sistema de control para el ajuste del pH.

El método moderno fue inicialmente propuesto por Stewart a principios de los años 80 y propone que el comportamiento y concentración de ciertos iones y moléculas ($[\text{H}^+]$, $[\text{OH}^-]$, $[\text{HCO}_3^-]$, $[\text{CO}_2]$, $[\text{HA}]$, $[\text{A}^-]$) en un medio acuoso está determinado por la acción de las leyes de la química sobre las variables independientes: la diferencia de iones fuertes Strong Ion Difference (SID), presión parcial de bióxido de carbono (PCO_2) y el total de aniones débiles en la solución (ATOT).

EL MÉTODO TRADICIONAL

Muchas reacciones en los sistemas biológicos son reversibles y alcanzan su equilibrio. El equilibrio constante depende de un número de factores entre los cuales se incluye la temperatura.



En 1909 Henderson aplicó la ley de acción de masas (ver adelante) para equilibrar la reacción del ácido carbónico:



Reorganizó la ecuación para permitir el cálculo del pH:

$$K_1 = \frac{[\text{H}^+] \times [\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

Entonces:

$$[\text{H}^+] = K_1 \times \frac{[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{HCO}_3^-]}$$

$$K_2 = \frac{[\text{CO}_2] \times [\text{H}_2\text{O}]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

$$[\text{H}_2\text{CO}_3] = \frac{[\text{CO}_2] \times [\text{H}_2\text{O}]}{K_2}$$

Y si el H_2O se considera como constante:

$$[\text{H}_2\text{CO}_3] = K_3 \times [\text{CO}_2]$$

Después se sustituye el H_2CO_3 :

$$[\text{H}^+] = K_4 \times \frac{[\text{CO}_2]}{[\text{HCO}_3^-]}$$

K_1 , K_2 , K_3 y K_4 son constantes numéricas diferentes. Posteriormente Hasselbach reorganizó logarítmicamente la Ecuación de Henderson:

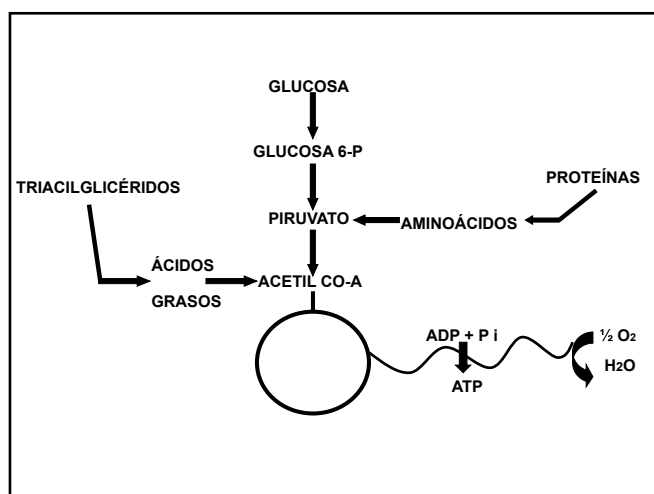
$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

Introdujo la PCO_2 dentro de la ecuación en lugar del CO_2 :

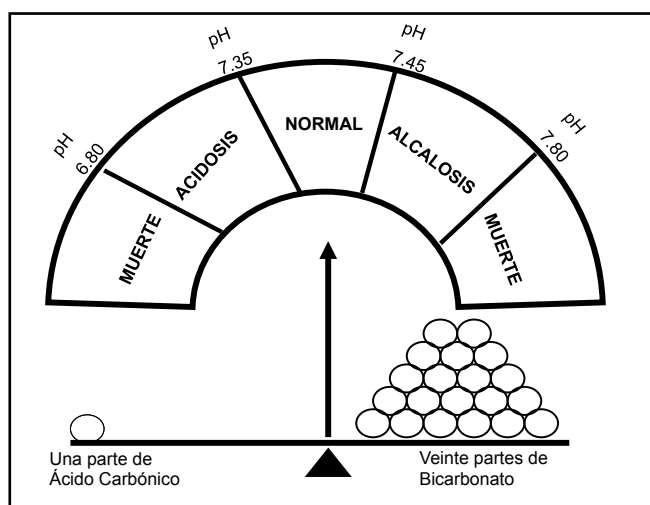
$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\text{SCO}_2 \times \text{pCO}_2}$$

La SCO_2 es el coeficiente de solubilidad para el dióxido de carbono y pK es el logaritmo negativo del equilibrio constante de K_4 .

Con base a lo anterior inferimos que el dióxido de carbono y el HCO_3^- son variables que determinan el sistema que corrige las alteraciones de la $[H^+]$; sin embargo, hoy en día está claro que cualquier cambio en la $PaCO_2$ causará trastornos en la HCO_3^- , motivo por el cual la concentración de HCO_3^- no puede ser utilizada per se cómo un indicador de alteraciones metabólicas. Es por esto que se desarrollaron métodos que estimaran el componente metabólico que se produce con los cambios ácido-base.



Metabolismo intermedio (producción de ácidos orgánicos a nivel celular)



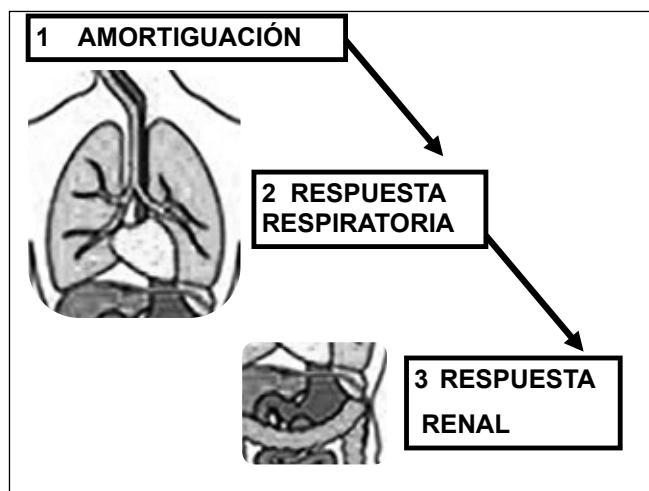
Espectro del pH celular compatible con la vida y relación entre el sistema $HCO_3^-/H_2CO_3^-$

En el presente trabajo mencionaremos dos métodos constantemente empleados, el exceso de base y la brecha aniónica. En 1960 Siggard-Andersen & Ángel propusieron el término “exceso de base”, el cual se define como la concentración de $[H^+]$ requerida para regresar el pH a 7.4, siempre y cuando la PCO_2 se mantenga constante en 40 mmHg.

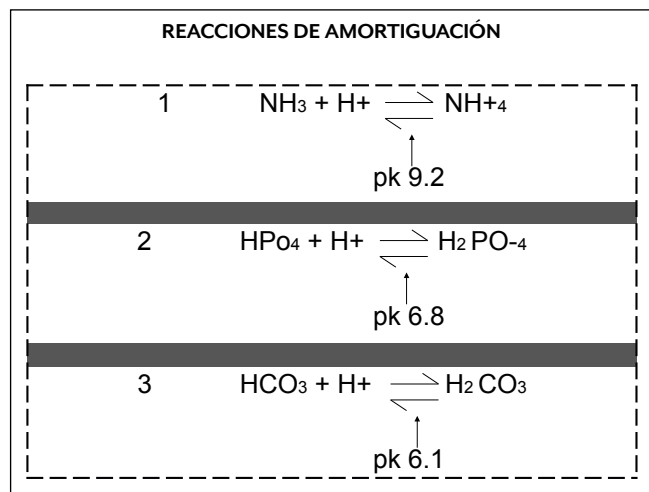
La brecha aniónica se basa en el principio de electro-neutralidad y se calcula:

$$([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

Su valor es usualmente positivo y refleja los aniones que no son tomados en cuenta en la fórmula, como proteínas, fosfatos y sulfatos. Este bemo en la fórmula puede causar errores de interpretación en el paciente crítico que generalmente presenta disminución en la concentración de albúmina plasmática.



Mecanismos fisiológicos en la respuesta ácido-base



Sistemas Buffer y su constante de disociación

ECUACIÓN DE AMORTIGUACIÓN

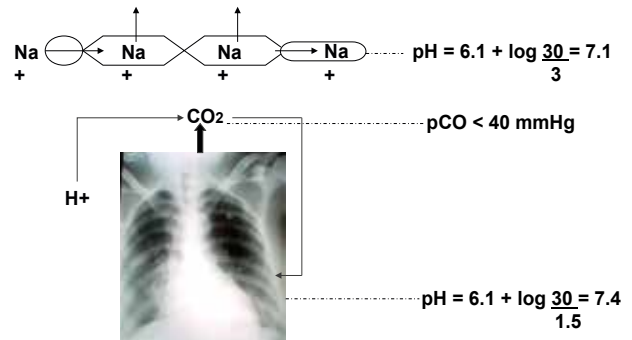
$$(H^+) = K_A \frac{(\text{Donador de } H^+)}{(\text{Aceptor de } H^+)} \quad 1$$

También puede escribirse como:

$$pH = pK_A + \log \frac{(\text{Aceptor de } H^+)}{(\text{Donador de } H^+)} \quad 2$$

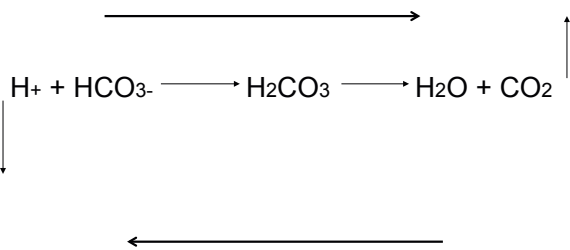
Sistemas Buffer y su constante de disociación

ACIDOSIS METABÓLICA



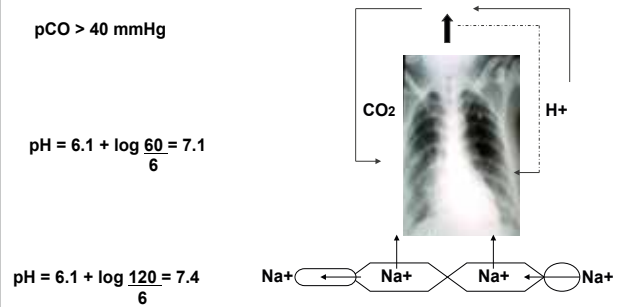
Explicación bioquímica del equilibrio ácido-base

RELACIÓN ENTRE PULMÓN Y RIÑÓN



Ecuaciones de amortiguación de Henderson-Hasselbalch

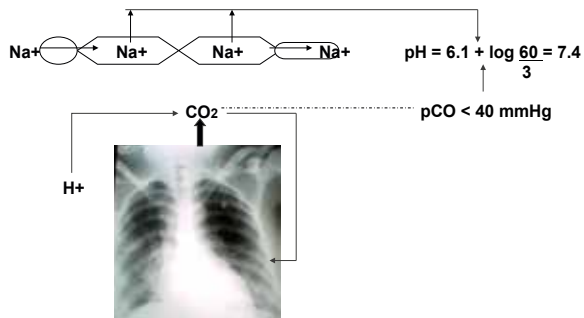
ACIDOSIS RESPIRATORIA



Explicación bioquímica de la acidosis respiratoria

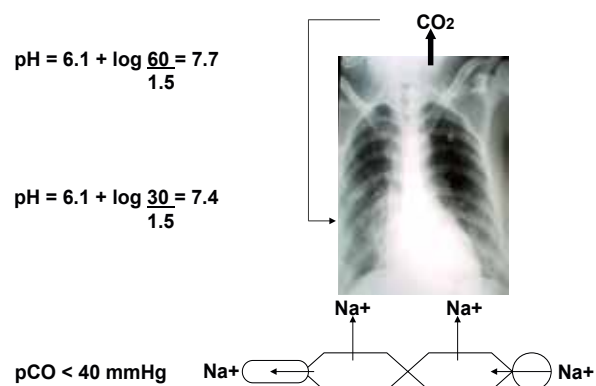
EQUILIBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Ecuación de Henderson- Hasselbalch
 $pH = pK + \log \frac{(Na^+) (HCO_3^-)}{(H^+ HCO_3^-)}$

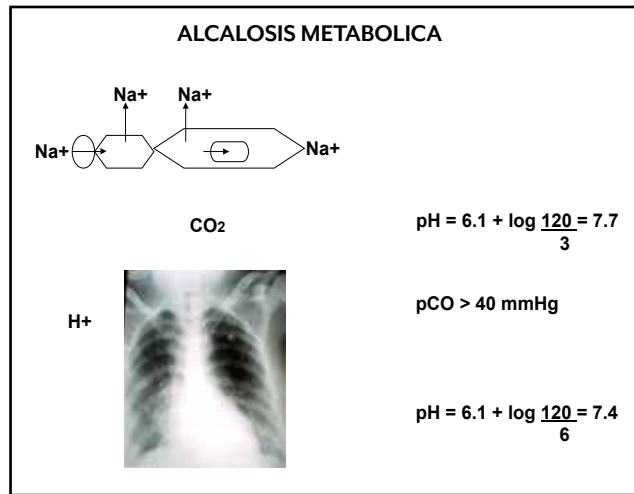


Interacción bioquímica entre pulmón y riñón

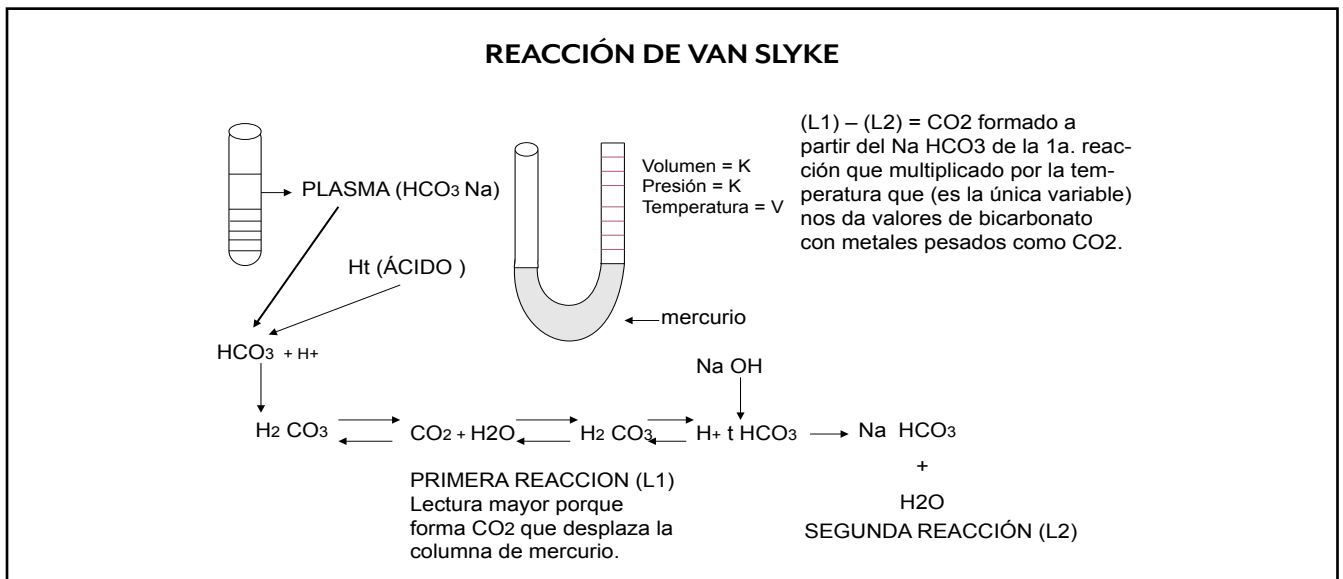
ALCALOSIS RESPIRATORIA



Explicación bioquímica de la alcalosis respiratoria



Explicación bioquímica de la alcalosis metabólica



Reacción de Van Slyke, y fundamento del micro gasómetro



EQUILIBRIO ÁCIDO BASE (STEWART)

Mónica Elizabeth Linarte Basilio
Ángel Augusto Pérez Calatayud

INTRODUCCIÓN

La ecuación de Henderson-Hasselbach considera al bicarbonato como la variable principal, por ello se desarrollaron diferentes métodos para el diagnóstico de trastornos ácido-base primarios o mixtos basados en su concentración, la ventaja de ésta ecuación es que cuantifica los cambios no respiratorios en el estado ácido-base, pero su debilidad radica en infraestimar los efectos acidificantes cuantitativos de otras moléculas como el lactato, por ello la alcalosis asociada a hipoalbuminemia y la acidosis secundaria a hiperfosfatemia son mal entendidos y mal explicados usando un abordaje centrado en el bicarbonato.

Peter Stewart, fisiólogo canadiense, a finales de la década de los 70 y principios de los 80, propuso otro enfoque para la fisiología y para las alteraciones en el equilibrio ácido-base a partir de un modelo matemático que se fundamenta en la distribución de las cargas y que considera los fluidos corporales, como un sistema fisicoquímico, que sigue 3 principios fundamentales:

1. Conservación de la carga eléctrica (Electroneutralidad); en una solución acuosa la suma de todos los iones de carga positiva (cationes), debe ser igual a la suma de todos los iones de carga negativa (aniones).
2. Conservación de la masa. En toda reacción química la masa se conserva, significa, que la masa total de los reactivos es la masa total de los productos.
3. Disociación del agua

La ecuación de Hendersosn-Hasselbalch no considera todos los factores implicados en la $[H^+]$, por lo tanto, no es capaz de explicar las complejas anomalías metabólicas del equilibrio ácido-base. El modelo de Stewart examina la relación entre el movimiento de iones a través de las membranas biológicas y los consecuentes cambios en el pH^2 , el HCO_3^- se replantea como una variable dependiente, estableciendo que los cambios en la $[H^+]$ y por ende del pH sólo pueden producirse modificando tres factores o variables dependientes.

- a) **La PCO_2** : se define cómo la presión que ejerce el CO_2 en la sangre arterial dentro de la mezcla de gases (independientemente de cada gas), con las implicaciones fisiológicas previamente mencionadas. Se caracteriza por su libre difusión en los diferentes compartimentos.

b) La concentración total de ácidos débiles no volátiles ($[A_{TOT}, ADT]$); un ácido es débil o fuerte de acuerdo a su capacidad de disociarse en una solución, éstos determinan la electroneutralidad. Corresponde a la albúmina, los fosfatos inorgánicos y al HCO_3^- (iones débiles), que se encuentran parcialmente disociados en el tampón sanguíneo.

El rango operacional del pH para un ácido débil es el pH de la solución que está dentro de una unidad de pH de la constante de disociación de un ácido débil (pka), por ello se pueden dividir ácidos débiles de ácidos fuertes. A pH de 7.4 un ácido con un pka de 6.4 estará disociado en un 90%. Fisiológicamente un ácido débil es aquel que tiene un $pka > 5.4$ a $37^\circ C$ y un ácido fuerte es el que tiene un $pka < 5.4$, por ello el acetato y el gluconato son aniones fuertes.

Las ecuaciones con las que se calcula el efecto aniónico de la albúmina y el fosfato como ácidos débiles son:

$$\text{Albúmina aniónica (mEq/L)} = [\text{Albúmina}] \text{g/L} \times (0.123 \times \text{pH} - 0.631)$$

$$\text{Fosfato aniónico (mEq/L)} = [\text{Fosfato}] \text{mmol/L} \times (0.309 \times \text{pH} - 0.469)$$

Clínicamente la fórmula recomendada para valorar la contribución de los ácidos débiles (A^-) es:

$$[A^-] = 0.25 \times [\text{Albúmina}] \text{g/L} + 1.3 \times [\text{Fosfato}] \text{mmol/L}$$

Wilkes demostró que la DIF a una PCO_2 normal modifica el pH de acuerdo a las modificaciones en la albúmina, por lo tanto, la pérdida de ácidos débiles del plasma indica alcalinización.

c) **La diferencia entre iones fuertes (DIF)**, los iones fuertes son aquellos que se disocian completamente en una solución acuosa, es la diferencia entre la suma de las concentraciones de las cargas positivas fuertes (cationes) y las concentraciones de las cargas negativas fuertes (aniones) del plasma, siendo los más importantes el Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- y el lactato, que están totalmente disociados y no participan en reacciones de transferencia de protones.

Además corrige los cálculos del abordaje tradicional relacionados a la curva de los amortiguadores, exceso de base y brecha aniónica.

De manera normal en el plasma existe un exceso de cationes, por lo que la DIF es un valor positivo entre 40-42 mEq/L (cargas de iones presentes), un aumento del DIF corresponde a un incremento del pH (alcalosis) y la disminución corresponde a un descenso del pH (acidosis).

Para poder determinar el componente metabólico del equilibrio ácido-base con el modelo de Stewart, se debe tener en cuenta el cálculo del gap de iones fuertes (GIF) y para ello se debe calcular primero la DIF aparente (DIF_a) y la DIF efectiva (DIF_e).

$$DIF_a = ([Na^+] + [K^+] + [Mg^{2+}] + [Ca^{2+}]) - ([Cl^-] + [lactato^-])$$

En ésta no se toman en cuenta los ácidos débiles

$$DIF_e = ([2.46 \times 10^{-8}] \times (PCO_2 / 10^{-\text{pH}})) + ([\text{albúmina}] \text{g/L} \times 0.123 \times (\text{pH} - 0.631) + [\text{fosfatos}] \text{mmol/L} \times 0.309 \times (\text{pH} - 0.469))$$

En esta se incluyen los ácidos débiles

Para el cálculo del GIF se realiza la diferencia entre DIF_a y DIF_e ($GIF = DIF_a - DIF_e$), indica que otros aniones débiles no medidos como: los cetoácidos, los sulfatos, los uratos, el citrato, el piruvato, el acetato y gluconato. Esta diferencia o brecha ha sido denominada diferencia o brecha de iones fuertes para distinguirla de la brecha aniónica (Anión Gap). La diferencia de iones fuertes es < 2 mEq y se eleva en situaciones como la cetoacidosis diabética y la insuficiencia renal. Conforme disminuye la diferencia de iones fuertes se incrementa la $[H^+]$ y disminuye el pH. Los iones fuertes, por el principio de conservación de masas, modifican por el principio de electroneutralidad la $[H^+]$ a través de cambios en la disociación del agua.

El GIF es igual a cero cuando a la $[Cl^-]$ y a la $[lactato^-]$ sólo se les suman los tampones plasmáticos (bicarbonato, albúmina y fosfatos); en otros términos

$$GIF = 0, \text{ si } DIF_a = ([HCO_3^-] + [\text{albúmina}] + [HPO_4^{2-}]).$$

VARIABLES INDEPENDIENTES Y DEPENDIENTES

Representan una de las propiedades fundamentales del módulo físico-químico así mismo, son aquellas que determinan la variación primaria del equilibrio ácido-base por su impacto en la disociación del agua.

- Diferencia de los iones fuertes
- Ácidos débiles totales
- pCO₂
- Variables dependientes son aquellas que se modifican en respuesta a la variación primaria.
- Radicales hidroxilo
- Hidrogeniones
- Bicarbonato
- [CO₃²⁻]
- Iones débiles

APLICACIONES CLÍNICAS

De acuerdo al modelo físico-químico las alteraciones del estado ácido-base se dividen en respiratorias y metabólicas y son resultado de la compleja interrelación entre los diferentes determinantes y sus reguladores.

Respiratorias:

Los efectos de los cambios de la pCO₂ de acuerdo al modelo de Stewart se comportan de manera semejante al abordaje tradicional y producen modificaciones en la [H⁺] en relación a:



Metabólicas:

Las alteraciones no se abordan como un efecto de las modificaciones en la concentración del bicarbonato, debido a que ésta es una variable dependiente. Los dos condicionantes de las modificaciones metabólicas son la DIF y los ácidos débiles totales. Cuando los valores de proteína son normales la DIF es de 40mEq/L. Cualquier modificación de éste valor es equivalente al exceso de base estándar.

Un abordaje práctico del análisis del estado ácido-base se puede resumir de la siguiente manera:

Alcalosis metabólica:

Hipoalbuminémica: síndrome nefrótico, cirrosis.

Brecha de iones fuertes elevada: pérdida de cloro: vómito, succión gástrica, diuréticos, diarrea, síndrome de Liddle, Bartter y Cushing y carga de sodio.

Acidosis metabólica:

DIF baja con brecha de iones fuertes elevada: ceptoacidosis, acidosis láctica, salicilatos, metanol. DIF baja con brecha de iones fuertes baja: acidosis tubular renal, solución salina, diarrea, nutrición parenteral. **Tabla 1 y Tabla 2**

Tabla 1 Evaluación del equilibrio ácido-base de acuerdo al modelo físico químico de Stewart.

Constantes/variables Stewart		Clasificación	Acidosis	Alcalosis
PCO ₂		Respiratorio	↑	↓
[DIF,]	Exceso/déficit de cloro	Metabólico	↓	↑
	Brecha de iones fuertes		↑	
[ATOT]		Modulador, incrementan o disminuyen de acuerdo al trastorno ácido base	↑	↓
	Extracelular			
	Albúmina			
	Fosfato			
	Intracelular		↑	
	DPG			↓
Constantes (K _a , K _w , K ₁ , K ₃ y SCO ₂)		Modulador, incrementan o disminuyen de acuerdo al trastorno ácido base	↑	↓
Temperatura				

Tabla 2 Variables determinantes del pH de acuerdo al abordaje tradicional y al fisicoquímico

Variable tradicional	Variable fisico-química	comentarios
pH	pH	Potencia de hidrogeniones
pCO ₂	pCO ₂	Presión de bióxido de carbono
pCO ₃	CO ₂ TOTAL	El CO ₂ total incluye CO ₂ disuelto y CO ₃ junto con el HCO ₃ ⁻ de todos modos en el pH fisiológico las dos variables son muy similares
Base buffer EEB	DIF efectiva	En la ausencia de aniones medidos DIFe = DIFa = DIF, sin embargo esto pasa raramente
	DIF actual	Para sangre in vivo EEB más que EBA cuantifica la cantidad de ácidos fuertes que son necesarios para regresar la DIF a su punto de equilibrio. (pH 7.4 y CO ₂ = 40). Nótese que un cambio en el EEB puede contribuir a un cambio en los A ⁻ o DIF, pero EEB solo cuantifica el cambio en la DIF para alcanzar el equilibrio. En el caso de un cambio en A ⁻ , el nuevo equilibrio para la DIF sería diferente.
Brecha aniónica	DIF equilibrio	
	A + X	Virtualmente los A ⁻ son albúmina y fosfato. A ⁻ son aproximadamente 2 (albúmina en gr/ dL y 0.5 gr/dL de fosfato) El valor de X ⁻ es la diferencia entre todos los aniones no medidos y todos los cationes no medidos. Ya que los aniones no medidos suelen ser mayores a los cationes no medidos, el GIFno de X ⁻ es positivo.
Brecha aniónica A	Brecha aniónica fuerte	La brecha aniónica menos A ⁻ se aproxima a DIF a menos que la brecha aniónica no considere a Mg ²⁺ , Ca ²⁺ o lactato. Con esto tenemos que, A ⁻ + X ⁻ = a la brecha aniónica. De todos modos DIF va a cambiar si los ácidos débiles enmascarados están presentes.
NA	AΔ ⁺	AΔ ⁺ = A ⁻ + AH

DIF. Diferencia de iones fuertes; DIFa Diferencia de iones fuertes aparente; DIFe Diferencia de iones fuertes efectiva;
 EEB Exceso estándar de base; EBA Exceso de base actual; X⁻ Aniones medidos; AΔ⁺ Ácidos débiles totales; AH Ácidos débiles disociados;
 pCO₂ Presión parcial de dióxido de carbono.



EQUIPO DE RESPUESTA RÁPIDA EN OBSTETRICIA CRÍTICA

Jesús Carlos Briones Garduño
Manuel Antonio Díaz de León Ponce

INTRODUCCIÓN

La razón de que la mortalidad materna en nuestro país no ha disminuido como se ha esperado, es debido a tres factores principales; la falta de aprendizaje de autoayuda por parte de las pacientes, la mala preparación del médico y la necesidad de áreas especializadas para atender a estas pacientes. En respuesta a estos conceptos, propone que dentro de las estrategias hospitalarias se contemple la implementación de equipos de respuesta rápida, y que en obstetricia se denominó inicialmente como **CÓDIGO MATER** (de maternidad). El primer hospital en implementarlo fue el Hospital de las Américas del Instituto de Salud del Estado de México, aunque en la actualidad tiene diversas denominaciones tales como **código ERI**, **código rojo**, **código artemisa**, etc.

Concepto: es un sistema de atención de respuesta rápida, concebida como una estrategia hospitalaria para la atención multidisciplinaria de la urgencia obstétrica (hipertensión arterial, sangrado y sepsis).

Código mater: equipo multidisciplinario de profesionales de la salud cuya función es optimizar el sistema de atención y los recursos hospitalarios (gineco-obstetra, enfermera, intensivista-internista, pediatra, anestesiólogo, trabajadora social, laboratorio y radiología), capacitados en urgencias obstétricas.

Objetivo: prevenir y/o disminuir la mortalidad materna y perinatal, mediante tres acciones (A identificar, B tratar y C trasladar)

PROCESO ABC:

A. Identificar (signos de alarma)

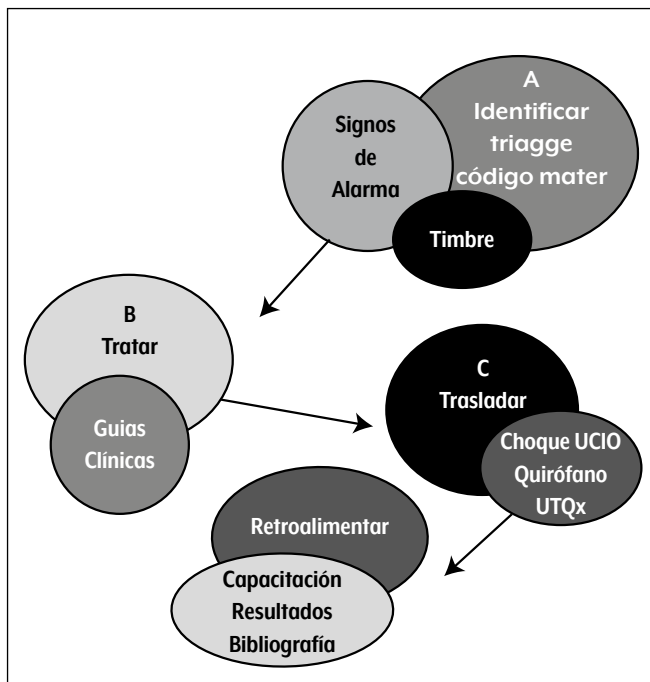
- Hipertensión o hipotensión arterial
- Convulsiones tónico-clónicas
- Alteraciones del sensorio o estado de coma
- Sangrado transvaginal u otra vía
- Taquicardia – taquipnea, cianosis,
- hipertermia > 38.5°C
- choque

B. Tratar (guías clínicas nacionales o internacionales)

- Preeclampsia-eclampsia
- Sangrado obstétrico Sepsis

C. Trasladar

- Unidad de choque o cuidados intensivos obstétricos
- Quirófano o unidad de toco-cirugía

Ruta Crítica

Briones GJC, Díaz de León PM. MATER Equipo de respuesta en obstetricia crítica. Rev Asoc. Mex med Crit y Ter int 2009; 24(3): 108-109.

1. **Ingresar la paciente** por sus propios medios o por personal de ambulancia.
2. **Es valorada** por personal Triage, quien activa código mater mediante alarma sonora.
3. **Inicia tratamiento** de acuerdo a guías clínicas.
4. **Traslada** para manejo complementario a unidad de choque o cuidados intensivos obstétricos, o bien a quirófano o la unidad de toco-cirugía.
5. **Retroalimentación** permanente del sistema, mediante capacitación continua, evaluación crítica de resultados y revisión periódica de la evidencia científica.

TRATAR Y TRASLADAR**Funciones específicas****Gineco-obstetra:**

- Valoración integral materno – fetal
- Estado de conciencia
- Cardio-pulmonar
- Reflejos ósteo-tendinosos
- Frotis de sangre periférica
- Rastreo ultrasonográfico básico (vitalidad fetal, localización placentaria y calidad del líquido amniótico)
- Exploración pelvi genital
- Inicio de tratamiento acorde con el diagnóstico mediante guías clínico-terapéuticas correspondientes
- Es el responsable de la resolución obstétrica-quirúrgica.

Enfermera:

- Signos vitales, venoclisis y toma de muestras sanguíneas e instala sonda de Fóley.
- Presión arterial
- Frecuencia cardiaca
- Frecuencia respiratoria
- Temperatura
- Toma muestras laboratorio (BH, glucosa, Enzimas, coagulación)
- Instala venoclisis con 1000 ml de solución mixta
- Inserta sonda de Fóley N° 16 con bolsa recolector
- Cuidados generales de enfermería.

Intensivista – internista: valoración neurológica, hemodinámica y metabólica.

- Escala de Glasgow
- Gasto cardiaco y resistencias vasculares periféricas (bioimpedancia)
- Función hepato renal (pruebas de función hepática y taller renal)
- Hidroelectrolítico y ácido-base (electrolitos séricos y gasometría)
- Niveles de glicemia
- Ventilación y capnografía
- Apoyo órgano funcional y tratamiento multiorgánico

Pediatra:

- Conocer las condiciones fetales y preparar reanimación neonatal.
- Aplicación de surfactante exógeno
- Apoyo ventilatorio mecánico
- Reanimación básica y avanzada
- Tratamiento integral del recién nacido

Anestesiólogo:

- Conocer las condiciones maternas y fetales y adecuar manejo anestésico.
- Intubación oro o naso traqueal
- Anestesia general inhalatoria
- Anestesia loco-regional
- Reanimación hemodinámica con cristaloides, coloides y hemoderivados

Trabajadora Social:

- Vinculación con los familiares de las pacientes y con otros hospitales o servicios.
- Información sobre estado de salud
- Consentimiento informado para diversos procedimientos
- Trámites administrativos diversos
- Vinculación con centro hospitalarios o servicios en otras unidades médicas

Laboratorio:

- Realizar exámenes solicitados con carácter de urgencia.
- Biometría hemática con cuenta de plaquetas

- Pruebas de coagulación (Tiempo de Pro trombina, tromboplastina parcial, tiempo de trombina y fibrinógeno)
- Determinación de glucosa, ácido úrico y creatinina séricas
- Aminotransferasas y deshidrogenadaláctica
- Gasometría arterial o venosa
- Electrolitos séricos (sodio, potasio y cloro)
- Pruebas de compatibilidad sanguíneas, grupo sanguíneo y factor Rh

Ultrasonido:

- Rastreo abdominal y pélvico.
- Monitorear frecuencia cardíaca, movimientos somáticos, presentación, sitio de inserción placentaria y características morfológicas de la misma, apreciación semi-cuantitativa del líquido amniótico, valoración de reactividad fetal mediante cardiotocografía externa y flujometría Doppler de arterias uterinas, umbilical y cerebral media fetal.

RETROALIMENTACIÓN

- Capacitación continua en urgencias obstétricas (desarrollo de destrezas y habilidades sobre guías clínicas estatales y federales).
 - Discusión dirigida de resultados clínicos hospitalarios.
 - Revisión crítica de la evidencia científica actualizada.
-



FETO EN ESTADO CRÍTICO

Berenice Zavala Barrios
Jesús Carlos Briones Garduño

INTRODUCCIÓN

La historia indica que el análisis del comportamiento del estado fetal, aun cuando algunos aspectos anatómicos de la circulación fetal ya habían sido descritos por Galeno (siglo II a. C.), se inició con la primera descripción morfológica fetal (aunque incompleta) en 1928 por Harvey. Las características funcionales básicas fueron descritas por Barcroft entre 1934 y 1939 y Kolin, quien en 1936, introdujo los métodos de evaluación sin canulación, utilizando transductores electromagnéticos por adhesión, lo que permitía obtener información sobre la velocidad de un líquido, al situar las líneas de un campo magnético perpendicularmente al sentido del flujo. Satomura, en 1956, publicó las primeras aplicaciones del Doppler para el estudio de flujos vasculares. Fitzgerald y Drumm⁹, en 1977, realizaron por vez primera la evaluación del flujo umbilical por este procedimiento. En los últimos años la aplicación del efecto Doppler, como coadyuvante de la ultrasonografía convencional, permite evaluar la hemodinamia fetal de forma no invasiva.

Los cambios respiratorios durante el embarazo incluyen la disminución de la presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂) en la circulación materna, lo que facilita la transferencia de dióxido de carbono del feto a la madre. El feto tiene mecanismos de adaptación funcional y de crecimiento en un ambiente con poco oxígeno; la sangre fetal tiene más hemoglobina que la sangre de los adultos y la hemoglobina fetal tiene una mayor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina materna a las mismas presiones parciales de oxígeno. Además, en situaciones de riesgo la circulación fetal se vuelve preferente hacia órganos como el cerebro, glándulas suprarrenales y el corazón. Por otra parte, en relación con un adulto, el feto tiene un mayor número de capilares, mayor gasto cardíaco y frecuencia cardíaca superior.

La asfixia fetal se produce cuando se alteran estos mecanismos que aseguran un intercambio gaseoso de forma importante como para causar una acidosis metabólica significativa. Si progresa, el feto pierde la capacidad de proteger los órganos vitales debido a una disminución de su gasto cardíaco. Esto a su vez, conduce a una marcada hipotensión y posterior disminución en el flujo de sangre al corazón y el cerebro.

Los daños resultantes en el sistema nervioso central dependen de una variedad de factores, incluyendo la duración y la severidad del compromiso del intercambio de gaseoso, la condición subyacente del feto y la capacidad de los mecanismos de redistribución para proteger las células del cerebro de una lesión hipóxica y muerte neuronal. Por otro lado, si se prolonga la asfixia o no se corrige, se dará lugar a la muerte progresiva de las células de diferentes tejidos, órganos y en última instancia, la muerte fetal.

La anoxia fetal, es uno de los eventos más catastróficos que tiene la obstetricia, lo cual obliga que la atención se enfoque, por todo aquel que tiene a su cargo la resolución de casos obstétricos críticos, a la prevención cuidadosa de la anoxia intrauterina. Actualmente la ecografía fetal nos ha permitido reconocer con mayor precisión estos cambios hemodinámicos y determinar la conducta terapéutica más favorable para el feto. La ecografía acoplada al Doppler es una técnica no invasiva que permite estudiar la hemodinámica fetal y los mecanismos de adaptación al estrés hipóxico. Un adecuado conocimiento e interpretación de los datos fisiopatológicos de la circulación fetal facilita la interpretación de los resultados de las pruebas Doppler.

El abordaje de la patología crítica en Obstetricia es un tema reciente. En nuestro hospital el manejo se encuentra dirigido al estado materno y fetal en estado crítico; realizamos una evaluación integral a su ingreso mediante protocolo de evaluación ecosonográfica denominado E- MATER en donde se evalúa mediante ultrasonografía dirigida a las áreas de mayor impacto en las patologías críticas (pulmón, corazón, circulación, riñón y feto) utilizando criterios que nos sugieran control y reanimación mediante líquidos intravenosos, optimización del gasto cardíaco (utilizando inotrópicos), antibioticoterapia en

caso que se requiera, interrupción del embarazo y/o tratamiento quirúrgico, todo ello con indicación precisa de acuerdo a las normas y lineamientos.

Basándonos a la conceptualización del feto como paciente propuesta por Marjorie Reiley M en 1983¹¹ el objetivo de este estudio (tomando en cuenta que la paciente obstétrica en estado crítico suele modificar sus mecanismos compensadores lo cual a su vez puede comprometer el estado fetal) se desarrolla el presente trabajo para describir los resultados perinatales de estas pacientes, buscando modificar posteriormente conductas que puedan mejorar en conjunto la supervivencia del binomio.

Pacientes y métodos:

Se incluyeron todas las pacientes obstétricas con patología crítica que ingresaron a la Unidad de Cuidados intensivos de Ginecología y Obstetricia (UCIGO) en el Hospital General de México en el periodo comprendido entre el primero de enero de 2014 y 01 de enero de 2015 en las cuales se realizó evaluación Materno Fetal en conjunto con el personal de la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos para el manejo integral de la paciente y el feto en estado crítico utilizando el código E-MATER y se actuó de acuerdo al protocolo de manejo establecido según la respuesta de la paciente y el estado fetal.

Se analizaron los resultados mediante estadística descriptiva de los recién nacidos de dichas pacientes.

Resultados:

Se obtuvieron 166 madres con resolución obstétrica que desarrollaron embarazo de alto riesgo altamente comprometido ameritando ingreso a la UCIGO durante el periodo comprendido entre 01 de enero de 2014 al 01 de enero del 2015, las características de ellas se encuentran descritas en la **tabla 1**.

Tabla 1: Características de las madres al ingreso a la UCIGO

Variable	Media	Límites	Rango	Desviación Estándar
Edad (años)	26.1	17-45	28	7.3
Edad gestacional (semanas)	34.3	15-42	32.1	5.3
Días de estancia en UCIGO	5.2	1-21	20	3.6

Las patologías que ameritaron el manejo por la UCIGO fueron preeclampsia en 71%, hemorragia obstétrica 14%, y se englobaron en otras patologías a lupus eritematoso sistémico 2.4%, cardiopatía 2.4%, insuficiencia renal 1.8%, choque séptico 1.8%, trombosis venosa profunda 1.2%, Gestacional 1.2%, miastenia gravis 0.6%, pancreatitis 0.6%, hipertiroidismo 0.6%, hepatitis 0.6%, manejo de hidrops cardiaco 0.6%, diabetes 0.6%, y trombocitopenia 0.6%. Se registró una muerte materna de causa directa durante el periodo comprendido. Del total de 166 nacimientos, 48 % fueron femeninos, 48 % masculinos y 4 % indiferenciados. De ellos 60.2% fueron de termino (Capurro >37 semanas) y 39.8% prematuros; de acuerdo al peso por edad gestacional se determinó la existencia de restricción del crecimiento en un 35.5% por lo que el 64.5% presentó un peso acorde a la edad gestacional. Hubo 12% de muertes fetales incluyendo óbitos y abortos.

Se analizaron los resultados perinatales según patología materna y la distribución de los mismos se encuentra en la **Tabla 2 y Figura 1**.

Con respecto al pronóstico perinatal se analizó el Apgar al momento del nacimiento encontrando que sólo un 7.5 % del total de recién nacidos vivos presentaron Apgar menor a 6 puntos al primer minuto de nacimiento.

DISCUSIÓN

Los recién nacidos prematuros son más propensos a desarrollar resultado fetal desfavorable.

La puntuación de Apgar tiene una asociación estadísticamente significativa con la gestión del feto resultado la hipertensión en el embarazo. Los recién nacidos con bajo puntaje de Apgar (<7) son más propensas a desarrollar el resultado fetal desfavorable en comparación con los recién nacidos con buena puntuación de Apgar, en nuestro trabajo se ha encontrado solo 7.5% de fetos que obtuvieron Apgar menor a 6 puntos, el resto con un pronóstico favorable.

Tabla 2: Distribución de porcentajes de los resultados fetales de acuerdo a patologías más frecuentes en la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos

Patología Materna	(A) Término	Pretérmino	Aborto	Crecimiento fetal restringido	Óbito
Preeclampsia	60%	36.7%	3.3%	73%	2.5%
Hemorragia	74%	26%	0%	25%	17%
otras enfermedades	45%	34%	21%	35%	17%

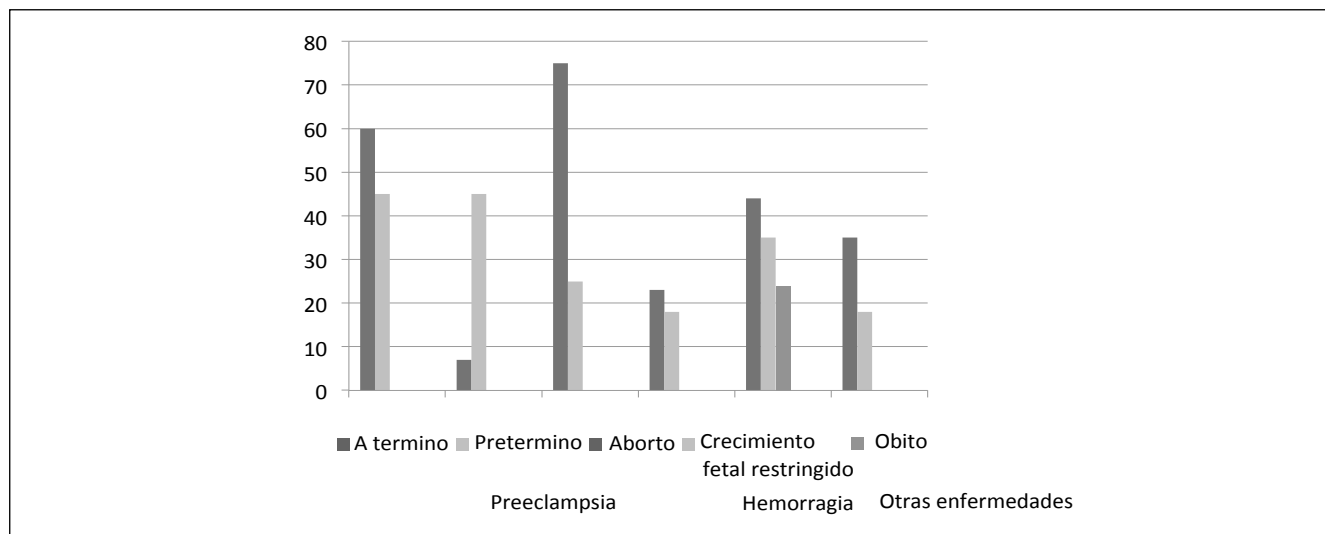


Figura 1: Distribución de porcentajes de los resultados fetales de acuerdo a patologías más frecuentes en la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos

Otra revisión en Estados Unidos (2011) reporta hasta un 12 % de restricción del crecimiento asociado a preeclampsia, sin embargo los reportes encontrados no determinan el estado crítico de las pacientes que lo desarrollaron, en nuestro trabajo se describen solo pacientes que por criterios de severidad ingresaron a la UCIGO, a las cuales el manejo se enfocó en optimización hemodinámica mediante metas ya descritas en nuestra guía E-MATER, sin embargo de estas pacientes el resultado en el Apgar fue en su mayoría satisfactorio.

En este trabajo se evidencia la manera en que un adecuado manejo de los trastornos hipertensivos, en especial el manejo hemodinámico adecuado de la preeclampsia ha permitido mejorar el pronóstico perinatal en nuestra experiencia, disminuyendo la incidencia de parto prematuro y restricción del crecimiento al compararlas con otras patologías críticas durante el embarazo

como lo son las hemorragias y otras enfermedades asociadas al embarazo.

CONCLUSIONES

El manejo especializado en unidades de ginecoobstetricia que integren los cuidados especializados del Materno Fetal y de los Cuidados Intensivos Obstétricos innovadores permite no solo la disminución de las muertes maternas, sino que además influye positivamente sobre el pronóstico fetal al permitir un adecuado seguimiento que permita disminuir la incidencia de óbitos y prematuros, con resultados neonatales óptimos.

Cabe añadir que las investigaciones relacionadas a este nuevo concepto que denominamos "feto en estado crítico" son escasas.



MONITOREO HEMODINAMICO NO INVASIVO Y DE MINIMA INVASION EN LA PACIENTE OBSTETRICA GRAVE

Ángel Augusto Pérez Calatayud
Mónica Elizabeth Linarte Basilio

INTRODUCCIÓN

El embarazo es un estado, el cual impone un verdadero desafío para el sistema cardiovascular materno, la adaptación fisiológica normal incluye un incremento de la Frecuencia Cardíaca (FC) y Gasto Cardíaco (GC), una disminución de la presión arterial media (PAM) y resistencias vasculares sistémicas (RVS). Estructuralmente, existe un remodelamiento cardíaco con un incremento de la masa y tamaño del ventrículo izquierdo. En los embarazos que se complican con preeclampsia, enfermedad cardíaca, sepsis, hemorragia y tromboembolia pulmonar, se caracterizan por profundas alteraciones hemodinámicas, las cuales representan las principales causas de morbilidad y mortalidad materna extrema, por lo que existe la necesidad de una correcta evaluación y monitoreo de estos parámetros, que esté validado en este tipo de pacientes. La activación simpática que resulta en un incremento de la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y vasoconstricción, que a su vez conduce a un incremento de la PAM y RVS, disfunción endotelial causada por la liberación de mediadores proinflamatorios por el tejido adiposo. La placentación es un paso necesario para las alteraciones hemodinámicas patológicas en un embarazo, esto hace hincapié en la importancia del papel del sistema cardiovascular materno durante la gestación, con una adaptación hemodinámica como requisito para un embarazo sin complicaciones. Muchas técnicas no invasivas permiten una evaluación detallada de las adaptaciones cardiovasculares maternas que abre perspectivas para el cribado postconcepcional temprano, es decir, en el primer trimestre, para trastornos hipertensivos gestacionales.

Las pacientes que en el primer trimestre presentan una disminución del GC, Volumen Sistólico (VS) y el incremento de las RVS, posteriormente desarrollan embarazos con restricción del crecimiento intrauterino. Es debido a esto que la monitorización hemodinámica no invasiva en el embarazo, juega un papel fundamental también, para detectar a poblaciones de alto riesgo y poder realizar una intervención oportuna. El objetivo de esta revisión es describir la tecnología disponible a la cabecera del enfermo para la realización de este monitoreo hemodinámico en la paciente embarazada de alto riesgo.

La monitorización hemodinámica de la paciente obstétrica en la Unidad de Cuidados intensivos tiene cuatro propósitos básicos:

1. Alertar sobre la condición del paciente y el nivel de monitorización, detecta cualquier deterioro en la función medida.
2. Permite observar el comportamiento y tendencia del paciente en una condición determinada.
3. Pronóstico, mediante la observación de las tendencias en los parámetros observados en la evolución.
4. Guía terapéutica, pues facilita la evaluación y corrección de las medidas terapéuticas implementadas.

Anteriormente, la termodilución por cate-terización de arteria pulmonar con un catéter de Swan-Ganz, se consideraba el estándar de oro para monitorización del gasto cardiaco, sin embargo, el uso de esta técnica ha caído en desuso gracias a las técnicas no invasivas y al aparente incremento en la mortalidad en pacientes críticos sometidos a este monitoreo invasivo.

La monitorización hemodinámica continua proporcionando información del GC (generalmente se expresa en términos del índice de masa corporal, es decir, como índice cardiaco) y de sus determinantes: precarga, contractilidad y postcarga. La monitorización hemodinámica avanzada constituye una herramienta ampliamente utilizada en pacientes críticos, que permite obtener información acerca de la fisiopatología cardiocirculatoria, para el diagnóstico y tratamiento en situaciones de inestabilidad hemodinámica. En la actualidad disponemos de monitoreo continuo del gasto cardiaco (GC) no invasivo (mediante electrodos cutáneos, manguitos digitales o sensores de fotospectrometría) o mínimamente invasiva (mediante la canalización de una arteria periférica).

Los factores determinantes para elegir el tipo de monitorización hemodinámica dependen de la patología, tiempo de evolución de la hipoperfusión, entrenamiento por parte del personal médico y la disponibilidad del equipo en nuestro medio.

La perfusión placentaria no está autorregulada y depende directamente de la presión arterial media materna. El músculo uterino recibe 20% del flujo uterino total y la placenta un 80% (400 ml/min), lo cual equivale al 20-25% del gasto cardiaco materno, por ende, la optimización del gasto cardiaco es fundamental para mantener el me-

tabolismo aerobio en situaciones de inestabilidad hemodinámica, ya que un incremento en el gasto cardiaco condiciona un incremento en el aporte de oxígeno a los tejidos (DO₂).

$$DO_2 = GC \times \{(Hb \times 1,34 \times SO_2) + (PaO_2 \times 0,0031)\}$$

Donde Hb es hemoglobina, SO₂ es saturación arterial de O₂ y PaO₂ es la presión parcial de oxígeno en sangre arterial. Del análisis de esta fórmula se deduce que el mayor determinante del DO₂ es el GC.

En la práctica obstétrica actual debido al riesgo de complicaciones como infección, lesión vascular y arritmias cardiacas, la validación de métodos no invasivos en la población obstétrica contra tales técnicas invasivas no es práctico ni factible desde el punto de vista bioético.

Existe la necesidad de investigar si las variables hemodinámicas centrales maternas como: volumen sistólico (VS), gasto cardiaco (GC) y las resistencias vasculares sistémicas (RVS), para ver si éstas están influenciadas por las características, maternas como edad, estatura y peso.

Las técnicas invasivas de monitorización hemodinámica han identificado incrementos significativos en la frecuencia cardíaca (FC), volumen sanguíneo (VS), volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (VDFVE), volumen sistólico (VS) y GC en el primer y segundo trimestre del embarazo. A pesar de esta adaptación hemodinámica, la presión arterial materna disminuye, a causa de la gran reducción en la resistencia periférica total (RPT) secundaria a la vasodilatación sistémica y a la formación de una circulación útero-placentaria de baja resistencia. En el último mes de gestación, ese perfil se altera parcialmente debido a que el feto ya desarrollado obstruye gradualmente el retorno venoso a través de la vena cava inferior. Así, el gasto cardiaco disminuye y la resistencia vascular total aumenta, y las presiones arteriales sistólica (PAS), diastólica (PAD) y promedio (PAM) también incrementan (patrón hiperdinámico).

En la literatura publicada, la evaluación del rendimiento de los nuevos monitores de GC contra un método de referencia se ha llevado a cabo utilizando el análisis de Bland-Altman al evaluar dos dispositivos gasto cardiaco, con una diferencia porcentual media <30% entre dos dispositivos como el nivel de aceptabilidad clínica.

En el contexto actual cualquier otro dispositivo de monitorización hemodinámica no invasiva aun no logra sustituir a la termodilución como método de estimación ya que no logra una diferencia porcentual <30%. Con hallazgo inesperado de falta de efecto del peso materno sobre las RVS.

La validez de un índice dinámico depende de tres requisitos previos obligatorios:

1. Monitorización continua de la presión arterial
2. Ritmo sinusal regular
3. Ventilación mecánica (es decir, en ausencia de respiración espontánea).

Una serie de factores de confusión puede cambiar el valor umbral de un índice dinámico:

1. La disfunción ventricular derecha y la hipertensión intraabdominal, pueden aumentar el umbral de PPV.
2. Por el contrario, un bajo volumen corriente (<8 ml / kg), una baja compliance pulmonar (<30 cm-H2O / ml) y una tasa de frecuencia cardiaca baja / frecuencia respiratoria (<3,6) pueden disminuir el umbral de PPV.
3. Los cambios en el valor umbral pueden explicar una amplia clase de respuesta no concluyente. La proporción de pacientes en esta "zona gris" es aproximadamente del 25% (con valores de VPP entre 9% y 13%) 29 y 62% en la UCI (con valores de VPP entre 4 y 17%).
4. Los índices dinámicos rara vez han sido evaluados en grandes estudios aleatorizados, aunque se han reportado resultados alentadores en estudios con un número pequeño de pacientes y protocolos muy diferentes y objetivos de optimización (presión arterial media, índice cardíaco, saturación venosa central de oxígeno, etc.).

Estos índices dinámicos constituyen herramientas simples y ampliamente disponibles para el uso a la cabecera con los pacientes quirúrgicos de alto riesgo en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o el quirófano. La herramienta más simple y más popular es la medición de la variación de la presión de pulso (VPP), que fue descrita inicialmente en pacientes sépticos y críticos. Se ha descrito también la variación del volumen sistólico (VVS) para predecir con exactitud la capacidad de respuesta a líquidos.

Recientemente, se han descrito algunos enfoques no invasivos (utilizando monitoreo continuo, no invasivo de la presión arterial o los cambios en la onda pletismográfica en pacientes ventilados mecánicamente). Se recomiendan índices dinámicos sobre variables estáticas para predecir la capacidad de respuesta del fluido, cuando sea aplicable. Una alternativa potencialmente valiosa es el uso dinámico de índices dinámicos, es decir el uso de cambios rápidos en estos índices (VPP, VVS) y cambios en la forma de onda pletismográfica en pacientes ventilados mecánicamente) durante las maniobras hemodinámicas para predecir con exactitud la respuesta fluida sin sesgo de interpretación.

VPP invasivo:

El VPP se describió en primer lugar utilizando la siguiente fórmula:

$$VPP = (PPmax - PPmin) / [(PPmax + PPmin) \times 0,5]$$

Donde PPmax y PPmin representan la amplitud máxima y mínima de la forma de onda de presión de pulso arterial sobre un ciclo respiratorio, respectivamente.

VPP no-invasivo:

El VPP se promedia en diferentes periodos de movimiento de tiempo. Estos dispositivos automatizados utilizan un sensor de dedo conectado a un monitor dedicado, que cumple con los criterios simplificados necesarios en la cabecera del paciente.

VARIACIÓN DEL VOLUMEN SISTÓLICO (VVS):

El VVS se introdujo como un indicador de precarga dinámica que se calcula a partir de los cambios porcentuales en el volumen sistólico (VS) durante el ciclo ventilatorio. Muchos fabricantes han desarrollado monitores hemodinámicos que incluyen VVS (monitorización Doppler esofágica además de los dispositivos descritos anteriormente para VPP). El cálculo de VVS se basa en el porcentaje de cambio entre los VS máximos y mínimos dividido por el promedio del mínimo y el máximo durante un período flotante o sobre la diferencia entre VS máximos y mínimos divididos

por el promedio del mínimo y máximo VS, a lo largo de un ciclo respiratorio. Se demostró que el VVS es un buen indicador de la capacidad de respuesta del líquido en el quirófano y la UCI.

En las **Tablas 1 y 2** se exponen las características principales de los diferentes equipos y los valores considerados como normales en la paciente obstétrica.

Sistemas de monitorización Mínimamente invasivos.

Necesitan de la canalización de una arteria periférica, preferentemente la radial. Se basa en el análisis del contorno de onda de pulso según la fórmula enunciada por Oto Frank, mediante la cual se puede estimar el volumen sistólico (VS) mediante el análisis de la porción sistólica de la curva de presión arterial. El gasto cardiaco se obtiene del producto del volumen sistólico (VS) por la frecuencia del pulso. Proporcionan de forma continua variables de precarga, postcarga y contractilidad y calculan la Variabilidad de la Presión de Pulso (VPP) o Variabilidad de Volumen Sistólico (VVS), lo que permite dirigir la fluidoterapia y analizar la respuesta al volumen. La diferencia entre los equipos de monitoreo existentes estriba en el software que calcula el VS a través de la onda de pulso arterial, en los algoritmos que usan, en el modo de calibración, en el lugar de canalización arterial, en los parámetros analizados y en la exactitud con la que determinan el GC.

MONITORES NO INVASIVOS:

No precisan una técnica invasiva. La detección del VS se realiza por electrodos cutáneos. Basados en biorreactancia, velocimetría eléctrica o en la pletismografía fotoeléctrica de onda de pulso.

La biorreactancia se basa en el análisis del cambio de fase que se produce en la onda eléctrica de frecuencia que es emitida al tórax por los cambios en el volumen sanguíneo. Aunque este tema es relativamente poco claro, existe evidencia disponible, mostrando que los protocolos tempranos basados en las tecnologías no invasivas de monitoreo son beneficiosas en términos de un enfoque racional de manejo de fluidos, destinadas a preservar y / o restaurar la euvolemia.

Una limitación importante de esta tecnología es su aplicación en el quirófano, porque el electrocauterio interfiere con la señal de biorreactancia torácica siempre que el electrocauterio se utilice durante > 40 s en un intervalo de 1 minuto. También se ve afectada la señal por impacto de los grandes derrames pleurales, debido a que altera la exactitud de la señal grabada. NICOM® (Non-Invasive Cardiac Output Monitor, Cheetah Medical, Boston, USA). Cheetah es totalmente independiente del operador y, por lo tanto, no hay variación interobservador. Los electrodos se pueden colocar en el tórax y las variables hemodinámicas continuas se pueden obtener dos veces por minuto; por lo tanto, puede utilizarse durante el procedimiento quirúrgico (por ejemplo durante la cesárea, con una interrupción mínima del paciente o del equipo médico), Además una de las grandes ventajas de este equipo es la posibilidad de hacer prueba de reto a líquidos mediante la elevación de piernas o la administración de una carga de solución para ver respuesta a los mismos. También es un dispositivo que ha sido probado en pacientes no ventilados sin afectar los parámetros dinámicos de monitoreo.

Es dependiente de un tejido conductor, el cual está formado por el volumen intravascular compuesto por los líquidos y electrolitos contenidos en la sangre, mide los cambios en la conductividad de cada latido cardiaco, lo que provee mediciones continuas y en tiempo real de diversos parámetros hemodinámicos. La impedancia se define como la resistencia a un flujo de corriente eléctrica a través de un segmento. La Bioimpedancia Torácica (BIT) fue descrita en 1940 por Nyboer; se mide mediante cuatro dispositivos bimodales, dos en cada cara del cuello y dos en la cara lateral e inferior del tórax. Por ejemplo el equipo Cardio Dynamics Bioz ICG monitor. Cada dispositivo cuenta con un transmisor y un receptor. El transmisor emite una corriente eléctrica alterna de alta frecuencia (60 kHz) y de baja amplitud (4 mA), lo que elimina la posibilidad de interferencia con la actividad bioeléctrica del corazón y del cerebro. La señal eléctrica emitida atraviesa los tejidos (músculo, hueso, tejido adiposo y sangre) con diferentes propiedades eléctricas. La sangre es la que posee la mayor conductividad eléctrica, por lo que la corriente eléctrica pasa primordialmente por la aorta, para posteriormente regresar al receptor del dispositivo.

Tabla 1. Valores hemodinámicos en la paciente obstétrica

Parámetro	Abreviatura	Descripción	Valor de normalidad
Frecuencia cardiaca	FC	Latidos cardiacos por minuto	58-80 latidos min
Presión arterial sistólica	PAS	Presión arterial al inicio de la sístole	100-140 mmHg
Presión arterial diastólica	PAD	Presión arterial al final de la sístole	60-90 mmHg
Presión Arterial Media	PAM	Medida del promedio de presión de perfusión arterial, que determina el flujo sanguíneo a los tejidos	84-100 mmHg (70-105 mmHg)
Índice Cardiaco	IC	Valor del gasto cardiaco indizado respecto al área de superficie corporal	2.5 – 4.71 min ⁻¹ m ² (2.4-4.0 L/min/m ²)
Gasto Cardiaco	GC	Volumen total de sangre bombeada por el corazón en 1 minuto	4.5-8.5L/min
Índice Sistólico	IS	Volumen sistólico indizado respecto al área de superficie corporal	35-65 mLm ² (40-60 ml/latido7m ²)
Volumen Sistólico	VS	Volumen de sangre que el corazón suministra a la vasculatura en 1 latido	52-97 mL (60-90 ml/latido/m ²)
Índice de Resistencia Vascular Sistémica	IRVS	Es la resistencia vascular sistémica indizada respecto al área de superficie corporal	1,337-2,843 dinas cm ⁻⁵ m ²
Resistencia Vascular Sistémica	RVS	Resistencia de las vasculatura sistémica percibida por el ventrículo izquierdo	742-1,378 dinas cm ⁵ (1,200-1,500 dinas-cm-seg-5)
Índice de Aceleración	IA	Índice de aceleración máxima del flujo sanguíneo aórtico	90 -170 100-1s-2
Contenido de flujo Torácico	CFT	Es el volumen total del tórax compuesto por el fluido intra y extravascular	90 -170 100-1 kohm-1
Índice de Trabajo Cardiaco Izquierdo	ITCI	Valor del trabajo cardiaco izquierdo indizado respecto al área de superficie corporal	3.5-5 kg m m ²
Trabajo cardiaco Izquierdo	TCI	Medida del trabajo que el ventrículo izquierdo debe realizar para bombear sangre. Es proporcional al consumo de oxígeno del miocardio	5.4-10 kg m
Cociente de tiempo sistólico	CTS	Es inversamente proporcional a la función ventricular izquierda, se calcula como el periodo de pre-eyección dividida entre el tiempo de eyección ventricular izquierda	0.3-0.5
Periodo de preeyección	PPE	Periodo de contracción ventricular isovolumétrica	
Tiempo de eyección del ventrículo izquierdo	TEVI	Tiempo transcurrido entre la apertura y el cierre de la válvula aórtica	
Resistencias vasculares Pulmonares	PVR	Resistencia que existe al paso de la sangre a través de los pulmones: $((PAP-PCWP)/CO) \times 79.9$	100-300 dinas-cm-seg-5
Índice sistólico de trabajo del ventrículo derecho	RVSWI	Refleja el trabajo realizado por el ventrículo para eyectar la sangre hacia la arteria pulmonar. $0.0136 (PAP-CVP) \times SI$	5-9 g-ml/latidos/m ² 8-12 g · m/m ²
Índice sistólico de trabajo del ventrículo izquierdo	LVSWI	Refleja el trabajo realizado por el ventrículo para eyectar la sangre hacia la aorta. Depende de la presión ejercida (PAM menos presión capilar) y del volumen sistólico. $0.0136 (MAP-PCWP) \times SI$	40-60 g-ml/latidos/m ² 44-64 g · m /m ²
Presión sistólica de arteria pulmonar	PSAP	Se determina a partir del pico del gradiente de presión sistólica desde el VD a la AD	15-30 mmHg
Presión diastólica de la arteria pulmonar	PDAP	Se determina a partir del pico del gradiente de presión diastólica desde el VD a la AD	4-12 mmHg

Tabla 2. Características de los diferentes monitores invasivos y no invasivo

Monitor	Características	Sistema de medición	Limitaciones	Bibliografía
Biorreactancia	No invasivo Independiente del operador. Se puede utilizar durante el procedimiento quirúrgico. Variable dinámica: VS	Se basa en el análisis del cambio de fase que se produce en la onda eléctrica de frecuencia que es emitida al tórax por los cambios en el volumen sanguíneo.	Valores erróneos en presencia de marcapasos externos e internos y dispositivos de asistencia ventricular (LVADs) Uso de Electrocardiograma por más de 40 seg en 1 minuto. Se ve afectada la señal por impacto de los grandes derrames pleurales.	2, 4, 11, 14.
Bioimpedancia torácica	No invasivo	Se define como la resistencia a un flujo de corriente eléctrica a través de un segmento. La señal eléctrica emitida atraviesa los tejidos (músculo, hueso, tejido adiposo y sangre) con diferentes propiedades eléctricas. La sangre es la que posee la mayor conductividad eléctrica, por lo que la corriente eléctrica pasa primordialmente por la aorta, para posteriormente regresar al receptor del dispositivo. Esta información inmediatamente después es transmitida a la computadora, que finalmente procesa y muestra la información en el monitor o es traducido en patrones numéricos. El dispositivo transmite ondas sonoras de alta frecuencia. Detecta los ecos de las ondas sonoras y los transmite como impulsos eléctricos. La máquina de ecocardiografía convierte estos impulsos en imágenes en movimiento del corazón. Las imágenes pueden ser bidimensionales o tridimensionales. Registra el movimiento de la sangre a través del corazón. Utiliza ultrasonido doppler de onda continua, con una sonda sin imágenes en la muesca supraesternal, para obtener integrales de tiempo de velocidad del flujo sanguíneo transaórtico en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.	No se puede identificar la conductancia individual de los diferentes compartimentos (intravascular, intra-alveolar e intersticial). En pacientes críticos, grandes cirugías y alteraciones de la caja torácica. Susceptible a cambios ambientales (ruido), movimientos del paciente y colocación de electrodos	
Ecografía Transtorácica (ETT)	Ausencia de ionización o radiación.		Operador dependiente	11, 23
USCOM® Ltd, Sydney, Australia (Ultrasound Cardiac Output)	Facilidad para obtener el perfil hemodinámico. Monitorización continua. Se puede utilizar transoperatorio o intraoperatorio. Curva de aprendizaje rápida. No invasivo No requiere calibración. Inicio rápido de mediciones. No invasivo Reduce los períodos con baja presión, garantizando así una mejor estabilidad hemodinámica, incluso en pacientes de alto riesgo Pacientes, programados para una cirugía menor		Operador dependiente No es continuo No validado si hay valvulopatía severa	6, 11, 23
Brazalete de dedos			Poco validado, riesgo de necrosis distal en pacientes hipoperfundidos del dedo monitorizado.	23
Monitor 500, CNSystemsMedizintechnik AG, Graz, Austria)				
Sistema MostCare de Vygon® (Vytech, Padova, Italy) Análisis de la forma de onda de la presión arterial	Utiliza el pressure recording analytical method (PRAM) Cariéter arterial (radial) Parámetro de monitorización exclusivo Cardiac Cycle Efficiency (índice de estrés cardíaco) (CCE: refleja el gasto energético necesario para que el sistema cardiovascular mantenga un equilibrio hemodinámico. Variables dinámicas: VVS y VPP. Acceso vascular venoso y subclavio Variables dinámicas: VVS, VPP	Mide la presión arterial de forma continua y completamente no invasiva mediante un manguito inflable alrededor del índice y / o del dedo medio. Los cambios en el diámetro se pueden medir mediante un fotopleisimógrafo infrarrojo integrado en el manguito del dedo. El manguito del dedo es capaz de mantener constante el diámetro de las arterias "sujetas" aplicando dinámicamente una contrapresión durante todo el ciclo cardíaco. Esta tecnología ofrece de forma continua (latido a latido) medir la presión arterial y PPV.	Pocos estudios validados	23
PICCO®			Invasividad Requiere recalibración en caso de inestabilidad	17, 23
FloTrac/Vigileo®	Sólo necesita una línea arterial habitual para conectar el sensor. Información continua de múltiples variables. No requiere calibración externa.		No validado en pacientes con dispositivos de asistencia ventricular o balón de contrapulsación intraaórtico. No es capaz de estimar con fiabilidad los valores absolutos de gasto cardíaco	22, 23

Tabla 2. Características de los diferentes monitores invasivos y no invasivo

Monitor	Características	Sistema de medición	Limitaciones	Bibliografía
Graz, Austria Análisis de la forma de onda de la presión arterial	Utiliza el pressure recording analytical method (PRAM) Catéter arterial (radial) Parámetro de monitorización exclusivo Cardiac Cycle Efficacy (índice de estrés cardíaco) CCE: refleja el gasto energético necesario para que el sistema cardiovascular mantenga un equilibrio hemodinámico. Variables dinámicas: VVS y VPP. Acceso vascular venoso y subclavio Variables dinámicas: VVS, VPP Sólo necesita una línea arterial habitual para conectar el sensor. Información continua de múltiples variables. No requiere calibración externa. Variables dinámicas: VVS Sólo requiere una línea arterial estándar. Variables dinámicas: VVS y VPP. Sólo requiere una línea arterial estándar. Variables dinámicas: VVS y VPP.	El VS es proporcional al área bajo la porción diastólica de la onda de presión arterial dividido por las características de la impedancia aórtica, que se obtiene a partir de los datos morfológicos de la curva sin necesidad de calibración. Depende de la interacción entre los cambios en el VS y los cambios en la resistencia vascular. Se basa en el análisis de contornos de pulso calibrado por termodilución transpulmonar. Información continua de múltiples variables Medidas de edema pulmonar y permeabilidad Utiliza la desviación estándar de la presión del pulso arterial alrededor de la presión arterial media y un factor de autocalibración específico. CO ¼ de frecuencia cardíaca / APsd / K: APsd es la desviación estándar de la presión arterial y K es un factor de autocalibración específico, que cuantifica el compliance del vaso y la resistencia periférica, derivada de una ecuación multivariable integrada. Precisa validación en pacientes con RVS disminuidas. Análisis de la potencia de pulso. Se basa en la suposición de que el cambio de potencia neto en un latido es la diferencia entre la cantidad de sangre que entra en el sistema (SV) y el volumen sanguíneo que se pierde en la periferia durante un latido cardíaco	Pocos estudios validados Invasividad Requiere recalibración en caso de inestabilidad No validado en pacientes con dispositivos de asistencia ventricular o balón de contrapulsación intraaórtico. No es capaz de estimar con fiabilidad los valores absolutos de gasto cardíaco No validado en pacientes con dispositivos de asistencia ventricular o balón de contrapulsación intraaórtico. No es capaz de estimar con fiabilidad los valores absolutos de gasto cardíaco	23 17, 23 22, 23
Reinhatación parcial de CO2	Minimamente invasivo Rápida colocación y aplicación de la técnica VS y GC pueden calculados automáticamente. Sólo el 70% del GC total se mide en el descenso de la aorta Minimamente invasivo Repetible	Mide el flujo sanguíneo en la parte descendente de la aorta, mediante el uso de onda pulsada doppler, se muestra una velocidad e integral del tiempo, distancia latido. El GC es proporcional al cambio en la producción de CO2 dividido por el end-tidal de CO2 resultante tras un breve periodo de reinhalación	Mismas limitaciones que cualquier análisis de la forma de onda de la presión arterial no calibrada o "autocalibrada", tales como cambios rápidos en el tono vascular debido a situaciones vasopérgicas y / o la administración de vasopresores. Interferencia de sales de litio o relajantes musculares no despolarizantes. Operador dependiente (curva de aprendizaje de 12 pacientes). Tiene que ser insertado ciegamente en el esófago en pacientes sedados y con mayor frecuencia en pacientes ventilados mecánicamente; en general, el riesgo de dañar las estructuras del esófago con complicaciones potencialmente graves debe tenerse en mente. No es continuo Requiere paciente intubado Artefacto con shunt intrapulmonar elevado (PCO2 <30 mmHg). Paciente postquirúrgico de cirugía cardíaca el GC está subestimado	18, 19, 23 20, 21 23

Esta información inmediatamente después es transmitida a la computadora, que finalmente procesa y muestra la información en el monitor o es traducido en patrones numéricos. Mide los cambios en la conductividad de cada latido cardíaco, lo que provee mediciones continuas, no invasivas y en tiempo real de diecisiete variables hemodinámicas.

Los valores de la BIT son directamente proporcionales al contenido de fluido torácico, sin embargo no se puede identificar la conductancia individual de los diferentes compartimentos (intra-vascular, intra- alveolar e intersticial).

La ecocardiografía transtorácica (ETT) Bidimensional (2D) y Doppler de onda pulsada del tracto de salida del ventrículo izquierdo (LVOT), utilizado para determinar el GC en mujeres embarazadas y no embarazadas. La técnica es no invasiva, segura y accesible a las mujeres embarazadas, ya que muchos dispositivos de ultrasonido obstétrico permite la actualización con software cardíaco y sondas. En un estudio prospectivo se vio que la ecocardiografía transtorácica (ETT) es equivalente a la termodilución por cateterización de arteria pulmonar con un catéter de Swan-Ganz (PAC), para la medición del GC. Dado su carácter no invasivo y su disponibilidad, la ETT podría considerarse como una referencia para la validación de otras técnicas de monitoreo hemodinámico en mujeres embarazadas. ETT es ahora un método aceptado para la estimación de GC en el embarazo debido a su carácter no invasivo y ausencia de ionización radiación; su uso en mujeres embarazadas se considera completamente seguro y aceptable, ha sido validado en el embarazo contra la termodilución y técnicas de dilución de colorante y se ha informado que es un método adecuado para la estimación del GC.

El USCOM®, Ltd, Sydney, Australia (Ultrasound Cardiac Output), utiliza el ultrasonido Doppler de onda continua, con una sonda en la muesca supraesternal para obtener integrales de tiempo de velocidad (VTI) de flujo sanguíneo transaórtico en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Utilizando un algoritmo antropométrico, que correlaciona el diámetro del tracto de salida con la altura dada por el paciente, USCOM® utiliza las VTI para calcular el VS y, por tanto, GC y producir un perfil hemodinámico. Además calcula el área de superficie corporal (ASC) usando el peso y la altura, USCOM® calcula la variable hemodiná-

mica indexada corregida para BSA, los parámetros examinados incluyen índice cardíaco (IC), índice de volumen sistólico (IVS) y las resistencias vasculares sistémicas indexadas (RVSI)^{6,11}. **El USCOM®** puede utilizarse como una alternativa clínicamente aceptable a la ecocardiografía en embarazo avanzado. Sus ventajas incluyen la facilidad con la que se puede obtener un perfil hemodinámico, en comparación con la ecocardiografía convencional. Sin embargo, es un dispositivo operador dependiente, potencialmente sujeto a la variación interobservador. La obtención de un perfil hemodinámico utilizando USCOM requiere acceso a la muesca suprasternal (y alguna extensión del cuello del sujeto), no es factible utilizarlo para la evaluación hemodinámica continua, por ejemplo, en el transoperatorio o intraparto.

Sistema Model Flow-Nexfin Clear Sight® (antes Nexfin, Edwards Lifesciences, Irvine, USA) y CNAP (CNAP {TM} Monitor 500, CN Systems Medizintechnik AG, Graz, Austria) son capaces de medir la presión arterial de forma continua y completamente no invasiva mediante un manguito inflable alrededor del índice y / o del dedo medio. Entonces, los cambios en el diámetro se pueden medir mediante un fotopletoislografo infrarrojo integrado en el manguito del dedo, además, el manguito del dedo es capaz de mantener constante el diámetro de las arterias "sujetas" aplicando dinámicamente una contrapresión durante todo el ciclo cardíaco. Esta tecnología ofrece de forma continua (latido a latido) medir la presión arterial y PPV. El GC se calcula mediante la monitorización continua de la presión arterial y el análisis del contorno de la onda de pulso, que se basa en el análisis del área de la onda de presión sistólica y en el Método Modelflow. Se obtiene el GC de manera continua, el VS, las RVS y un índice de contractilidad del VI. Tiene buena correlación con la termodilución. Una de los problemas con este dispositivo es que en pacientes con hipoperfusión el riesgo de necrosis distal del dedo donde se aplica el monitor.

TECNOLOGÍAS MÍNIMAMENTE INVASIVAS

Sistema MostCare de Vygon® (vytech, Padova, Italy): Análisis de la forma de onda de presión arterial, utiliza una versión modificada del algoritmo de Wesseling del análisis de la onda de pulso

arterial y ofrece una medición en tiempo real de VS, también depende de la interacción entre los cambios en el VS y los cambios en la resistencia vascular. Requiere catéter intraarterial. Debido a que la forma de onda de la presión arterial no es solamente proporcional al VS y depende de la interacción entre los cambios en el VS y los cambios en la resistencia vascular, compliance y la impedancia, algunos sistemas requieren una calibración inicial, mientras que otros sistemas son auto-calibrados con base en normogramas integrados y datos antropomórficos. El VS es proporcional al área bajo la porción diastólica de la onda de presión arterial, dividido por las características de la impedancia aórtica, la cual se obtiene a partir de los datos morfológicos de la curva de presión sin necesidad de calibración. La impedancia aórtica se estima mediante una fórmula que utiliza los principios de la mecánica cuántica y de la dinámica de fluidos. El VS se calcula para cada latido, y el GC se obtiene multiplicando el volumen sistólico por la FC y se presenta como el valor medio de 12 latidos. Presenta un parámetro de monitorización exclusivo, *la eficiencia del ciclo cardíaco* o índice de estrés cardíaco (CCE) consiste en el trabajo realizado por el corazón, dividido por un ratio de gasto de energía. Refleja el gasto energético necesario para que el sistema cardiovascular mantenga un equilibrio hemodinámico.

PICCO Es un método de monitorización hemodinámica, mínimamente invasiva, mide el GC por temodilución transpulmonar (TDTP) y estima la precarga, por medio del volumen sanguíneo intratorácico (ITBV). Requiere un catéter arterial con sensor de temperatura en su extremo distal (catéter de termodilución) y un catéter venoso central convencional al que se conecta externamente un sensor capaz de medir la temperatura de la solución inyectada. Una vez realizada la termodilución, el cálculo continuo del GC se realiza, mediante el análisis del contorno de la onda de pulso. La TDTP, inicia con un bolo de suero salino frío ($< 8^{\circ}\text{C}$) a través de un sensor de temperatura e inyección situado en una vía central, el catéter de termodilución permite medir los cambios de temperatura con respecto al tiempo, habitualmente insertado en la arteria femoral. La termodilución axilar se realiza en aquellos pacientes en los que el acceso femoral esté contraindicado o en los que resulte técnicamente complejo (bypass aorto-bifemoral, arteriopatía femoral, obesidad mórbida). Calcula el GC por

análisis de la curva de TDTP usando la ecuación de Stewart-Hamilton. Se recomiendan tres mediciones para la calibración inicial del sistema y estas deben realizar cada 8 horas. Para la obtención de los parámetros es necesario introducir el valor de la PVC cada vez que se realice una nueva calibración. Tiene la capacidad de calcular diferentes volúmenes de los compartimentos intravasculares, así como el líquido extravascular pulmonar. Estima la precarga cardíaca a través de 2 parámetros: a) la medición del volumen global al final de la diástole (VGFD), definido como la suma del volumen de sangre de las 4 cavidades cardíacas, y b) el índice de volumen sanguíneo intratorácico (IVSI) considerado como el volumen de sangre que hay en las 4 cavidades cardíacas y en el lecho vascular pulmonar. Ninguno de estos parámetros se altera con la ventilación mecánica. La medición del agua extravascular pulmonar (AEP) supone una medida de cuantificación del edema pulmonar y permeabilidad vascular, índice de permeabilidad vascular pulmonar (IPVP). La VPP y la VVS aportan información sobre el estado de la volemia en pacientes ventilados.

FloTrac / Vigileo® Otra tecnología establecida que calcula SV en tiempo real sobre la base de la presión arterial continua, el análisis de forma de onda es el sistema FloTrac / Vigileo® (Edwards Life Sciences, Irvine, EE.UU.), introducido en 2005. Sólo necesita una línea arterial habitual para conectar el sensor específico de FloTrac®. Los cálculos del **sistema FloTrac®** se basan en las más recientes 20 s de los datos hemodinámicos. En resumen, el cálculo del GC se basa en la relación entre Presión y VS, ajustado por el valor K cada 60s:

GC $\frac{1}{4}$ de frecuencia cardíaca - APsd - K

Donde APsd es la desviación estándar de la presión arterial y K es un factor de autocalibración específico, que cuantifica el compliance del vaso y la resistencia periférica, derivada de una ecuación multivariable integrada. Las variables (sexo, edad, talla y peso) del paciente deben ingresarse en el sistema, también depende de los cambios en la variación sistólica del paciente con presión positiva en ventilación mecánica. Otra ventaja de este sistema es la medición continua de la SvO₂ la cual no se afecta en pacientes con ventilación espontánea. No requiere calibración externa termodilución o dilución de algún colorante, obtiene la señal de onda de pulso arterial se obtiene de cualquier línea arterial periférica

estándar y la desviación estándar de la presión del pulso se correlaciona empíricamente con el volumen sistólico, basado en las características demográficas del paciente (edad, sexo, estatura y peso), después del ajuste para el cumplimiento vascular real a las condiciones del paciente.

El sistema calcula el volumen sistólico (VS), pulsatilidad arterial (desviación estándar de la presión del pulso en un intervalo de 20 s), resistencia y compliance. El GC es calculado de la siguiente manera: $CO = FC \times VS$

$VS = K \times \text{pulsatilidad}$ (K es una constante que representa la compliance arterial y la resistencia vascular y se deriva de un modelo de regresión multivariante. La tasa de ajuste de K, fue de 1 minuto (Software 1.07). La pulsatilidad es proporcional a la desviación estándar de la onda de presión arterial durante el intervalo de 20s.

LiDCO rapid® El sistema de monitoreo **LiDCO® Lithium Dilution Cardiac Output (LiDCO® Group Ltd, Londres, Reino Unido)** representa otro análisis latido a latido, mide el GC a partir de una onda de dilución con cloruro de litio y un sensor periférico del indicador litio, crea una curva similar a la termodilución, la cual se utiliza para la calibración continua del GC, latido a latido, basado en el análisis de la fuerza de pulso. Para su calibración, se inyecta un bolo del trazador cloruro de litio (0,002-0,004 M/kg) en una vía venosa, central o periférica y por medio de un electrodo en vía arterial, central o periférica, detecta la concentración de litio en sangre arterial y el tiempo transcurrido desde la administración, calcula el GC usando el área bajo la curva de concentración-tiempo. El VS es calculado a partir de la potencia de pulso tras la calibración con la solución de litio. Del período medio de paso del litio (MT†) se obtiene el volumen sanguíneo intratorácico (VSIT), como indicador de precarga. Al utilizar el análisis de la onda de presión de pulso para el análisis del VS, permite también el cálculo del porcentaje de variación en la presión (VPP) o en el área (VVS), para predecir la respuesta a líquidos. Con la introducción manual de determinadas variables obtenemos las IRVS/ y RVS, así como el índice de transporte de oxígeno (IDO2). Este permite maximizar el aporte de oxígeno a los tejidos, consiguiendo optimizar la hemodinámica en pacientes de riesgo.

En pacientes que presenten corto circuito intracardiaco, la curva de dilución puede verse alterada. El uso de relajantes musculares no des-

polarizantes y el tratamiento con sales de litio también determinarían errores en la determinación del GC. La técnica del **LiDCO®** muestra una exactitud aceptable si se recalibra de forma frecuente, siempre que haya un cambio sustancial en la situación hemodinámica del paciente, especialmente tras cambios en las medidas de soporte hemodinámico y es menos invasiva que el **PiCCO®**.

ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO (ETE)

Mide el flujo sanguíneo en la parte descendente de la aorta, mediante el uso de onda pulsada doppler, se muestra una velocidad e integral del tiempo, la llamada distancia de carrera o diastólica como un producto de la distancia de la sístole y el área de sección transversal de la aorta, VS y GC pueden calcularlos automáticamente. Como aproximadamente el 30% del flujo sanguíneo que sale del ventrículo izquierdo a las coronarias, extremidades superiores y el cerebro, sólo el 70% del GC total se mide en el descenso de la aorta. El dispositivo **CardioQ®** (Deltex Medical, Chichester, West Sussex, UK), por ejemplo, usa un nomograma basado en la edad, altura, peso y sexo de los pacientes con el fin de calibrar la aorta descendente y el VS. Como la forma de onda de velocidad obtenida es dependiente de la posición correcta de la sonda, el clínico a menudo tiene que reajustar la sonda con el fin de mantener el ángulo de insonación lo más pequeño posible, es decir, mantener la exactitud de las mediciones como mejor como sea posible. Cuanto más alto es el ángulo de insonación, mayor es el GC real subestimado. Anatómicamente, la aorta descendente y el esófago corren paralelamente al nivel donde la sonda esofágica debe situarse, provocando un ángulo de insonación de aproximadamente 45°. Se requiere un período de entrenamiento que involucre no más de 12 pacientes para permitir mediciones fiables de GC, utilizando un ETE, a pesar de ser un método de monitoreo menos invasivo de GC, el ETE tiene que ser insertado ciegamente en el esófago en pacientes sedados y con mayor frecuencia en pacientes ventilados mecánicamente; en general, el riesgo de dañar las estructuras del esófago con complicaciones potencialmente graves debe tenerse en mente.

EVIDENCIA EN PACIENTE OBSTÉTRICA

Una reserva contráctil miocárdica disminuida, agravada por los cambios fisiológicos del embarazo, puede llevar a una falla cardíaca aguda durante el parto. La estimación del agua pulmonar que se obtiene por termodilución transpulmonar asegura el adecuado monitoreo hemodinámico en pacientes obstétricas con alto riesgo cardíaco. La reanimación dirigida no incrementa la congestión cardíaca y el edema pulmonar. La identificación de un paciente que responde a la administración de fluidos permite evitar la administración de fármacos como la dobutamina o la noradrenalina, que se ha descrito alteran la perfusión placentaria. Es necesario en la paciente obstétrica complicada, conocer la información sobre la precarga, contractilidad miocárdica y postcarga para guiar la terapia de fluidos y el uso temprano de vasopresores.

Las pacientes con trastorno hipertensivo del embarazo representan un verdadero reto para la optimización del volumen intravascular, en un embarazo normal existe una expansión de volumen plasmático con un nadir en el trabajo de parto, sin embargo en las pacientes con trastornos hipertensivos hay un déficit de 600-800 ml/m² en comparación con un embarazo normal, por la disminución de la presión coloidosmótica y la vasoconstricción que se asocia a una alteración en la perfusión de órganos, especialmente a una alteración en la perfusión útero-placentaria que como se mencionó anteriormente, no cuenta con autorregulación. Por otra parte también presentan mayor riesgo de presentar edema agudo pulmonar por aumento de la permeabilidad capilar, gradiente de presión, disminución de la presión coloidosmótica y deterioro del ventrículo izquierdo.

Por consiguiente, una expansión de volumen adecuada puede beneficiar a la paciente con trastornos hipertensivos del embarazo, pero una expansión excesiva de volumen incrementa el riesgo de desarrollar edema pulmonar. El objetivo principal del manejo perioperatorio del volumen es mejorar la perfusión materna y por ende la perfusión placentaria así como el Suministro fetal de oxígeno.

La administración de volumen debe de ser individualizada de acuerdo a las condiciones hemodinámicas y comorbilidades de cada paciente. El GC es el mejor predictor de la perfusión útero-placentaria, La respuesta a líquidos suministrada por LiDCO se utilizó para optimizar retorno venoso y GC para reducir la incidencia de la hipotensión y eventos adversos neonatales.

El FloTrac / VigileoTM es un método confiable para el monitoreo de la respuesta hemodinámica al bloqueo epidural en pacientes embarazadas.

La ecocardiografía transesofágica (ETE) ha sido utilizada en el trasnquirúrgcio por más de 20 años, por lo cual la utilidad intraoperatoria del ETE para pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía no cardíaca ha sido bien establecida y apoyada por la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) y La Sociedad de Anestesiólogos cardiovasculares. Éstas identifican las condiciones de inestabilidad hemodinámica como una indicación clase I para realizar ETE, ya que ayuda a establecer la etiología y guiar la terapia en el paro cardíaco intraoperatorio. Existen numerosos estudios de monitoreo hemodinámico en la paciente obstétrica, con el objetivo de minimizar la morbilidad y mortalidad materna. La mayoría de los estudios han utilizado métodos de monitorización hemodinámica, no invasiva con el fin de evaluar la respuesta hemodinámica. En consecuencia, la respuesta hemodinámica, es decir, el GC y los cambios en la resistencia vascular, todavía son poco conocidos, en especial en pacientes con alteraciones hemodinámicas.



NUTRICIÓN DE LA PAÇIENTE OBSTÈTRICA CRÍTICA

Guillermo Agamenón Quintero Villarreal

INTRODUCCIÓN:

La importancia de la nutrición dentro del contexto de los hospitales, especialmente en las pacientes obstétricas críticas dentro de la unidad de cuidados intensivos (UCI), no puede ser subestimada.

La enfermedad crítica se asocia siempre con un estado de estrés catabólico en la que los pacientes demuestran una respuesta inflamatoria sistémica acompañada a las complicaciones infecciosas, falla orgánica múltiple, hospitalización prolongada y crea así una morbilidad aumentada muchas veces con la enfermedad base que la llevó a la UCI.

El soporte nutricional, en la población de enfermos críticos fue considerada como una asistencia coadyuvante a la terapia de la noxa que lo llevó a la UCI con el fin de proporcionar combustibles exógenos y así preservar la masa muscular magra y apoyar al paciente durante la respuesta al estrés.

Recientemente, esta estrategia ha evolucionado y ha cambiado su enfoque dirigido a una terapia nutricional, buscando ir más allá de un simple aporte calórico-proteico, sumergiéndose en contribuir a atenuar la respuesta metabólica al estrés, actuando como prevención en la injuria celular oxidativa y favoreciendo la modulación de la respuesta inmune.

La mejoría en la evolución clínica de la enfermedad crítica se puede lograr mediante la nutrición enteral (NE) precoz (siempre que se cumplan ciertas condiciones que veremos más adelante).

Ofrecer la terapia nutricional en primera estancia, por la vía enteral, es visto como una estrategia terapéutica proactiva que puede contribuir a reducir la gravedad de la enfermedad crítica, disminuye las complicaciones, disminuye la estancia hospitalaria en UCI aumentando el impacto favorable en los resultados de la paciente.

Los cambios endocrinos, paracrinós, y autocrinos de la respuesta inflamatoria inducen a un espectro de alteraciones metabólicas donde está implicado todo el metabolismo intermedio con hipermetabolismo, hipercatabolismo, aumento de la proteólisis, aumento de la síntesis de proteína y las fases reactivas de fase aguda, disminuyen las proteínas viscerales en la síntesis hepáticas, con un aumento de la neoglucogénesis, existe intolerancia a la glucosa, los lípidos se alteran.

Esta respuesta metabólica frente a la noxa, debe ser modulada para evitar que un aumento de estado inflamatorio active los procesos de activación leucocitarios y liberación de radicales libres de oxígeno que produzca lesiones secuenciales en los diversos órganos y lleve a una Falla Orgánica Múltiple.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO

La cascada de sucesos que se presenta a una lesión puede afectar múltiples órganos y sistemas, puede durar desde horas hasta días, la cual se acompaña de una función inmune deteriorada, con retraso en la cicatrización de la herida. Estas respuestas dependen de la severidad de la enfermedad, independiente de cada paciente y las variaciones genéticas.

En el paciente críticamente enfermo, la tasa de catabolismo proteico excede a la tasa de la síntesis de proteína, lo que resulta con un balance negativo de nitrógeno. Hay pérdida de masa muscular magra. La proteólisis exagerada del músculo esquelético, fuente de energía primaria en el estado de estrés provoca un desplazamiento de aminoácidos (alanina, glutamina) desde la periferia hasta los órganos para que exista la gluconeogénesis.

La alanina es el aminoácido más importante utilizado para la gluconeogénesis hepática. La glutamina es un aminoácido esencial, es además la fuente de energía preferida en esta situación para los enterocitos, células del sistema inmune implicadas en la reparación de los tejidos. Sirve además como sustrato para la reparación de los tejidos y para la síntesis hepática del antioxidante intracelular del glutatión. Los aminoácidos de cadena ramificada como la leucina, isoleucina y la valina también se convierten en importantes sustratos oxidativos durante la enfermedad crítica.

Las citosinas liberadas por los monocitos y los macrófagos producen cambios en el hígado en la prioridad de la síntesis de proteína, que a su vez provoca un aumento de la producción de las proteínas de fase aguda positivas.

METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

Durante el estado de estrés, la producción de glucosa endógena se encuentra aumentada, como

resultado del incremento de las hormonas contra reguladoras y citocinas que estimula la gluconeólisis y la gluconeogénesis.

La hiperglicemia puede existir incluso con niveles de insulina en sangre normales o incluso elevados, como manifestación de la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, lo cual es característico del estado de estrés generalizado. Las pacientes sépticas tienen un aumento significativo en los niveles de glucagón, principal mediador hormonal de la gluconeogénesis.

La lipólisis se acelera con la movilización del glicerol y los ácidos grasos libres, y hay una oxidación creciente de acidograso, lo cual se reduce su almacenamiento. La respuesta endocrina a la enfermedad crítica se caracteriza por la activación del eje hipotálamo-hipofisiario suprarrenal con un aumento de la liberación del cortisol de la glándula suprarrenal. Ocurren severos cambios en la homeostasis de los líquidos y electrolíticos de la paciente obstétrica crítica que depende de la patología de base del estado nutricional de los fármacos y de la misma terapia de freanimación y mantenimiento utilizado, por lo que se debe individualizar y mantener el estado hidroelectrolito adecuado. La respuesta fisiológica al estrés y a las lesiones y sus efectos sobre el estado metabólico y nutricional de la paciente obstétrica crítica.

ALTERACIÓN DEL METABOLISMO PROTÉICO

Unos de los efectos de la IL-6 es la inducción de la síntesis de proteína hepática de proteínas reactivas de la fase aguda. La elevación de los niveles de IL-6 es muy constante en todos los cuadros inflamatorios y se produce un incremento de estas proteínas y un descenso de la síntesis de la albúmina, prealbúmina proteína ligada al retinol y transferrina.

La albúmina con una vida media de 20 días, es un marcador nutricional en el ayuno, pero pierde parte de su confiabilidad en el síndrome de stress, ya que sus tasas plasmáticas se modifican por los cambios de la permeabilidad capilar y su menor síntesis hepática. Los niveles de transferrina, proteína de una vida media de 8 días, descienden en presencia de la inflamación, en relación con los cambios del metabolismo del hierro.

La albúmina y pre-albúmina presentan correlación negativa con los reactantes de la fase

aguda, pero, aunque sus valores guardan relación con la gravedad medida por APACHE II, sus tasas plasmáticas no permiten establecer un pronóstico vital en los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

ALTERACIÓN DEL METABOLISMO LIPÍDICO

Los pacientes con SIRS, sobre todo en sepsis tienen un patrón uniforme con elevación de triglicéridos, hay un descenso del colesterol total HDL- colesterol y las apolipoproteínas A y B que tienden a normalizarse al desaparecer el cuadro inflamatorio.

Los cambios de colesterol se relacionan con las variaciones de la albúmina. El metabolismo de los triglicéridos se altera en la presencia de FNT alfa, IL-1 y LPS (endotoxina).

El metabolismo de los triglicéridos se altera en la presencia del FNT alfa. IL-1 y LPS y (endotoxina) el FNT alfa bloquea, esto acentúa en los pacientes con mala evolución, sobre todo si desarrollan falla renal. Normalizándose al mejorar el cuadro inflamatorio. Las pacientes en situación de falla multiorgánica terminal presentan marcadas hipertrigliceridemia, pero sus valores basales no presentan valor pronóstico en la lipoproteína del adiposito junto con acetil coenzima A carboxilasa y la síntesis de ácidos grasos y estimula la lipogénesis hepática.

VALORACIÓN NUTRICIONAL

La valoración nutricional de la paciente obstétrica crítica es un factor muy determinante de la indicación de usar nutrición artificial.

1. En la clínica la valoración nutricional busca identificar los pacientes desnutridos, o con alto riesgo de desnutrición, para establecer así una terapia nutricional adecuada, que sea capaz de disminuir las complicaciones de la índole infecciosa, y así la mortalidad y altos costos.
2. Pero la valoración de la paciente obstétrica crítica busca determinar básicamente cuatro estados:
 - a. Estado nutricional previo,
 - b. Requerimientos nutricionales de la paciente, durante el embarazo,

- c. Comorbilidad o tratamiento con medicamentos que alteran el estado nutricional.
- d. Si la ingesta actual satisface sus necesidades

Los malos resultados se han asociado con la inflamación generada por la enfermedad crítica que conduce a un deterioro del estado nutricional. Sin embargo, la desnutrición en el estado crítico siempre ha sido difícil de definir.

Todos los pacientes hospitalizados están obligados a someterse a un screen nutricional inicial dentro de las 48h del ingreso a la UCI.

Existen muchas herramientas de selección y evaluación para evaluar el estado nutricional, los objetivos de la valoración nutricional en los pacientes críticos incluyen el identificar deficiencias nutricionales preexistentes, evaluar el riesgo de morbilidad y mortalidad e identificar a los pacientes que se benefician.

El método NUTRIC SCORE está adquiriendo mucho valor como método de evaluación nutricional en la unidad de cuidados intensivos, por encima de la valoración global subjetiva.

Solo el NRS 2002 y la puntuación NUTRIC determinan tanto el estado nutricional como la gravedad de la enfermedad. Aunque ambos sistemas de puntuación se basaron en el análisis retrospectivo que se ha utilizado para definir el riesgo nutricional en el paciente críticamente enfermo. El riesgo se define por un NRS2002 > se define por un NRS 2002 > 3 y el alto Riesgo por una puntuación NUTRIC > 5 (si no se incluye la IL 6, de lo contrario, >6).

La IL6 no suele estar disponible como componente para la puntuación NUTRIC, por lo tanto, Heyland et al, ha demostrado que una puntuación nutric >5 sigue las indicaciones de alto valor de riesgo nutricional.

No se surge utilizar los indicadores de nutrición tradicionales o marcadores indirectos, ya que no están validados en cuidados intensivos.

En la UCI, los marcadores de proteína de suero tradicionales (albúmina, pre albúmina, proteína, transferrina, etc.) son un reflejo de la respuesta de fase aguda, (aumento de la permeabilidad vascular y las modificaciones de las prioridades de la síntesis de las proteínas hepáticas).

La antropometría no es fiable en la evaluación del estado de nutrición o en la adecuación de la terapia nutricional.

Los niveles de calcitonina, de proteína C reactiva (PCR), de IL1, de factor necrosis tumoral

(FNT), de IL6 y de citrulina, son marcadores aún en fase de investigación.

El ultrasonido se perfila como una herramienta para medir convenientemente la masa muscular y poder determinar los cambios en el tejido pulmonar junto a la cama de UCI.

Se surge la calorimetría indirecta (CI) para determinar las necesidades de energía, cuando esté disponible. En ausencia de CI, se surge una ecuación 25-30 kcal/Kg/día. Debemos determinar las necesidades de energía para establecer los objetivos de la terapia nutricional en la paciente obstétrica crítica.

El requerimiento calórico en una mujer embarazada es de 40 kcal/kg/día, dividido de la siguiente manera:

- Carbohidratos 60%
- Lípidos 25%
- Proteínas 15%

Por ejemplo, para una paciente gestante de 60 kg de peso basal, en la semana 18, los requerimientos corresponden a total de kcal: 2400 kcal/día, repartidos de la siguiente manera:

- Carbohidratos (60%):
- Lípidos (25%): 600kcal
- Proteínas (15%): 360kcal

Uso de la nutrición Enteral en la paciente obstétrica crítica:

La terapia nutricional es un importante aporte en cuanto a los avances tecnológicos del tratamiento de las pacientes graves hospitalizadas en la unidad de cuidados intensivos debido a su capacidad de alterar el curso de la enfermedad. La terapia nutricional en pacientes graves busca restituir los substratos para atender la demanda de nutrientes y de esta forma proteger algunos órganos vitales impidiendo la utilización del músculo esquelético, así como otros nutrientes de reserva de alto nivel energético.

Los cambios del estado nutricional surgen como consecuencia del suministro inadecuado de nutrientes o como un cambio en el metabolismo. Los pacientes críticos tienen potenciales y condiciones que llevan a la desnutrición de manera más agresiva y acelerada. Por ejemplo: en cirugía mayor, sepsis, intubación prolongada ventilación mecánica, hemodiálisis, trauma, entre otras por lo que se ve en la necesidad de la terapia nutricional precoz.

VENTAJAS DE LA NUTRICIÓN ENTERAL:

La NE es preferible por sobre la NP en los pacientes que requieren terapia. En cuanto a las ventajas de la NE, vemos:

1. Efecto trófico; la NE mantiene la integridad de la mucosa, el flujo sanguíneo intestinal y la función de la mucosa, lo que facilita su reparación. Estimula los agentes tróficos exógenos.
2. Efecto de barrera mantiene el pH intestinal limitando la traslocación bacteriana y modula la respuesta inmunológica.
3. Aportes de nutrientes específicos al intestino, por ser más fisiológica, ya que mantiene el patrón de motilidad intestinal y se consigue mejor utilización de los nutrientes.
4. Mayor seguridad y costo-efectividad cuando se usa NE se evita el riesgo alto de sepsis por catéter.
5. Menor número de complicaciones con todas las complicaciones que se presentan inevitables.
6. Reduce la incidencia de úlceras de estrés por neutralización del jugo gástrico.

BENEFICIOS:

1. El mantener la función intestinal puede inducir la producción de IgA secretoria mejorando la respuesta inmunológica ya que el intestino es el principal órgano formador de dicha Ig en un 80% y en sí el tracto gastrointestinal (TGI) contiene aproximadamente 50% de la masa total del sistema inmune. Con el tracto intestinal funcional debe intentarse una alimentación enteral, antes de considerar la vía parenteral. Requiere control radiológico de la sonda. Tratamiento de elección de náuseas y vómitos asociados a consumo de alimentos.
2. Previene el íleo paralítico.
3. Disminuye la incidencia de hemorragia digestiva por estrés.
4. Atenúa la respuesta metabólica al estrés.

La mayoría de los pacientes puede ser alimentados con nutrición enteral (NE) por SNG, la alimentación nasoyeyunal se encuentra justificada en gastroparesia, reflujo gastroesofágico y pacientes con alto riesgo de aspiración pulmonar, pudiendo ser iniciada algunas horas después

después de cirugía abdominal (recordar que la función del intestino delgado retorna primero, luego del estómago y finalmente del colon) por lo cual la presencia de ruidos hidroaéreos es innecesaria para iniciar la dieta por el TGI.

Métodos de administración: Puede ser iniciada cuando la paciente se encuentra hemodinámicamente estable (rellenado el espacio vascular con una presión de perfusión adecuada). La administración de dieta puede realizarse en decúbito supino o prono ya que se ha demostrado que los pacientes que presentan residuo gástrico presentan la misma cantidad de residuo en cualquier posición, aunque el vaciamiento gástrico (del fondo al antro y de éste al píloro) se puede acelerar colocando al paciente en decúbito lateral derecho, así como tener a la paciente en posición semisentada también facilita el vaciamiento gástrico. Los gastrocinéticos como la metoclopramida, eritromicina y la domperidona pueden administrarse, así como se recomienda mantener valores de glucemia 80-150mg/dL y un adecuado control hidroelectrolítico. Considerar el reposicionamiento de la sonda a pospíloro si el residuo es aún alto. Otros signos de intolerancia a la nutrición enteral son distensión abdominal, dolor, náusea, vómitos o retortijones, por lo que la sonda debe ser temporalmente clampeada especialmente si los anteriores signos cursan con hipotensión ya que pueden ser datos de isquemia intestinal (rara) y la dieta puede ser reiniciada cuando se encuentre nuevamente estabilidad hemodinámica, sino en presencia de éstos datos considerar nutrición parenteral NP.

Recordar que la diarrea no es sinónimo de mala absorción. Si no hay buena tolerancia reducir la velocidad de infusión o la dosis.

La NE puede ser administrada de varias formas:

- **Goteo continuo:**
Método de elección en pacientes críticos por disminuir la incidencia de residuo gástrico, reflujo gastroesofágico y aspiración. Iniciar a flujo de 30-50 ml/h y aumentar en 20-30 ml/h.
- **Intermitente:**
Puede disminuir el riesgo de NAVM, fraccionada 4-6h para ingresar en 2h, permite la realización de varios procedimientos en el paciente y se puede administrar ciertas dosis durante horas nocturnas.

- **Cíclico:**
Útil como suplemento a un soporte oral inadecuado o para la transición de la dieta, usualmente por bomba en 8-12h/día.

Monitorización:

El volumen residual gástrico es esencial y se puede realizar solo en pacientes con sondas nasogástricas o de gastrostomía, inicialmente se debe determinar cada 4h o previa a cada administración siendo un volumen residual aceptable 250-350ml (que no asegura disminuir el riesgo de aspiración). Un residuo elevado requiere esperar por lo menos 1h, el residuo debe ser administrado nuevamente en el paciente y la alimentación debe ser reinstaurada cuando el residuo sea menor de 250ml.

Nutrición parenteral:

Si bien existe más literatura en los últimos 50 años, la historia muestra que se utiliza hace más de 350 años. Es un tratamiento de salvataje cuando es administrado de forma adecuada, que sin embargo no contiene todos los nutrientes esenciales, por ello la nutrición parenteral (NP) se considera una solución "finita". Cuando se administra asociada a nutrición enteral, se denomina nutrición mixta.

ACCESOS

- **Periférico:**
El factor limitante es la osmolaridad de la solución ya que debido al flujo lento que existe en las venas periféricas puede asociarse a infiltración o trombosis venosa. Se recomienda que la osmolaridad no sea mayor de 900 mOs m/L.
- **Central:**
Permite alcanzar una osmolaridad mayor debido al flujo alto de las venas centrales. Tolera osmolaridad de hasta 2000 mOs m/L.

INDICACIONES DE NUTRICIÓN PARENTERAL

- Imposibilidad de utilizar la vía enteral por lo menos durante 5-7 días.
- Obstrucción del tracto gastrointestinal.
- Ileo persistente.
- Malabsorción severa.

- Náusea persistente y vómitos refractarios a antieméticos (hiperémesis gravídica).
- Alto riesgo de aspiración.
- Paciente en los cuales la nutrición parenteral no es suficiente para mantener la homeostasis.
- Insuficiencia hepática.
- Anorexia nerviosa severa .
- Alta dosis de quimioterapia-radioterapia (por ejemplo, algunos casos de trasplante de médula ósea), asociada a intolerancia gastrointestinal.
- Pancreatitis aguda moderada a severa (a menos que se tenga un acceso yeyunal o la nutrición gástrica sea bien tolerada).
- Una rara indicación, es el paciente que rechaza la alimentación por sonda nasogástrica.

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

- Tracto gastrointestinal funcional.
- Shock (por la incapacidad del organismo de metabolizar los nutrientes administrados).
- Que no existan objetivos definidos durante la nutrición parenteral.
- Prolongación de la dieta en un paciente terminal.

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

- Hipertrigliceridemia >350mg/dL (por el riesgo incrementado de pancreatitis aguda)
- Hiperglucemia > 200 mg/dL
- Hiperazoemia > Urea 100 mg/dL
- Hiperosmolalidad plasmática calculada > 350 mOsm/Kg
- Hipernatremia > 150 mEq/L
- Hipopotasemia < 3 mEq/ L
- Hipofosfatemia < 2 mg/dL
- Ácidosis y alcalosis metabólicas refractarias

PREPARACIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL

Enfatizar que la NP suele no contener algunos elementos lo cual puede causar su déficit crónico o disfunción orgánica; tales como hierro,

glutamina (AA no esencial que es un sustrato para la gluconeogénesis, así como para la síntesis de nucleótidos; que se depleta en sepsis, cirugías, trauma, quemaduras y cuyas consecuencias del déficit son atrofia de la mucosa intestinal, inmunodepresión y debilidad muscular-proteólisis con aumento al doble de la mortalidad, dosis 0.5mg/kg/día o 20-40g/día), carnitina, taurina, cisteína, colina.

1. Dextrosa + insulina:

Recurso energético primario, provee 3.4kcal/g, se requiere un mínimo de 110g/día para prevenir el consumo de proteínas, pérdida de cationes y cetosis. La dosis máxima recomendada para un adulto es de 5mg/kg/min o 7.2g/kg/día, que de ser superada produce lipogénesis, disfunción hepática, estado hiperosmolar y producción acelerada de CO₂.

2. Lípidos:

Producen 9 kcal/g. Evitan el consumo de proteínas y aportan ácidos grasos esenciales en los cuales se incluye el omega 6 con cierto efecto inmunosupresor y proinflamatorio en dosis altas por disfunción del sistema retículo-endotelial, adhesión plaquetaria, difusión pulmonar disminuída y síndrome de sobrecarga de lípidos. La administración de lípidos previene la disfunción hepática causada por un régimen único con carbohidratos por lo que debe administrarse al menos 3 veces a la semana. Se debe tener en cuenta que las emulsiones son isotónicas por lo que pueden ser administradas por vía periférica o central. La dosis es de 1g/kg/día de peso seco. Las contraindicaciones son niveles de triglicéridos \geq 350mg/dL (secundario al déficit de carnitina) y alergia al huevo. Recordar que la heparina ayuda en el clearance de triglicéridos por la estimulación de la lipasa de lipoproteínas y evita la agregación plaquetaria en dosis de 0.5-1 U/ml.

3. El propofol:

cuando es administrado, al ser una emulsión lipídica al 10% provee 1.1kcal/ml que además contiene EDTA que retarda el crecimiento de microorganismos, el cual a su vez es un quelante del zinc por lo cual se requeriría su administración conjunta.

4. Aminoácidos:

Es necesario proveer por lo menos 100 kcal no proteicas por cada g de proteína (expresada por la producción de nitrógeno) para evitar, de forma adecuada, el consumo de proteínas. Se recomienda tomar en cuenta las calorías proteicas también como fuente de energía ya que de otra manera se produce una sobre-alimentación (azotemia, aumento del esfuerzo respiratorio, disnea, alteración de la cinética de los medicamentos). Las soluciones disponibles van del 20%, algunas para situaciones de estrés con AA de cadena ramificada, uso pediátrico, falla hepática (AA de cadena ramificada y metionina, para encefalopatía hepática grado 2), falla renal (contiene AA esenciales e histidina). Tomar en cuenta que existen reportes que los AA de cadena ramificada producen mayor encefalopatía, coma y muerte por incapacidad del organismo de producir una cantidad adecuada de AA no esenciales.

5. Electrolitos:

Deben ser preparados de forma ajustada para cada paciente (sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforo).

6. Vitaminas:

Incluyen vitamina C, hierro, folatos, vitamina K, tiamina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

7. Elementos trazadores:

Por lo menos se debe administrar 5: Zinc, selenio, cobre, cromo y manganeso, también se puede administrar hierro dextran pero mucho cuidado con anafilaxia.

8. Otros:

Se puede añadir furosemida, espirinolactona.

9. Agua estéril.**2. Gastrointestinales:**

Esteatosis, colestasis, atrofia del TGI (con traslocación bacteriana asociada), hepatopatía asociada a bajo aporte de proteínas (<1g/kg/d), carnitina, colina, Vit E, selenio, glutamina y taurina; otras son el aporte excesivo de lípidos 2.5-3g/kg/d, hepatoesteatosis, fitoesteroles, sobrecrecimiento bacteriano, aumento del trabajo respiratorio, aumento de la mortalidad. El síndrome de realimentación que puede ser fatal se produce por el movimiento de los electrolitos al líquido intracelular expresada por hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipokalemia, déficit de tiamina y retención de sodio; cuya prevención incluye normalización de los electrolitos, progresión gradual, fosfato 40-50mEq/1000kcal y provisión de tiamina (50-100mg/día) durante 5-7 días.

3. La dermatitis difusa se produce por deficiencia de ácidos grasos esenciales.

4. La hiperamonemia se ve con más frecuencia en niños.

Monitoreo:

Solicitar glucemias y calcio seriadas c/6h, albúmina, prealbúmina, TGs cada 2-3 días, calcio, fósforo, magnesio cada día, perfil hepático 2/semanas, balance nitrogenado cada semana y coagulograma.

Transición a la nutrición enteral:

Iniciar la nutrición enteral e interrumpir la nutrición parenteral de forma gradual para interrumpir definitivamente ésta última cuando el 85% del objetivo enteral se haya cumplido pero muchas veces es necesario continuar con la DSA10% por algunas horas.

Pacientes obesos:

Cálculo del "Peso metabólico activo" = (peso actual - peso ideal) x 0.25 + peso ideal.

En general, en pacientes críticos indicar dieta normocalórica hiperproteica (para no elevar la producción de CO₂, sobre todo en pacientes neumológicos críticos).

La NPT es un recurso en la obstétrica crítica que cursan con patologías que impiden la alimentación por el tubo digestivo.

COMPLICACIONES

1. Inherentes a la inserción del catéter venoso**Metabólicas:**

Alteraciones hidroelectrolíticas, disglucemias, azoemia prerrenal, sobrealimentación e hipertrigliceridemia (secundaria generalmente a hiperglucemia).

INDICACIONES DE NPT EN LAS ENFERMEDADES DE LA OBSTÉTRICA CRÍTICA:

1. Anorexia nerviosa
2. Hiperémesis gravídica
3. Enfermedades inflamatorias del intestino
4. Enfermedades oncológicas
5. Pancreatitis
6. Sepsis
7. Colecistitis
8. Obstrucción de intestino delgado
9. Enfermedades esofágicas
10. Crisis addisonianas.

Es importante contar con un equipo interdisciplinario de terapia nutricional que proporcione una asistencia de calidad basada en evidencia y en el seguimiento diario de la paciente obstétrica crítica con el objetivo de brindar una terapia nutricional segura, eficaz que conlleve a la reducción de complicaciones médicas y disminución de errores potenciales asociados a la NPT.

La nutrición en el feto es fundamental para el desarrollo y función, puede alterarse por:

1. Falta de aporte de nutrientes en la madre.
2. Alteración en la circulación placentaria.
3. Utilización anormal de los nutrientes por el feto.

En obstetricia son pocas las experiencias reportadas en este tema, lo que generalmente provienen de centros obstétricos de atención de gestantes de alto riesgo.

Queremos recordar sobre el incremento de las proteínas y otros elementos durante el embarazo para compensar.

TERAPIA NUTRICIONAL DE LA PACIENTE OBSTÉTRICA CRÍTICA

La paciente obstétrica crítica debe ser estabilizada y estudiada antes de iniciar cualquier tipo de nutrición. En la parte diaria el grupo de soporte metabólico nutricional se ve enfrentado a la difícil situación de definir si las pacientes de cuidado crítico se benefician o no de la nutrición.

Los objetivos nutricionales de una paciente embarazada crítica son:

1. Administrar soporte nutricional de acuerdo con la condición médica de la paciente, su estado nutricional y la vía de su administración.
2. La dosis y la calidad de los nutrientes a administrar debe estar de acuerdo con el estado metabólico existente.

Actualmente se recomienda utilizar la terapia nutricional si la paciente está estabilizada en las primeras 4 horas y hasta las 48h.

RECOMENDACIONES

En la valoración clínica y para clínica de estas pacientes se debe incluir una valoración muy juiciosa de su estado de hidratación, el estado nutricional, la ganancia o pérdida de peso, y los resultados de laboratorio como hemograma, glicemia electrolitos, nitrógeno uréico, creatinina y pruebas de función hepática, gases arteriales, y amilasa sérica. En Imagnología deberá solicitar una ecografía obstétrica y de acuerdo al criterio clínico una ecografía abdominal para descartar otras patologías abdominales.

Entre las recomendaciones dadas por Aspen para este grupo de paciente es:

- La mujer embarazada está en riesgo de desnutrición y se debe realizar valoración nutricional de screening para identificar quienes requieren soporte nutricional formalmente y desarrollar un plan nutricional.
- El soporte nutricional esta indicado en pacientes con hiperémesis gravídica en quienes no es posible una adecuada ganancia de peso muy a pesar del uso de terapias no invasivas.
- Cuando se decide utilizar terapia nutricional se debe iniciar nutrición enteral en infusión continua, isotónica y bajas dosis para disminuir las náuseas, el vómito, con un aporte calórico adecuado.
- La nutrición parenteral está indicada cuando la nutrición enteral no es tolerada.
- Cuando se inicia el soporte nutricional se inicia en una mujer previamente desnutrida, con hiperémesis gravídica, se debe suplementar con tiamina y se monitoriza en búsqueda de signos de realimentación.

- El programa de apoyo nutricional contempla una vigilancia estrecha que toma en cuenta una visita diaria a la UCI por parte del grupo de soporte nutricional.
- Deben establecerse 5 premisas.

Existe una estrecha relación entre la nutrición e inmunidad. en esta relación juegan un importante papel los micronutrientes en esta relación podemos establecer 5 puntos.

Premisa:

1. Las alteraciones de la respuesta inmune se dan precrozmente ante una reducción de la ingesta de micronutrientes.
2. El grado de inmunocompetencia está en relación con el tipo de nutriente implicado, sus interacciones con otros nutrientes esenciales, la gravedad del déficit, la presencia de infección concomitante y la edad del sujeto.
3. Las anomalías inmunes son predictivas de la evolución, particularmente de la morbilidad.
4. En caso de muchos nutrientes (hiperavitamosis) en la mujer embarazada esta relacionada con malformaciones fetales) su excesivo aporte esta asociado con alteraciones inmunológicas.
5. Las pruebas de inmunocompetencia son útiles para valorar los niveles de seguridad de los mismos.

Los trastornos nutricionales inducen numerosos cambios inmunológicos que suele revertir si se corrige el déficit nutriente que lo originó. Se suelen afectar la cantidad y la función de los polimorfonucleares, y linfocitos B y T, la producción IgA secretadora, la actividad del complemento y las pruebas de valor predictivo nulo para la infección y mortalidad.

La respuesta inmune adaptativa que se desarrolla varios días después de la respuesta innata, implica la interacción entre células presentadoras de antígeno, (macrófagos y células dendríticas) y linfocitos que de la inmunidad mediada por células y la producción de anticuerpos son los responsables. Existe en el tiempo una adaptación regulatoria que disminuye la respuesta a la inmunidad, conocida como Respuesta Contrainflamatoria (CARS), la cual se presenta para evitar daños orgánicos de mediadores inflamatorios producidos localmente. Tiene procesos a nivel celular e incluso molecular, aumento de la producción de interleucina y elementos clínicos en los pacientes con enfermedad obstétrica crítica, que han iniciado un

proceso de grado de estrés, la deficiencia de arginina disminuye la respuesta inmune adquirida por la disminución de la trasmisión del péptido zeta presente en los complejos del receptor célula T.

En ciertos casos puede desarrollar un estado de inmunosupresión profunda y prolongada la cual se considera como inmunoparálisis, que se asocia con aumento de riesgo de infección nosocomial, falla orgánica múltiple y muerte. La nutrición es una de las áreas de mayor importancia en la mujer embarazada. El uso de la terapia nutricional especializada como enteral o parenteral es una modalidad que debe ser considerada en casos especiales y que puede disminuir la morbilidad. La nutrición es muy importante en la paciente obstétrica, ya que la malnutrición se asocia a restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU); estudios en animales han demostrado que durante períodos de inanición se favorecen las necesidades maternas sobre las del feto y en humanos en épocas de hambruna se ha encontrado que los depósitos maternos son mantenidos a expensas del crecimiento fetal. Por estas razones si la paciente no ha iniciado la vía oral en tres días, se debe iniciar el soporte nutricional prefiriendo la vía enteral, teniendo precaución con el riesgo de broncoaspiración. Los requerimientos calóricos durante el embarazo son de aproximadamente 40 kcal/kg/d suministrando el 20% de estos en forma de lípidos y 1,5 g/kg/d de proteína. Las pacientes que no toleran la vía enteral deben recibir nutrición parenteral total (NPT), con una distribución similar en las calorías, aunque existe el riesgo de embolismo graso a la placenta con los preparados lipídicos cuando representan una dosis mayor al 40% de las calorías totales.

La glicemia se debe mantener menor o igual a 120 mg/dl, para evitar la macrosomía fetal.

A medida que avanza el desarrollo de la obstetricia el clínico debe lograr un mejor entendimiento del cuidado crítico de la paciente obstétrica.

Actualmente nuestro conocimiento en la fisiología materno-fetal y su relación con las enfermedades es incompleto y la mejor forma para mejorarlo es ampliando el equipo de trabajo de la unidad de cuidado intensivo, incluyendo obstetras y neonatólogos, quienes valoran en conjunto la fisiología materna y fetal.



ACTUALIDADES EN LA REANIMACIÓN HÍDRICA INTRAVENOSA

Ángel Augusto Pérez Calatayud
Eduardo Daniel Anica Malagón

INTRODUCCIÓN

La reanimación hídrica intravenosa es esencial en el manejo de pacientes hospitalizados en especial para aquellos con enfermedad aguda o crítica. Mientras que el uso correcto de esta terapia es esencial para la supervivencia del enfermo, la literatura actual ha demostrado que su uso no está libre de riesgo. Es un hecho que el uso de ciertas soluciones y los volúmenes infundidos ocasionan un incremento en el riesgo de lesión orgánica y tienen efecto directo en la mortalidad, en algún grupo de pacientes.

FUNDAMENTOS FISIOLÓGICOS DE LOS LIQUIDOS ENDOVENOSOS

Los niveles de líquidos y electrolitos en el cuerpo se mantienen relativamente constantes debido a la activación de varios mecanismos homeostáticos. El líquido se obtiene de la ingesta, se pierde a través de la orina, el sudor y las heces, así como a través de pérdidas insensibles a través de los pulmones y la piel. Dentro del cuerpo, el agua se distribuye en compartimentos intracelulares y extracelulares. El compartimento extracelular comprende tanto compartimentos intersticiales como de plasma. El agua se mueve libremente a través de las membranas que separan los compartimentos para mantener el equilibrio osmótico.

La mayoría de las membranas celulares presentan una permeabilidad escasa al agua, sin embargo algunas, como la del endotelio, los epitelios secretores entre otros que requieren una permeabilidad al agua así como regular el transporte de líquidos a cambios osmóticos. Las bombas de sodio y potasio en las membranas celulares normalmente garantizan que el potasio es bombeado a las células y el sodio es bombeado hacia fuera, por lo que la concentración de sodio intracelular es menor que la concentración extracelular de sodio. Sin embargo en la actualidad se sabe que existen canales protéicos específicos de agua que han sido denominados aquaporinas, las cuales funcionan como canales selectivos de agua. En la **Tabla 1** se muestran las diferentes aquaporinas y sus funciones.

Tabla 1. Principales Aquaporinas

AQUAPORINA	EXPRESIÓN	FUNCIÓN
Aquaporina 0	Proteína intrínseca mayor que se expresa en lentes oculares	Favorece la incorporación de glicerol a la membrana plasmática
Aquaporina 1	Membrana apical y basolateral de los túbulos proximales renales y hasa de Henle rama descendente, plexo coroideo del cerebro, ciliar no pigmentado, hepatobiliar, vesícula biliar, glándulas sudoríparas, eritrocitos	Conservación del agua en segmentos renales proximales. Supervivencia de los eritrocitos en su paso a través de la médula renal.
Aquaporina 2	Túbulos colectores	Canal de agua regulado por vasopresina. Conservación renal de agua. Esencial en la adaptación de los animales a la vida terrestre.
Aquaporina 3	Membrana basolateral de las células de los túbulos colectores, tracto gastrointestinal, pulmón, ojo y sistema nervioso	Permeabilidad al agua y a la urea, por lo que ayuda a la salida de la última por las células de los túbulos colectores.
Aquaporina 4	Células giliales y ependimales del cerebro y la retina, epitelio de la vía aérea, tracto gastrointestinal y membrana basolateral de las células de los túbulos colectores	Reabsorción de secreciones bronquiales.
Aquaporina 5	Glándulas salivales y lacrimales, tejido pulmonar-	Regulación del transporte de agua en el cerebro.
Aquaporina 6	Membrana intracelular de los podocitos glomerulares de las células del túbulo proximal y túbulo colector.	Producción de saliva, lágrimas y fluido pulmonar
Aquaporina 7	Esperma, corazón, membrana apical del túbulo proximal	Procesos celulares diferentes del transporte transcelular de fluidos ayudando a la regulación del equilibrio ácido base.
Aquaporina 8	Hepatocitos, páncreas, testículos y en menor cantidad colon y glándulas salivales	Se desconoce
Aquaporina 9	Adipocitos y en menor cantidad corazón, riñón e intestino delgado	Se desconoce
Aquaporina 10	Testículo y en menor cantidad timo, riñón e intestino	Se desconoce

En individuos sanos, la homeostasis del volumen está regulada en gran parte por la hormona antidiurética (ADH). Los osmoreceptores y baroreceptores detectan pequeñas disminuciones en la osmolalidad y la presión sanguínea, desencadenando la liberación de ADH. Esto provoca una sensación de sed y reduce la excreción renal del agua. Los mecanismos de origen renal también juegan un papel muy importante en la homeostasis de volumen - el mecanismo de la angiotensina renina se activa por la caída de la presión de perfusión renal.

Balance de líquidos corporales normal

En el cuerpo humano promedio el agua representa aproximadamente el 60% del peso corporal total en los hombres y el 55% en las mujeres. Aunque el agua está distribuida de forma no uniforme en todo el cuerpo, puede ser conceptualizada como ocupando los compartimentos de fluidos intracelular y extracelular. El líquido extracelular comprende principalmente el plasma y el líquido intersticial, que están separados por la membrana capilar.

Movimiento del agua entre el plasma y los espacios intersticiales

El endotelio capilar está revestido por el glicocálix, la cual es una red de proteoglicanos y glicoproteínas que separan el plasma del espacio subglicocálix.

El movimiento del líquido a través del capilar está determinado por la diferencia de presión transendotelial y la diferencia de presión osmótica coloidal entre el plasma y el espacio subglicocálix. Como consecuencia, la mayor parte del líquido que se filtra desde el plasma a través de capilares no fenestrados vuelve a la circulación a través de los linfáticos intersticiales como linfa.

Movimiento del agua entre los espacios, intersticiales e intracelulares

Esto está determinado principalmente por fuerzas osmóticas. El equilibrio hídrico está regulado por el mecanismo de retroalimentación hormona-sed de antidiurético, que está influenciado por osmoreceptores y barorreceptores.

Los líquidos para administración intravenosa pueden clasificarse según su composición física: Los coloides son dispersiones de moléculas orgánicas grandes (por ejemplo, Gelofusin, Voluen).

Los líquidos endovenosos también pueden clasificarse según su mecanismo de distribución en el cuerpo o sus cargas de electrolitos.

Los diferentes tipos de líquido se distribuyen en los diferentes compartimentos de diferentes maneras. En general, los coloides permanecen en el espacio intravascular, mientras que los cristaloides se distribuyen más fácilmente en otros tejidos. El cloruro de sodio (NaCl) se distribuye en el espacio extracelular (espacios intravasculares e intersticiales).

Tabla 2. Principales componentes de líquidos corporales

Componente	Concentración plasmática (mmol/l)	Concentración líquido intracelular (mmol/l)	Concentración líquido intersticial (mmol/l)
SODIO	142	12	145
POTASIO	4	150	4,1
COLORO	103	4	113
BICARBONATO	25	12	27

Las soluciones de glucosa se distribuyen a lo largo de los compartimentos intravascular, intersticial e intracelular.

La solución de glucosa, con una concentración del 5%, tiene la misma tonicidad que el plasma y se utiliza para la terapia con líquidos. Se usan soluciones hipertónicas de glucosa (10 por ciento o 50 por ciento) cuando se requiere una sustitución de glucosa (por ejemplo, para tratar la hipoglucemia).

También están disponibles soluciones hipo e hipertónicas de NaCl, pero su uso es limitado. El NaCl hipotónico se utiliza para tratar la hipernatremia. El NaCl hipertónico se utiliza a veces para corregir la hiponatremia, y soluciones muy fuertes se utilizan para manejar aspectos de lesión de cabeza. Se requiere un monitoreo cuidadoso para estos usos.

SOLUCIONES CRISTALOIDES

Este tipo de soluciones de agua que contiene iones (tales como sodio, potasio y cloruro) o azúcares tales como glucosa (o ambos). Mientras que el 0,9% de solución salina contiene sólo sodio y cloruro, los componentes electrolíticos de otros cristaloideos "equilibrados", como la solución Hartmann, están diseñados para simular al plasma. La distribución interna de una solución cristaloide después de la infusión depende principalmente de su osmolalidad y contenido de sodio.

Las soluciones salinas equilibradas y la salina al 0,9% se consideran isosmóticas con el plasma y tienen contenidos similares en sodio, por lo que estas soluciones permanecerán en el compartimento de líquido extracelular, distribuidas proporcionalmente entre el plasma y el líquido intersticial. Esto se debe a que la membrana celular (a diferencia del endotelio capilar) es impermeable al sodio y porque no se genera gradiente osmótico entre los compartimentos de líquido extracelular e intracelular ya que la solución es isosmótica. Por el contrario, aunque la solución glucosada al 5% es isosmótica, no contiene sodio, por lo que una vez infundida la glucosa es rápidamente absorbida por las células, dejando moléculas de agua

para distribuir proporcionalmente a través de los dos compartimentos por ósmosis.

Estas características determinan la forma en que se utilizan los cristaloideos; la solución salina al 0,9% y solución salina equilibrada se utiliza como sustituto del líquido extracelular (por ejemplo, después de una hemorragia), mientras la solución glucosada al 5% y glucosa-solución salina se usan como líquido de mantenimiento o para la deshidratación osmótica).

Cuando se reemplaza la sangre con solución salina al 0,9% o solución salina equilibrada, se necesita alrededor de tres veces el volumen de pérdida sanguínea estimada, ya que sólo aproximadamente un tercio del volumen de infusión permanece en el espacio intravascular.

Las infusiones de grandes volúmenes de solución salina al 0,9% pueden causar acidosis metabólica hiperclorémica; Si esta acidosis es perjudicial no está claro.

El uso excesivo de solución glucosada al 5% puede conducir a hiponatremia severa, pero este problema se reduce mediante el uso de soluciones que contienen solución salina y glucosa (tales como 0,18% o 0,45% de cloruro de sodio en 4% de glucosa) o combinaciones de solución salina al 0,9% con glucosa al 5%. Las soluciones equilibradas suelen contener aniones como el lactato o el acetato en lugar del bicarbonato (que es inestable en la solución) y la administración excesiva de estas soluciones puede dar lugar a alcalosis metabólica.

SOLUCIONES COLOIDES

Los coloides son sustancias de gran peso molecular típicamente disueltas en soluciones cristaloideas tales como solución salina isotónica. Estas pueden ser clasificadas en dos grupos principalmente, los semisintéticos (almidones de hidroxietilo, gelatinas y dextrans) y derivados del plasma (como la albúmina). Los coloides no cruzan fácilmente la membrana capilar y esta persistencia intravascular teórica explica su uso extensivo en la reanimación. Aunque algunos estudios muestran una mayor repleción intravascular con coloides que con cristaloideos, el efecto es menor de lo esperado debido a la filtración capilar, que ocurre en la enfermedad aguda.

Tabla 3 Características fisiológicas y efectos clínicos de las soluciones intravenosas más comúnmente usadas

	Soluciones con albúmina		Almidones		Dextrosas		Gelatinas	Coloides	
	4%, 5%	20%, 25%	3%, 6%, 10% Hetastarch (Hidroxiethyl Almidon)	10% Pentastarch	10% Dextran-40	3% Dextran 60, 6% Dextran 70		Solución Salina	Ringer Lactato
Peso molecular, promedio (kD)	69	69	450	280	40	70	30-35	0	0
Osmolaridad mOsm/L	290	310	300-310	326	280-324	280-324	300-350	285-308	250-273
COP (presión coloidosmótica), mmHg	20-30	70-100	23-50	23-50	20-60	20-60	25-42	0	0
Volumen máximo de expansión, %	70-100	300-500	100-200	100-200	100-200	80-140	70-80	20-25	20-25
Vida media, h	12-24	12-24	8-36	12-24	1-2	≤8-24	≤4-6	1-4	1-4
Potenciales efectos adversos	16-24	16-24	50	2-12	4-6	~12	-2-9	0.5	0.5
Efectos secundarios	+	+	++	++	+++	+++	++	+	+
	Reacciones alérgicas	Reacciones alérgicas	Disfunción renal	Disfunción renal	Reacciones anafilactoides	Reacciones anafilactoides	Hipercalcemia (como las formas vinculadas de urea) Reacciones anafilactoides	Acidosis metabólica hiperclorémica	Hiperkalemia
	Transmisión de infecciones+	Transmisión de infecciones	Coagulopatía Prurito Reacción anafilactoide	Coagulopatía Prurito Reacción anafilactoide	Reacciones alérgicas Interferi con pruebas cruzadas sanguíneas	Reacciones alérgicas Interferi con pruebas cruzadas sanguíneas			

También, en relación con los cristaloides, los coloides semisintéticos son costosos y se asocian con reacciones adversas tales como insuficiencia renal, coagulopatía y anafilaxia. Sin embargo aún, hay poca evidencia que apoye el uso de coloides semisintéticos para la reanimación volumétrica, y su uso en enfermos puede desencadenar efectos adversos importantes. Los almidones han sido comparados con soluciones cristaloides en un gran número de ensayos clínicos bien diseñados, Mostró un mayor riesgo de muerte e insuficiencia renal en los grupos de pacientes que recibieron estos almidones. Por otra parte, una reciente revisión Cochrane de coloides versus cristaloides para la resucitación con líquidos en pacientes críticamente enfermos no encontró evidencia de que los coloides reduzcan la mortalidad en comparación con los cristaloides.

La albúmina humana se ha utilizado ampliamente para la reanimación; sin embargo, es costosa y no hay evidencia de su superioridad sobre otros coloides o cristaloides. En un estudio reciente y grande de pacientes con sepsis severa no encontró ninguna ventaja de supervivencia con la adición de la sustitución de albúmina a cristaloides solos.

Cristaloides versus coloides (Tabla 4 y 5)

Se ha utilizado una variedad de cristaloides, coloides artificiales y soluciones de albúmina humana para la resucitación de líquidos y ha habido un debate considerable durante más de 30 años sobre el mejor tipo de líquido a

utilizar y el volumen óptimo y las velocidades de suministro.

Soluciones como la glucosa al 5% y la solución salina de glucosa no son adecuadas para la resucitación de líquidos porque conducen a una rápida dilución de sodio en plasma y sólo dan un incremento modesto del volumen intravascular debido a su tendencia a distribuirse rápidamente a través de todos los compartimentos.

Anteriormente se pensaba que a consecuencia de un peso molecular (PM) elevado y a la dificultad de cruzar el endotelio, las soluciones coloidales permanecen más tiempo en el espacio intravascular en comparación con los cristaloides. En la actualidad esto se ha demostrado falso por múltiples razones, en la tabla 3 se exponen las diferencias del modelo anterior de la ecuación de Starling con los conceptos revisados. Bansch realizó un estudio en modelo animal en donde infundieron solución de acetato de Ringer o albúmina al 5% en una proporción de 4,5 a 1,0 para la reanimación de ratas sometidas a hemorragia o a sepsis: en el cual reportaron que el efecto de expansión del volumen plasmático fue el mismo para las 2 soluciones después de 2 y 4 horas de seguimiento.

Existen varias razones posibles para las diferencias en las proporciones de cristaloides/ coloides reportadas en los diversos estudios.

Tabla 4. Composición de algunos sustitutos de plasma. Concentraciones de electrolitos en el plasma y algunos coloides

	Plasma	Albúmina	Gelofusine	Haemaccel	HESb	Hextend HES 670/0.75	Tetraspan HES 130/0.42	HES 130/0.4 Equilibrada
Na+(mmol/l)	140	154	154	145	154	143	140	137
K+(mmol/l)	4.2	-	-	5.1	-	3	4	4
Ca2+(mmol/l)	2.5	-	-	6.25	-	2.5	2.5	-
Magnesio	3	-	-	-	-	0.5	1	1.5
Fosfato	1.25	-	-	-	-	-	-	-
Cl-(mmol/l)	103	154	120	145	154	124	118	110
Lactato	1	-	-	-	-	28	-	-
Acetato	-	-	-	-	-	-	24	34
Na+/Cl - ratio	1.36	1.0	1.28	1.17	1.0	1.15	1.18	1.24

Tabla 5. Nuevas soluciones para el mantenimiento

Solución	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Mg mEq/l	Ca mEq/l	Lactato mEq/l	Acetato mEq/l	PO4 mEq/l	Diverso	Glucosa mOsm/l	pH	mOsm/kg
Glucosa 5% Na 40 K20	40	20	40	3						277.5	4.5-6.5	402
Glucosa 10% Na 40 K20	40	20	40	3						555	4.5-6.5	680
Glucion G10	54	26	55	5.2			25	12.4		555	4.0-5.2	679
Glucion G5	54	26	55	5.2			25	12.4		277.5	4.0-5.2	401
Hypotonax 48	25	20	22	3			25	4.5		277.5	4.5-6.0	377
Plasmalyte 3 + Glucosa 10%	68.4	26.8	95.2							555	3.5-6.5	745
Plasmalyte 3 + Glucosa 5%	68.4	26.8	95.2							277.5	3.5-6.5	468
Plasmalyte 4 + Glucosa 10%	34	20	54			4.6			Gluconato 4.6 mEq/l	277.5	4.0-5.0	334
Tutofusin BG	45	15	45		5					277.5	5.3-5.9	425

En primer lugar, las poblaciones del estudio son diferentes. En segundo lugar, la administración de líquidos cuando los pacientes están matriculados en un estudio, podrían haber recibido ya una cantidad significativa de líquido, lo que complica el cálculo de una relación cristaloide / coloide. En tercer lugar, los líquidos estudiados pueden ser diferentes; La albúmina, los almidones, las gelatinas y los dextrans tienen diferentes propiedades farmacocinéticas, diferentes efectos sobre el glicocálix y la microcirculación y diferentes efectos sobre la expansión del plasma.

En cuarto lugar, la relación puede variar de acuerdo con el momento en que se mide.

De forma similar, la relación puede variar según el punto final elegido para evaluar el efecto de la administración de líquido.

ACTUALIDADES EN REANIMACIÓN HÍDRICA INTRAVENOSA

La reanimación hídrica intravenosa es esencial en el manejo de pacientes hospitalizados en especial para aquellos con enfermedad aguda o crítica. Mientras que el uso correcto de esta terapia es esencial para la supervivencia del enfermo, la literatura actual ha demostrado que su uso no está libre de riesgo.

Uno de los conceptos actuales que se han propuesto es el guiar nuestra RHI encontrando el punto exacto donde la reanimación no sea muy poca y ocasione hipovolemia que lleve al paciente a un estado de hipoperfusión, hipoxia y falla orgánica, o demasiado ocasionando hipervolemia y llevemos al paciente a sobrecarga hídrica y edema (cerebral, pulmonar, etc), lesión renal, y un incremento en la mortalidad, estancia hospitalaria y costos. Con este fin se han propuesto diferentes fases de reanimación para el manejo del paciente en estado de choque. El fracaso en la apreciación de estas fases de la reanimación hídrica puede subestimar el fenómeno denominado "fluid creep", identificado por primera vez en pacientes quemados, en respuesta a el entusiasmo por la resucitación agresiva y sostenida de líquidos. Estas observaciones remarcan la importancia del monitoreo del balance hídrico.

Siempre debemos recordar que es tan mala la hipovolemia (hipoperfusión tisular, falla orgánica) como la hipervolemia (sobrecarga hídrica lesión renal, falla cardiaca) y a pesar de que con-

ceptualmente encontrar el punto de equilibrio parece fácil, en la práctica clínica diaria es un proceso complicado.

Las fases para la RHI de pacientes (**Tabla 6**) constan de: 1.- Una fase de rescate cuya prioridad es restaurar la perfusión tisular y el volumen intravascular 2.- Una fase de optimización para mantener el volumen intravascular restaurado, 3.- Una fase de estabilización para prevenir el daño a órgano blanco posterior a la estabilización hemodinámica y 4.- Una fase de des-resucitación en donde se retira el soporte y se restaura la función hemodinámica intrínseca.

FASE DE RESCATE

Durante esta fase entre la hora 0 y la hora 24 donde existe hipovolemia sintomática. La mayor parte de las soluciones deberá ser administrada durante esta fase. Esta fase anticipa y escala de manera inmediata la RHI, para la resucitación del paciente con choque grave. Se caracteriza por el uso de reto de líquidos o bolos de solución intravenosa a una dosis de 20 a 30 ml/kg, como tratamiento de la hipovolemia. La evidencia que apoya el uso de esta terapia es limitada y se basa principalmente en recomendaciones de consenso y guías de práctica clínica. Actualmente existen datos emergentes acerca de que dosis menores pueden ser igual de efectivas. El uso temprano de vasopresores como noradrenalina, se recomienda como terapia adjunta durante la resucitación en esta fase, principalmente para reducir el volumen necesario a infundir y mejorar la perfusión tisular por aumento del retorno venoso, la presión arterial media y el gasto cardiaco en estados de choque.

FASE DE OPTIMIZACIÓN

En esta fase entre la hora 24 y 72, el índice de hipovolemia se ha reducido de manera significativa, por lo que se necesitan volúmenes de fluidos menores durante la resucitación (5 y 15ml/kg). Durante esta fase el paciente se encuentra en una fase compensada del estado de choque aunque existe aún el riesgo de descompensación. En esta fase la necesidad de administrar soluciones se debe realizar de manera juiciosa, con la finalidad de optimizar el gasto cardiaco, mejorar la perfusión tisular y como objetivo principal, mitigar la disfunción orgánica.

Tabla 6. Características de las diferentes fases de la reanimación hídrica intravenosa.

	Rescate	Optimización	Estabilización	Des-reanimación
Metas principales	SopORTE vital Corregir estado de choque	Rescate orgánico Optimizar y rescatar perfusión tisular	Rescate orgánico Lograr balance hídrico negativo o neutro Días	Recuperación orgánica Movilizar líquido acumulado.
Tiempo (usual)	Minutos	Horas	Días	Días a semanas
Fenotipo	Choque grave	Inestable	Estable	Recuperación
Reanimación hídrica	Bolos o cargas rápidas	Infusión hídrica conservadora y uso de reto de líquidos	Infusión mínima para mantener el balance adecuado con pérdidas	Movilización de líquido balance negativo iniciar vía oral de ser posible
Escenario clínico	Choque séptico Trauma mayor	Quemaduras, cetoacidosis diabética Terapia dirigida a metas en el intraoperatorio	Manejo en pancreatitis aguda	Fase de recuperación de enfermedad aguda, en nutrición enteral completa.
				Recuperación ataque renal

En esta fase se utiliza el reto de líquidos para observar la respuesta al mismo del paciente a volumen intravascular y evitar así la sobrecarga hídrica. Los efectos adversos del incremento en el balance hídrico en la evolución de los pacientes van desde el incremento de la mortalidad, la necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR), en especial en pacientes con sepsis, el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y el síndrome de compartimento abdominal entre otros.

FASE DE ESTABILIZACIÓN

Esta fase ocurre durante las 72 y las 96 horas y refleja el punto donde el paciente se encuentra estable, con ausencia de choque (compensado o descompensado) y la RHI de esta fase solo es de mantenimiento, se debe iniciar la remoción del balance hídrico acumulado manejando balances neutros a negativos).

A pesar que existe debate sobre el efecto de las estrategias de reanimación restrictiva, existe suficiente evidencia que esta restricción tiene efecto directo en la reducción de la morbilidad en pacientes quirúrgicos.

FASE DE DESREANIMACIÓN

La prioridad de esta fase de des-reanimación o de-escalamiento, que ocurre comúnmente a las 96 horas de manejo o cuando se logra la estabilidad

hemodinámica, es lograr un balance hídrico negativo ya sea por la restricción en la administración de líquidos intravenosos o mediante la remoción de fluidos por inducción de la uresis espontánea o inducida con diuréticos o con terapia de reemplazo renal. Los efectos adversos del edema intersticial pueden no ser prevenidos por la simple remoción del exceso de fluidos posterior a alcanzar una estabilidad hemodinámica, especialmente en la administración de soluciones con toxicidad dosis dependiente como los almidones.

Debemos recordar que el manejo inapropiado de la RHI, independientemente del tipo de solución que se utilice, lesiona los mecanismos compensatorios sistémicos e incrementa la morbilidad y mortalidad de nuestros pacientes. Cuando se considere iniciar la RHI siempre debemos preguntarnos 4 preguntas básicas 1) Inicio de la reanimación (Cuáles son los beneficios de la administración de soluciones intravenosas). 2) Fin de la reanimación (cuándo debemos detener la administración e identificar los riesgos de continuar con la RHI), 3) Inicio de la desreanimación (cuándo debemos iniciar la remoción de la sobrecarga hídrica, qué beneficios obtendremos al remover la sobrecarga hídrica) y 4) Fin de la desreanimación (cuándo debemos detener la remoción, cuáles son los riesgos de remover mucho líquido). Como se mencionó anteriormente es importante lograr el equilibrio y no permitir en nuestros pacientes la hipovolemia ni la hipervolemia por lo que debemos tener claro la meta terapéutica de nuestra reanimación.



MÓDULO II

PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR



2.1

PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR



CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL EMBARAZO

Diana Natali Chávez Pavón
Alejandra Escalante Ramírez

INTRODUCCIÓN

El número de mujeres embarazadas en riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares está aumentando significativamente, por lo que identificar los factores de riesgo que predicen enfermedades cardíacas que es de vital importancia para una correcta detección sistemática en la gestante.

Los principales cambios hemodinámicos (**Tabla 1**) inducidos por el embarazo incluyen un incremento del gasto cardíaco, la retención de sodio y agua que conduce a la expansión del volumen sanguíneo y reducciones en la resistencia vascular sistémica y la presión arterial sistémica.

Estos cambios contribuyen al crecimiento óptimo y al desarrollo del feto y ayudan a proteger a la madre de los riesgos del parto, como la hemorragia. Este aumento del gasto cardíaco se redistribuye durante el embarazo para favorecer la perfusión útero y placenta, riñones, senos y piel. El volumen de sangre materna aumenta entre un 40 y un 50% durante el embarazo (un aumento de 4 L / minuto a 6 L / minuto). El flujo de sangre dirigido a varios órganos aumenta durante el embarazo a las necesidades metabólicas de los tejidos. La elevación se debe, fundamentalmente, a un incremento del volumen plasmático, que comienza en el primer trimestre y alcanza su valor máximo después de la semana 30 de gestación. Como media, el volumen plasmático aumenta un 50% en el embarazo simple.

El aumento en el rendimiento cardíaco resulta como parte de los cambios en tres factores importantes que determinan el gasto cardíaco:

1. La precarga se incrementa debido al aumento asociado del volumen de sangre.
2. La poscarga se reduce debido a la disminución de la resistencia vascular sistémica.
3. La frecuencia cardíaca materna aumenta 15 a 20 latidos por minuto.

La fracción de eyección no se modifica respecto de los valores normales de mujeres no embarazadas.

Este aumento en el gasto cardíaco es aún más pronunciado en embarazo gemelar hasta un 20% más alto que en los embarazos únicos.

Tabla I. Cambios hemodinámicos gestacional

	1er Trimestre	2do Trimestre	3er Trimestre	parto	puerperio
FC	↑	semana 28 ↑	ligera ↓	↑	Nivel pregestional en 2 a 6 semanas
PA	Nivel pregestional	↓	Nivel pregestional ↓	Nivel pregestional	Nivel pregestional en 2 a 6 semanas
Volumen	↑	semana 20 ↑	gradual ↓	marcado ↑	Nivel pregestional en 2 a 6 semanas
VS	↑	semana 28 ↑	gradual ↓	↓	Nivel pregestional en 2 a 6 semanas
GC	↑	semana 20 ↑	ligera ↓	↑	Nivel pregestional en 2 a 6 semanas
RVS	↓	↓	↓	marcado ↓	Nivel pregestional en 2 a 6 semanas

El gasto cardíaco ha sido estudiado extensamente en el embarazo usando tanto invasivo como no invasivo.

En general se eleva en el primer trimestre, y los picos al final del segundo trimestre en aproximadamente 30-50% de los valores de las embarazadas (3,5-6,0 L / min). El volumen sistólico también fue aumentado a las 8 semanas de la gestación, alcanzando una meseta en 16-20 semanas (32% valores mediados del embarazo). El gasto cardíaco se eleva al inicio del parto y disminuye rápidamente después del parto, alcanzando valores normales 24 semanas después de éste.

En el segundo y tercer trimestre, el gasto cardíaco es sensible a la posición materna, en la posición supina dorsal, el útero grávido puede comprimir la vena cava inferior lo que conduce a la sangre venosa disminuida al volver al corazón. Esta disminución en la precarga puede causar una disminución significativa del gasto cardíaco del 10% -30% que puede dar lugar a hipotensión materna sintomática, puede afectar la perfusión cerebral, crea síncope y náuseas, así como a la disminución de la perfusión del útero y la placenta resultante en el compromiso fetal. Las mujeres en el segundo o tercer trimestre requieren posicionamiento supino, se recomienda la posición al decúbito lateral izquierdo.

La disminución de la resistencia vascular periférica a partir del comienzo del embarazo, alcanza un pico aproximadamente entre las 14-24 semanas de gestación, para luego subir a los valores previos al embarazo por término. La principal causa de la caída de la resistencia vascular peri-

férica es la vasodilatación arterial periférica del embarazo precoz, mediado por progesterona y vasodilatadores como el óxido nítrico. La conversión de la circulación utero-placentaria de flujos de alto a bajos reduce aún más la poscarga. La disminución observada en la resistencia vascular periférica desencadena los mecanismos fisiológicos compensatorios lo que resulta en un aumento de gasto cardíaco y retención de agua en un intento de mantener la presión arterial. El péptido natriurético auricular puede desempeñar un papel en este proceso, es producido por el cardiomiocitos auriculares, promueve la excreción de sodio y la diuresis en mujeres no embarazadas y produce vasodilatación en vascular.

La presión arterial es el producto de gasto cardíaco y las resistencias vasculares sistémicas; la presión arterial cae temprano en el embarazo, disminuyendo aproximadamente 10% por 7-8 semanas de gestación. Esto probablemente ocurre secundariamente a la vasodilatación, y aunque el gasto cardíaco aumenta para compensar, esto no es suficiente para prevenir la caída de la presión arterial durante el primer trimestre. Posteriormente, la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica continúan disminuyendo, alcanzando su pico a las 24 semanas de gestación. La frecuencia cardíaca sube en el embarazo como respuesta compensatoria a la caída de la resistencia vascular sistémica.

Un aumento de la frecuencia cardíaca conduce a una disminución del tiempo de llenado diastólico y puede conducir a una disminución del gasto cardíaco y de las presiones de perfusión.

El flujo de sangre a varios órganos aumenta durante el embarazo según las necesidades metabólicas de los tejidos.

Las evidencias indican que el óxido nítrico la producción elevada en el embarazo normal y que los aumentos parecen desempeñar un papel importante en la vasodilatación del embarazo. Se cree que los factores hormonales, como el estrógeno y la relaxina, importante en estimular la producción de óxido nítrico durante el embarazo. La relaxina, producida principalmente por el cuerpo lúteo, demostró reducir crónicamente la resistencia periférica total y aumentó el gasto cardíaco y el cumplimiento arterial sistémico. Además, la neutralización de la relaxina circulante endógena por anticuerpos durante la gestación temprana atenúa marcadamente los cambios en el rendimiento cardíaco, la resistencia vascular sistémica y durante el embarazo. Estos efectos de la relaxina son pensados para ser mediada por las interacciones entre la endotelina tipo B receptores y óxido nítrico. Así, la relaxina parece desempeñar un papel importante en muchas de las adaptaciones cardiovasculares del embarazo óxido nítrico-dependientes de los mecanismos.

Existe una hipertrofia reversible miocárdica durante el embarazo; esto probablemente ocurra en respuesta al aumento del volumen sanguíneo del embarazo. Las cámaras cardíacas también aumentan, con diámetros auriculares 40% mayores que sus valores pregestantes. La dilatación de las aurículas en conjunción con el aumento de la frecuencia cardíaca en el embarazo y los cambios en hormonas como el estrógeno puede contribuir a un mayor riesgo de arritmias.

Durante la gestación, al aumentar de tamaño el útero y desplazarse el diafragma hacia arriba, la posición del corazón se desvía hacia una posición horizontal, con lo que se produce una ligera rotación sobre el eje.

El gasto cardíaco vuelve a los niveles anteriores al embarazo aproximadamente 2 semanas después del parto. El volumen de plasma se llena mediante un desplazamiento del fluido extracelular hacia el espacio vascular. En contraste, el volumen sanguíneo total disminuye en un 16% del valor lo que sugiere una anemia relativa y transitoria. A las 8 semanas posparto, la masa de glóbulos rojos se ha recuperado y el hematocrito es normal en la mayoría de las mujeres. A medida que el volumen sanguíneo total se normaliza, el tono venoso también regresa a la línea de base. Durante los

primeros 4 días posparto se produce un aumento transitorio de aproximadamente el 5% en las presiones diastólica y sistólica.

En cuanto al volumen plasmático la expansión total del volumen corporal se acompaña de retención de 900 a 1000 meq de sodio y de 6 a 8 litros de agua, distribuidos entre el feto, el líquido amniótico, y los espacios extracelulares e intracelulares. El volumen de plasma aumenta en un 10 a 15 por ciento a las 6 a 12 semanas de gestación, se expande rápidamente de 30 a 34 semanas, después de lo cual sólo hay un aumento reservado. La ganancia total a término promedia 1100 a 1600 mL y resulta en un volumen plasmático de 4700 a 5200 mL, 30 a 50 por ciento por encima de la encontrada en las mujeres no embarazadas. La actividad de la renina plasmática tiende a incrementarse y los niveles de péptidos natriuréticos auriculares están ligeramente reducidos, lo que sugiere que el aumento del volumen plasmático representa un llenado insuficiente debido a la vasodilatación sistémica y el consiguiente aumento de la capacidad vascular, en lugar de una verdadera expansión del volumen sanguíneo que produciría el perfil hormonal opuesto. Además, el grado de retención de sodio está regulado fisiológicamente, ya que el aumento de la ingesta de sodio no produce mayor expansión de volumen.

No hay medidas específicas que se puedan tomar para expandir el volumen plasmático en mujeres embarazadas y no hay evidencia de que la expansión del volumen plasmático revertiría o evitaría los malos resultados asociados con el embarazo.

Los glóbulos rojos comienzan a aumentar entre las 8 y las 10 semanas de gestación y se incrementa gradualmente en las mujeres que toman suplementos de hierro entre un 20 y un 30 por ciento (250 a 450 ml) por encima de los niveles no embarazados al final del embarazo.

Entre las mujeres no en suplementos de hierro, la masa de glóbulos rojos sólo puede aumentar en un 15 a 20 por ciento.

Los efectos fisiológicos de la hipervolemia y la anemia durante el embarazo tienen varios beneficios:

- Disminución de la viscosidad de la sangre se traduce en una resistencia reducida al flujo, facilitando la perfusión placentaria y disminuyendo el trabajo cardíaco.
- El volumen sanguíneo total aumenta hasta aproximadamente el 50 por ciento por encima de los valores no gravídicos a corto plazo

para proporcionar cierta reserva frente a la pérdida normal de sangre durante el parto y hemorragia periparto. Después del parto, hasta 500 mL de sangre secuestrada en la unidad uteroplacentaria se autotransfunden a la circulación materna, minimizando así los efectos circulatorios adversos de la pérdida sanguínea en el parto.

- La mayor parte del aumento del gasto cardíaco se distribuye a la placenta, los riñones y la piel para proporcionar nutrientes al feto, excretar los productos de desecho materno y fetal, y ayudar al control materno de la temperatura, respectivamente. Los aumentos en el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular durante el embarazo están mediados en gran medida por la hormona relaxina de ovario.

El flujo sanguíneo de la arteria uterina aumenta de 50 a 60 ml / minuto a finales del primer trimestre, a 185 ml / minuto a las 28 semanas ya 450 a 750 ml / minuto a término. El gasto cardíaco y el diámetro de la arteria uterina también aumentan con el avance de la gestación. En el embarazo temprano, el útero recibe 3 a 6 por ciento del gasto cardíaco.

Estos incluyen: fragmentación de las fibras reticulares; Una disminución de los mucopolisacáridos ácidos, pérdida de ondulación normal de las fibras elásticas; la hipertrofia y la hiperplasia de las células del músculo liso. Además, se produce un pequeño aumento en el diámetro aórtico, lo que aumenta su cumplimiento. La disección aórtica es rara en mujeres jóvenes normales, pero cuando ocurre la disección suele hacerlo durante el embarazo.

DURANTE EL PARTO

Los cambios hemodinámicos que tienen lugar a lo largo del parto y el expulsivo se producen con gran rapidez.

Cada contracción uterina libera hasta 500 ml de sangre hacia el torrente circulatorio, lo que ocasiona un aumento súbito del gasto cardíaco y la presión arterial. A menudo, el gasto cardíaco registra un incremento por encima del 50% del valor basal durante la segunda fase del parto y puede alcanzar unas cifras aún mayores en el expulsivo.

Tras el nacimiento del niño se registra un aumento súbito del retorno venoso, el cual se debe

en parte a la autotransfusión desde el útero, pero también a la desaparición de la compresión de la vena cava inferior por el feto. La autotransfusión de sangre continúa a lo largo de las 24 a 72 h posteriores al nacimiento, lo que puede originar edema pulmonar.

El parto y puerperio normales se asocian con cambios hemodinámicos significativos debidos a ansiedad, esfuerzo, dolor, contracciones uterinas, involución uterina y sangrado.

Los efectos cardiovasculares también se producen en algunas mujeres debido a la infección, hemorragia, o a administración de anestesia o analgesia. La sangre de los sinusoides uterinos es forzada en la circulación sistémica con cada contracción uterina, aumentando así la precarga durante el trabajo de parto. El gasto cardíaco aumenta en un 15 por ciento por encima de los niveles previos al trabajo en el parto temprano y en aproximadamente un 25 por ciento durante la fase activa.

- El esfuerzo adicional asociado con el empuje en la segunda etapa produce un aumento del 50 por ciento en el gasto cardíaco.
- Inmediatamente después del parto, el gasto cardíaco aumenta hasta un 80 por ciento por encima de los valores previos al trabajo debido a una autotransfusión significativa asociada con involución uterina que es más pronunciada que la pérdida sanguínea normal del parto. El rendimiento cardíaco y la resistencia vascular sistémica regresan gradualmente a niveles no embarazosos durante un período de tres meses o más.

La presión arterial sistólica y diastólica aumenta 15 a 25 y 10 a 15 por ciento, respectivamente, durante cada contracción uterina. El aumento de la presión arterial sistémica depende de la duración y la intensidad de las contracciones uterinas, la posición de la parturienta y la cantidad de dolor y ansiedad que se siente. Los aumentos de la presión arterial asociados con cada contracción uterina se reflejan en el aumento de la presión en el líquido amniótico, el venoso intratorácico, el líquido cefalorraquídeo y los compartimentos extradurales.

La presión o presión durante la segunda etapa del trabajo de parto altera la presión arterial y la frecuencia cardíaca de una forma similar.

EVALUACIÓN

La evaluación de una mujer gestante comienza con una exploración física detallada que incluya una evaluación cardíaca.

Hacia la mitad del segundo trimestre, la presión venosa yugular puede registrar un ascenso que se acompaña de descensos súbitos debido a la sobrecarga de volumen y la reducción de la resistencia periférica. El impulso apical es más prominente y el primer sonido puede ser alto en la auscultación. Habitualmente, se puede escuchar un soplo sistólico de expulsión en el margen esternal izquierdo, cuya intensidad nunca supera 3/6, que se relaciona con el aumento del flujo a través del tracto de salida del ventrículo izquierdo o derecho. Muchas mujeres también demostrarán un tercer sonido del corazón (S3) relacionado con el llenado diastólico rápido del ventrículo izquierdo que es común en el tercer trimestre. Igualmente, el segundo tono puede aparecer acentuado y todos estos rasgos auscultatorios pueden suscitar la sospecha de una anomalía del tabique auricular y/o hipertensión pulmonar. Asimismo, se pueden escuchar soplos continuos, bien por un zumbido venoso cervical o soplo mamario. El edema periférico se convierte en un hallazgo habitual conforme avanza la gestación.

Electrocardiograma:

Cambios anatómicos y fisiológicos del corazón y la pared torácica durante el embarazo causan cambios en el electrocardiograma que no están relacionados con la enfermedad.

El corazón se gira hacia la izquierda, dando como resultado una desviación del eje izquierdo de 15 a 20°. La variación marcada en los volúmenes de la cámara, especialmente en la ampliación de

la aurícula izquierda, conduce al estiramiento de las vías de conducción cardíaca y predispone a alteraciones en el ritmo cardíaco. Períodos de taquicardia supraventricular y extrasístoles ventriculares son un hallazgo común. Otros hallazgos, que pueden ser normales, incluyen cambios transitorios del segmento ST y de la onda T, la presencia de una onda Q y ondas T invertidas en el plomo III, una onda Q atenuada en el PLOMO AVF y ondas T invertidas en las derivaciones V1, V2 y, ocasionalmente, V3.3

Radiografía de tórax:

La rotación izquierda, anterior y superior del corazón y la hipervolemia dan la ilusión de hipertrofia ventricular y cardiomegalia en las radiografías de tórax; El aumento de las marcas vasculares pulmonares también son comunes. La rotación del corazón también puede causar una indentación del esófago por la aurícula izquierda y enderezamiento del borde izquierdo del corazón. La mayoría de estos cambios son temporales y vuelven a la normalidad por ocho semanas después del parto.

Ecocardiograma:

La regurgitación multivalvular fisiológica, predominantemente a la derecha, es un hallazgo normal frecuente durante la gestación tardía y puede persistir durante el período posparto temprano. Además, la ampliación de la cámara, la dilatación anular valvular y un pequeño derrame pericárdico asintomático son frecuentes hallazgos incidentales normales durante la gestación tardía. Estos hallazgos parecen ser causados por hipervolemia relacionada con el embarazo y son consideraciones importantes al interpretar un ecocardiograma en una paciente embarazada.



CAMBIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS DURANTE EL EMBARAZO

Andrea Rodríguez Álvarez De La Cuadra

INTRODUCCIÓN

El embarazo es un único estado fisiológico donde se generan cambios en prácticamente todos los aparatos de la gestante donde la mayoría de los parámetros fisiológicos son anormales. Existen alteraciones electrocardiográficas en las pacientes gestantes que se consideran variantes de la normalidad.

Durante el embarazo se produce una serie de cambios en la función cardiovascular que son necesarios para la buena evolución de la gestación. Además, las adaptaciones que ocurren durante la gestación pueden agravar las enfermedades cardiovasculares preexistentes. Por lo tanto, estas modificaciones pueden suponer importantes desafíos terapéuticos en el manejo de la paciente cardiológica durante el embarazo. El número de mujeres embarazadas en riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares está aumentando significativamente, por lo que identificar los factores de riesgo que predicen enfermedades cardíacas es de vital importancia para una correcta detección sistemática en la gestante. En el caso de enfermedades preexistentes, como la hipertensión pulmonar, es importante que la paciente reciba asesoramiento antes del embarazo, y en el caso de alteraciones subyacentes enmascaradas por el embarazo o nuevas complicaciones como la preeclampsia, es estrictamente necesario realizar un seguimiento adecuado y tratar las complicaciones cardiovasculares. Por último, es esencial que los obstetras y los cardiólogos trabajen en conjunto para resolver adecuadamente la disfunción cardiovascular en la paciente obstétrica.

Estos cambios fisiológicos, junto con las variaciones anatómicas, pueden causar alteraciones en el electrocardiograma. Asimismo, existen diversos cambios considerados fisiológicos en la esfera cardiovascular que se detallan en la **tabla 1**.

Tabla 1. Cambios cardiovasculares fisiológicos en el embarazo

Incremento del gasto cardíaco
Incremento de la precarga secundaria al incremento de volumen circulante
Reducción de la postcarga por disminución de las resistencias vasculares periféricas
Descenso de la presión arterial sistólica y diastólica de 5 a 10 mmHg en el segundo trimestre
Incremento de la frecuencia cardíaca

ALTERACIONES ESTRUCTURALES

La elevación del diafragma empuja el corazón hacia arriba y lo desplaza hacia la izquierda, con lo que se puede evidenciar un aumento de tamaño de la silueta cardíaca, que suele aparecer en la imagen radiológica. La magnitud de estos cambios viene determinada por el tamaño y la posición del útero, la fortaleza de la musculatura abdominal y la configuración toracoabdominal. Igualmente se ha demostrado que el embarazo se acompaña de un aumento de grosor de la pared ventricular izquierda, de la masa muscular ventricular y de un aumento en las dimensiones de las cavidades auricular y ventricular izquierdas a partir de la 5.^a y 10.^a semanas de gestación, respectivamente. Estas alteraciones estructurales, especialmente la hipertrofia del ventrículo izquierdo, pueden persistir, en ocasiones, hasta los 3-6 meses después del parto, lo que contrasta con la rápida recuperación de los cambios funcionales, a los pocos días después del parto.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS

El estudio del electrocardiograma en el embarazo normal tiene un doble interés. Por una parte permite el mejor conocimiento de las alteraciones que se presentan en los casos patológicos y por otra parte nos ilustra respecto a las variaciones que la simple desviación del eje anatómico del corazón puede introducir en el electrocardiograma normal. Es sabido que el embarazo rechaza el corazón hacia arriba y a la izquierda secundario a la elevación diafragmática por el crecimiento uterino y desvía por lo tanto su eje hacia la izquierda 15°.

Del 58 al 63% de las pacientes embarazadas presentan desviación del eje a la izquierda. Normalmente personas sanas presentan una cierta desviación del eje eléctrico cardíaco hacia la derecha. Son aquellas de tipo esbelto de diafragma bajo y "corazón en gota". Otras en cambio de tipo pícnico obesas de diafragma elevado y corazón transversal muestran normalmente al electrocardiograma signos ligeros de desviación a la izquierda. Un embarazo con la situación de las primeras y la desviación que el embarazo produce hacia la izquierda compensará su habitual desviación a la derecha. El electrocardiograma será

normal si la compensación es completa y una desviación hacia la derecha sí incompleta. Si coincide el embarazo con una desviación habitual hacia la izquierda se acentuará la desviación a ese lado, En la **Tabla 2** se resumen los cambios electrocardiográficos asociados al embarazo.

Tabla 2 cambios electrocardiográficos en el embarazo

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Desviación del eje eléctrico a la izquierda • Aplanamiento de la onda T • Depresión mínima segmento ST • Complejo QRS de menor voltaje • Ondas Q profundas • Ondas U • Extrasístoles • Taquicardia supraventricular |
|--|

La segunda alteración electrocardiográfica más frecuente es la taquicardia sinusal; se observa un incremento de la frecuencia cardíaca en reposo de alrededor de 10 latidos/minuto durante el embarazo. En las mujeres portadoras de embarazo gemelar se observa un incremento de la frecuencia cardíaca un 4% mayor que en embarazos únicos. La tercera alteración comprobada en el electrocardiograma de las embarazadas es la inversión de la onda T en la tercera derivación. Una T3 negativa es de observación frecuente entre personas sanas. Se estima en un 20% el número de personas que presentan esta modificación. Pero en las mujeres embarazadas a término esta proporción es mucho mayor. Los cambios que se observan son que la onda T puede aparecer aplanada o incluso puede invertirse. La negatividad de T en III derivación es más frecuente y acentuada en los casos que presentan desviación del eje eléctrico hacia la izquierda pero se observó también en algunos con eje eléctrico normal y aún con desviación a la derecha.

Finalmente, otra modificación que hemos podido comprobar es la aparición de Q profunda en III derivación. Esta onda ha sido objeto de numerosas investigaciones. En el embarazo a término, sin afección cardíaca apreciable, se ha encontrado Q3 profunda en el 5.7% de los casos considerado como un efecto de la desviación del eje anatómico del corazón hacia la izquierda.

Hay que ver que la Q3 profunda del embarazo como una modificación aislada del electrocardiograma que pueda observarse sólo en

algunos casos. Revisando 10 trazados con desviación a la izquierda, únicos en los cuales fue observada esta alteración, es fácil comprobar otras modificaciones íntimamente relacionadas con ella y debidas evidentemente al mismo hecho: la desviación del eje eléctrico a la izquierda. 'Pueden verse por ejemplo, una onda negativa (S) precedida de otra positiva (R) faltando por lo tanto Q; una onda negativa precedida y seguida de otras positivas (complejos trifásicos) donde es difícil de acuerdo a la denominación clásica establecer la letra que corresponde a cada onda; y finalmente, pueden observarse complejos irregulares de bajo voltaje en M o W. La Q3 profunda se nos presenta como el grado mayor de alteración del complejo QRS en el proceso de desviación del eje eléctrico a la izquierda.

Fuera de estas modificaciones principales que el embarazo a término produce en el electrocardiograma, existen aún otras dignas de mención. Afecta al segmento ST, que suele presentar una discreta depresión en las derivaciones unipolares de las extremidades, especialmente V4-V6.5.

La onda P normalmente se observa más amplia en la segunda derivación. Sufre en general poca modificación en estos corazones desviados a la izquierda, Se explica, porque siendo las aurículas la parte más fija del corazón, la desviación tiene poca influencia sobre ellas. Sin embargo, en ciertos casos cuyo número es difícil de estimar, la onda P no sólo se aplanan sino que se hace francamente negativa. Una onda P negativa es considerada por algunos autores siempre como patológica. En lo que se refiere a la III derivación en las embarazadas a término, esta inversión se presenta en corazones completamente normales.

Finalmente, las alteraciones electrocardiográficas del embarazo, se modifican notablemente con los movimientos respiratorios: la espiración las acentúa, y la inspiración las hace desaparecer. Creemos que ello es una demostración más de que son producidas por la simple elevación del diafragma y situación transversa del corazón.

Las modificaciones del electrocardiograma, producidas en general por la respiración, son efectos de variaciones en la tonicidad del vago que nada tienen que ver con la desviación del corazón, pero, fuera de que los estudios experimentales han demostrado la poca influencia que ejerce el vago sobre la forma del electrocardiograma, hay que

observar que ellos no coinciden frecuentemente con la arritmia respiratoria.

Aún durante la respiración tranquila se observa en las embarazadas con frecuencia la diferencia en la amplitud de las ondas de carácter periódico, que son debidas indudablemente a la respiración. Si a las pacientes se indica en hacer una inspiración profunda, el trazo sufre marcadas modificaciones. La Q profunda si existe disminuye o desaparece, la R aumenta de altura, la onda T si es negativa se hacen isoelectricas o positivas. Estos trazados carecen generalmente de la nitidez habitual porque los movimientos respiratorios influyen en ellos. La espiración modifica menos el trazo que la inspiración posiblemente porque es más difícil acentuar la desviación del corazón que permite volver a su situación habitual.

Después del parto se atenúan o desaparecen las modificaciones del electrocardiograma que hemos descrito.

Durante la cesárea en mujeres sanas con anestesia regional se pueden observar cambios transitorios del electrocardiograma, tales como depresión del segmento ST y anomalías de la onda T.

Los cambios electrocardiográficos son similares a los observados en la isquemia miocárdica, junto con dolor torácico, durante la cesárea.

La administración de oxitocina provoca efectos cardiovasculares que hace que se presenten estos síntomas y cambios.

Los cambios en el electrocardiograma parecen ocurrir durante e inmediatamente después del nacimiento y se han asociado con hipotensión y taquicardia. También se describen síntomas subjetivos como dolor torácico, cefalea y disnea. El embolismo aéreo, el dolor por tracción peritoneal, el bloqueo simpático cardíaco y la hiperventilación son algunas de las explicaciones de estos. Se han reportado casos de infarto de miocardio y complicaciones cardíacas en la embarazada y hay reportes de un incremento significativo en los niveles séricos de troponina cardíaca específica después de la cesárea. Existen cambios en el voltaje, aumento de la frecuencia cardíaca, depresión del segmento ST y cambios en la onda T. La isquemia se define como alteración en el segmento ST de 50 mV (medidas c/15 s). A lo que concluye que la taquicardia, hipotensión, dolor torácico y signos de isquemia de acuerdo con lo registrado en el electrocardiograma están relacionados con la

oxitocina y no con el embarazo, la cirugía o con el procedimiento anestésico.

Es necesario resaltar la necesidad de tener precaución al utilizar oxitocina en bolos, sobre todo en pacientes hemodinámicamente inestables, especialmente cuando la perfusión miocárdica pueda estar comprometida, en la hipovolemia, en enfermedad coronaria o de válvulas cardíacas o cuando la hipotensión y taquicardia deban ser evitadas por otras razones.

Arritmias durante el embarazo:

El embarazo puede favorecer la presencia de arritmias cardíacas que no se habían presentado previamente en individuos aparentemente sanos. Los factores que potencialmente pueden promover la presencia de arritmias en el embarazo y durante la labor y el parto se atribuyen a los efectos electrofisiológicos cardíacos directos de las hormonas, cambios en el tono autonómico, alteraciones hemodinámicas, hipokalemia del embarazo y enfermedad cardíaca subyacente. Tanto la taquicardia paroxística supraventricular como la taquicardia ventricular, pueden causar compromiso hemodinámico con consecuencias para el feto. Usualmente ningún fármaco es necesario para el manejo de extrasístoles supraventriculares o ventriculares, pero los estimulantes potenciales, como tabaco, cafeína y alcohol deben de suspenderse.

Las extrasístoles auriculares y ventriculares son comunes durante el embarazo, pero en general son de carácter benigno y no precisan tratamiento, incluso en pacientes con cardiopatía estructural.

Las taquicardias auriculares cuando son de corta duración son bien toleradas y no requieren tratamiento médico. La taquiarritmia más

frecuente durante el embarazo es la taquicardia paroxística supraventricular. Diversos estudios han demostrado un incremento del riesgo de aparición y/o exacerbación de estas arritmias en embarazadas.

En la taquicardia paroxística supraventricular, primero deben intentarse maniobras de estimulación vagal. En mujeres embarazadas con fibrilación auricular, el objetivo del tratamiento es la conversión a ritmo sinusal o el control de la frecuencia ventricular con un betabloqueador cardiosselectivo o digoxina. Las arritmias ventriculares pueden presentarse en las mujeres embarazadas con miocardiopatía, cardiopatía congénita, cardiopatía valvular o prolapso de la válvula mitral. La amiodarona no es segura para el feto. El tratamiento con betabloqueadores puede continuarse durante el embarazo y el postparto en mujeres con síndrome de QT largo y torsade de pointes.

Las arritmias ventriculares (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular) también pueden aparecer durante el embarazo, aunque se han descrito de forma poco frecuente en mujeres sin cardiopatía subyacente y ocasionalmente como primera manifestación, aunque su presencia siempre nos debe hacer sospechar una cardiopatía subyacente. Las reglas del tratamiento son las mismas que en mujeres no embarazadas.

También deben tenerse en cuenta las pacientes gestantes portadoras de vías accesorias, como en el síndrome de Wolff-Parkinson-White, en las cuales existe un incremento del riesgo de taquiarritmias por reentrada, por lo que se debe realizar una estratificación del riesgo previa. Las gestantes portadoras del síndrome del QT largo congénito tienen un incremento significativo en el riesgo de eventos cardíacos (Torsade des pointes y síncope) en el período posparto, pero no durante el embarazo.



2.2

ETIOPATOGENIA
CARDIOVASCULAR



OPTIMIZACIÓN HEMODINÁMICA CON EL MANEJO ABCD DE PREECLAMPSIA ECLAMPSIA Y PROPUESTA DE MANEJO

Jesús Carlos Briones Garduño
Ángel Augusto Pérez Calatayud

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia al día de hoy continua siendo uno de los principales problemas en salud materna por su impacto en la morbilidad y mortalidad materna, a pesar de los avances en investigación molecular y biomarcadores no se ha logrado evitar el desarrollo de la preeclampsia y no hay forma de predecir la gravedad de esta.

Las pacientes con preeclampsia presentan un comportamiento acorde al estado clínico de la enfermedad, durante la fase pre-clínica hay un estado hiperdinámico, caracterizado por incremento en el gasto cardíaco con resistencias vasculares dentro de rango. Posteriormente, en la fase clínica, el perfil hemodinámico cambia a un estado vascular de alta resistencia con disminución del gasto cardíaco, gran parte de la información publicada en la literatura parece coincidir en el hecho de que en la preeclampsia hay modificaciones del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares sistémicas, con un patrón predominante con gasto cardíaco bajo y resistencias vasculares sistémicas elevadas. Sin embargo, Briones, describió 6 patrones hemodinámicos diferentes que guardan relación con el pronóstico de respuesta de la preeclampsia al tratamiento por rehidratación y restitución de volumen, estos hallazgos son muy similares a los descritos en la literatura internacional en donde los resultados varían desde el patrón hemodinámico, hiperdinámico o sin alteraciones hemodinámicas.

Los valores hemodinámicos esperados para la mujer embarazada son un gasto cardíaco mayor de 4.5 litros por minuto, con un índice cardíaco mayor de 2.5 litros por minuto por m^2 de superficie corporal y resistencias vasculares menores a 1500 dinas con un contenido del fluido torácico (> 800 K/amperes), y con hipovolemia (leve en 9% y grave en el 30%).

Los cambios vasculares que se presentan durante la progresión de la enfermedad son resultado de una incompetencia cardíaca al proceso de adaptación del aumento de la volemia fisiológica del embarazo con el aumento de las resistencias vasculares, lo que conduce a una falla cardíaca que se presenta en las preeclampsias con este patrón hemodinámico, y que han sido validados en estudios de ecocardiograma Doppler y Melchiorre lo que demostró que en las mujeres que desarrollaron preeclampsia, el 33% presentaron la presencia de

remodelamiento cardíaco concéntrico del ventrículo izquierdo concluyendo la presencia de disfunción diastólica asintomática biventricular global. Esta disfunción diastólica y el bajo gasto condicionan que el uso de inotrópico en estas pacientes mejoró notablemente la función cardíaca disminuyendo las resistencias vasculares y aumentando el gasto cardíaco.

Con base en esta evidencia el doctor Briones ha desarrollado un protocolo simplificado de atención obstétrica para la paciente con preeclampsia grave con el objetivo de optimizar la hemodinamia con base en tres reglas de tratamiento, el ABC de la preeclampsia cuyo objetivo terapéutico se debe determinar según el estado hemodinámico de la paciente.

DETERMINAR EL COMPORTAMIENTO HEMODINÁMICO

Una vez identificada la paciente con elevación de las cifras tensionales se debe de realizar el diagnóstico del estado hemodinámico actual, la medición del gasto cardíaco de manera no invasiva ha permitido evaluar la función circulatoria durante los periodos críticos que ponen en peligro la vida de las pacientes. La determinación de los parámetros hemodinámicos por métodos no invasivos como la bioimpedancia eléctrica transtorácica y por Doppler trans-aórtico (USCOM®) ha demostrado ser un procedimiento fiable y aplicable en la cabecera del paciente y tiene resultados semejantes a los métodos realizados por termodilución.

PRESIÓN COLOIDOSMÓTICA Y FUGA CAPILAR

La presión coloidosmótica (PCO) está determinada por las cantidades normales de las principales proteínas circulantes (albúmina (80%), globulinas y fibrinógeno), y presupone la integridad de la pared endotelial como una barrera semipermeable. Esta se puede calcular mediante la fórmula de Landis-Pappenheimer ($PCO = 2.38 (PT) + 0.138 (PT)^2 + 0.00958 (PT)^3$) donde PT es igual a las proteínas totales. En la preeclampsia-eclampsia, la PCO se encuentra disminuida a partir del vaso espasmo arteriolar, por la lesión endotelial y por la ruptura de su membrana basal, lo que ocasiona fuga de líquido y solutos, incluyendo proteínas al

espacio intersticial. Esta reducción en la PCO explica la aparición del tercer espacio en las pacientes con preeclampsia. Se mide utilizando los valores de la concentración de las proteínas totales circulantes o bien con los niveles de la albúmina y las globulinas a partir de una muestra de sangre venosa, siendo el valor en las mujeres no gestantes de 26.9 mmHg y en gestantes de 24 ± 4.4 mmHg. De igual forma el cálculo del resultado que se obtiene de la división de la PCO (mmHg) entre la Presión Arterial Media mmHg se denomina como Índice de Briones y se encuentra que en mujeres con embarazo fisiológico de término es de 0.22 ± 0.02 (o.20 a 0.24) y en las mujeres embarazadas con preeclampsia eclampsia la media es de 0.11 ± 0.003 . Siendo este índice de utilidad clínica como parámetro de referencia para la evaluación cuantitativa de la fuga capilar en pacientes con preeclampsia - eclampsia.

El síndrome de Fuga capilar se presenta debido a un desequilibrio en las fuerzas de Starling, ya sea por el aumento de la presión intracapilar pulmonar (> 25 mmHg) y/o por la disminución de la presión coloidosmótica (< 15 mmHg), que inicialmente se presenta como hipertensión venosa y redistribución del flujo sanguíneo desde las partes basales pulmonares hacia las apicales, con aumento del calibre de los vasos pulmonares en la región basal de los pulmones, generando una fuga de líquido intersticial, lo cual incrementa el cortocircuito pulmonar, propiciando hipoxemia y facilitando la salida de líquido a nivel alveolar.

PROTOCOLO DIRIGIDO A METAS EN PREECLAMPSIA – ECLAMPSIA (ABCD DE BRIONES)

La finalidad del manejo de volumen, antihipertensivo y protección de órgano blanco en el manejo de la preeclampsia, es la de mejorar el gasto cardíaco y la disminución de las resistencias vasculares sistémicas. Para este fin reconocen las siguientes líneas de manejo. Reexpansión de volumen en calidad y cantidad utilizando cristaloideos y albúmina como coloide. Uso racional de soluciones cristaloideas/coloide natural (albúmina). (Soluciones balanceadas).

- Uso juicioso de antihipertensivos
- Protección a órgano blanco
- Evaluación fetal

A: OPTIMIZACIÓN DEL VOLUMEN INTRAVASCULAR.

El uso de un reto de líquidos, a razón de 125 a 250 ml de solución cristaloide logrará en el 30% de los casos optimizar el volumen intravascular mejorando resistencias vasculares y el gasto cardíaco. En el resto de las pacientes deberá adicionalmente agregar terapia antihipertensiva.

La administración de coloides naturales (como la albumina); 50 ml de albúmina al 25%, mejoran la PCO (siempre siendo importante valorar su administración en base al cálculo de esta). En las pacientes obstétricas en estado crítico, la relación de la PCO y el índice de Briones, resulta en una evolución favorable, sin ningún evento adverso atribuible a la administración de la albumina. La alteración del perfil de aminoácidos influye la concentración de albúmina en preeclampsia, la hipoalbuminemia induce la respuesta del retículo endoplásmico al incrementar la expresión de la proteína de respuesta al estrés GRP78 y disminuir el Factor de Crecimiento Placentario (FCVP).

B: MANEJO OPORTUNO DE ANTIHIPERTENSIVOS

Nifedipino:

Impide la entrada de calcio en las células de los músculos lisos vasculares, al parecer bloqueando el poro del canal de calcio, actúa solamente sobre vasculatura lisa ocasionando un potente efecto vasodilatador.

El descenso del calcio intracelular inhibe el mecanismo contráctil de las células vasculares con la consiguiente vasodilatación, tanto de las arterias coronarias como de los vasos periféricos. La vasodilatación coronaria con el correspondiente aumento del flujo, incrementa la llegada de oxígeno a los tejidos del miocardio, al mismo tiempo que la vasodilatación periférica reduce las resistencias periféricas, la presión arterial sistémica y la postcarga.

La reducción de la postcarga, a su vez, reduce la presión de las paredes del miocardio y, en consecuencia, su demanda de oxígeno.

La nifedipina no afecta usualmente los parámetros cardíacos, sus efectos inotrópicos negativos a consecuencia de la reducción de la presión arterial

pueden aumentar la fracción de eyección y reducir la presión de llenado del ventrículo izquierdo.

En un metanálisis se reportó que el nifedipino vía oral es tan eficaz y seguro como el labetalol intravenoso.

Hidralazina:

La hidralazina es un vasodilatador periférico que debe sus efectos a una acción relajante sobre el músculo liso arteriolar mediante un efecto directo. Aunque se desconoce el mecanismo molecular de la hidralazina, sus efectos podrían ser similares a los nitratos orgánicos o a los del nitroprusiato. Sin embargo, a diferencia de estos, los efectos relajantes de la hidralazina son selectivos para las arteriolas.

La respuesta autonómica a la acción de la hidralazina incrementa la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Adicionalmente, existen evidencias de que la hidralazina podría ejercer un efecto inotrópico positivo sobre el ventrículo insuficiente. Después de la administración de la hidralazina mejoran los flujos cerebrales, coronarios, viscerales y renales, y debido a un aumento de la retención de sodio y de fluidos aumenta el volumen plasmático lo que puede conducir al desarrollo de tolerancia y a una reducción de la eficacia en los tratamientos largos. Los efectos hipotensores se manifiestan a los 5-20 minutos de la administración intravenosa y a los 10-30. La hidralazina se distribuye ampliamente por todo el organismo, mostrando una mayor afinidad hacia las paredes arteriolas. Este fármaco atraviesa la barrera placentaria y se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Tanto el fármaco nativo como sus metabolitos se eliminan en la orina y las heces. La semi-vida de eliminación en pacientes normales es de 3 a 7 horas, pero aumenta en el caso de pacientes con insuficiencia renal.

BETABLOQUEADOR

Labetalol:

El labetalol bloquea los receptores β_1 en el corazón, los β_2 en los músculos bronquiales y vasculares y el α_1 en los músculos lisos vasculares. La potencia beta-bloqueante es de 3 a 7 veces mayor que la actividad alfa. Por otra parte, se ha observado que el labetalol posee una actividad agonista beta-2 intrínseca que contribuye al efecto vasodilatador.

Adicionalmente, el labetalol muestra un efecto estabilizante de la membrana similar al de la quini- dina, aunque sólo es evidente con dosis elevadas. El labetalol se diferencia de otros beta-bloquean- tes porque no reduce la filtración glomerular ni el flujo renal, probablemente el efecto combinado de las actividades alfa y beta modifica poco el gasto cardíaco. Como resultado de estas propiedades, el labetalol ocasiona una vasodilatación y una re- ducción de las resistencias periféricas sin producir grandes cambios en la frecuencia cardíaca, el gas- to cardíaco o el volumen-latido.

Después de la administración intravenosa, los efectos máximos se observan a los 5-15 minutos y se mantienen durante 2 a 4 horas. En los pacien- tes con la función renal normal, la semi-vida de eliminación es de 2.5 a 8 horas. Atraviesa la barre- ra placentaria.

Metoprolol:

Bloqueador β 1-adrenérgico (cardioselectivo) con nula actividad simpaticomimético intrínseca y escasa o nula acción estabilizadora de membrana. El bloqueo beta le confiere actividad cronotopo e inotropa, reduce el efecto de las catecolaminas en el músculo cardíaco causando una reducción de la frecuencia y contractibilidad cardíaca, dando como resultado reducción del gasto cardíaco, la presión arterial y el consumo de oxígeno miocárdi- co. Tiene una vida media plasmática de 3 a 7 horas.

Prazocin:

El Prazocin es un antagonista competitivo de los receptores adrenérgicos al postsinápticos, no activa la liberación de norepinefrina y, por tanto, tiene una menor incidencia de taquicardia refleja. La prazosina causa vasodilatación periférica de- bido a la inhibición selectiva y competitiva de los receptores adrenérgicos alfa 1 postsinápticos vas- culares, reduciendo así la resistencia y la presión arterial vascular periférica. La prazosin reduce la presión arterial cuando los pacientes se encuen- tran tanto en posición supina o de pie, siendo los efectos más dramáticos sobre la presión arterial diastólica.

El Prazocin no modifica la frecuencia cardíaca en los pacientes hipertensos y la respuesta al ejer- cicio sigue siendo esencialmente la misma. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que reciben prazosina muestran marcadas dismi- nuciones en la presión venosa sistémica y pulmonar y en presión de la aurícula derecha, mientras que

el gasto cardíaco aumenta en general. En los ca- sos de insuficiencia cardíaca congestiva asociada con regurgitación de la válvula mitral o aórtica, la prazosina puede reducir el volumen regurgitan- te al tiempo que aumenta el gasto cardíaco.

C: PROTECCIÓN A ÓRGANO BLANCO

El magnesio, catión principalmente intracelular, disminuye la excitabilidad neuronal y la trans- misión neuromuscular. Interviene en numerosas reacciones enzimáticas.

- Bloquea receptores del hipocampo:
- Vasodilatador a nivel cerebral
- Aumenta flujo sanguíneo
- Protege contra el daño isquémico al bloquear la entrada de calcio
- Aumenta producción de PGI2 endotelial

La administración de sulfato de magnesio se utiliza para el tratamiento y prevención de las crisis convulsivas maternas. Y como neuroprotección en productos pretérmino (menores a 32 sdg), como uteroinhibidor para permitir maduración pulmo- nar en productos pretérmino de 24 a 34 sdg. Se cree que este daño es resultado de daño neuronal secundario a inflamación, hipoxia y daño oxidati- vo, esto lleva a una depleción del oxígeno y lesión hipóxico-isquémica. En esta circunstancia el feto cambia a metabolismo anaeróbico inhabilitán- dolo para mantener funciones celulares, depleción del ATP y acumulación de ácido láctico.

Este proceso trae como consecuencia acu- mulación de sodio, calcio, agua con fuga al tercer espacio y aparición de edema cerebral. Los neu- rotransmisores como glutamato, son liberados de axón terminal al despolarizarse la membrana, cau- sando incremento de calcio y sodio en la neurona postsinaptica, este acto estabiliza la membrana evitando la despolarización continua.

El beneficio fetal del sulfato de magnesio es que es un elemento constitutivo, causando neu- roprotección ante un insulto hipóxico-isquémico incrementando la tolerancia neuronal y mejoran- do la supervivencia.

El esquema usado en este protocolo tanto para neuroprotección materna como fetal es: 4 gramos de sulfato de magnesio administrados intravenosamente en infusión de 20 minutos, y posterior a este manteniendo una dosificación de 1 gramo de sulfato de magensio por hora. Se debe

vigilar datos de sobredosis los cuales incluyen prolongación QT, pérdida de reflejos osteotendinosos, disfunción diafragmática, depresión respiratoria central y paro cardiorrespiratorio. Recordar que la aparición de sintomatología por sobredosis es dosis dependiente dando síntomas vagos a partir de los 5 g/L y graves a partir de los 25 g/L. El efecto del sulfato de magnesio es probablemente multifactorial e incluye mecanismos vasculares y neurológicos. En casos especiales en los cuales no se puede utilizar el sulfato de magnesio como en pacientes con lesión renal, la neuroprotección se realiza con Difenilhidantoina (DFH) que actúa como un estabilizador de membrana que inhibe la despolarización con una dosis de Impregnación 10-15 mg/kg/dosis y una dosis de mantenimiento 4-6 mg/kg.

DEXAMETASONA

En la actualidad aun hay necesidad de ensayos controlados con placebo con un tamaño de muestra adecuado para responder a la pregunta del uso de esteroide para mejorar la microangiopatía. Hasta entonces, el uso de altas dosis de dexametasona para mejorar los resultados maternos más allá de 34 semanas de gestación y/o en el período posparto sigue siendo experimental.

Los estudios realizados hasta el momento tienen una metodología cuestionable que deja sin contestar la interrogante de si son más eficaces que el placebo. Isler, reportó que la dexametasona administrada por vía intravenosa parece ser más eficaz que la vía intramuscular, administrando betametasona para el tratamiento de las madres antes del parto con el síndrome de HELLP.

En los casos de trombocitopenia $< 100\ 000 / \text{mm}^3$, se debe considerar la dexametasona según la experiencia del médico, por ejemplo 8 mg por vía intravenosa (IV) q / 8 h o 10 mg IV q / 12h, de todos modos el objetivo es administrar ≥ 20 mg en 24 horas durante 2 o más días.

No se recomienda iniciar transfusiones de plaquetas ya que se concentra cuando las plaquetas son $> 50\ 000 / \text{mm}^3$, excepto en la disminución rápida o importante hemólisis.

D: OPTIMIZACIÓN DEL GASTO CARDÍACO

La administración de inotrópico optimiza el gasto cardíaco en la paciente con preeclampsia grave con patrón hipodinámico. Existe también disminución de la resistencia vascular sistémica, así como la disminución del contenido de fluido torácico mostrado en el grupo de embarazadas con preeclampsia podría, coadyuvar en la disminución del riesgo de edema pulmonar.

El Levosimendám induce una disminución constante de la presión capilar pulmonar, y un aumento definitivo en el volumen sistólico. Es un fármaco que tiene la propiedad de sensibilizar el calcio intracelular en el músculo cardíaco, incrementa el gasto cardíaco y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. A comparación de la dobutamina el levosimendám no incrementa el consumo de oxígeno miocárdico ni la presión de oclusión de la arteria pulmonar. El uso concomitante de bloqueadores β (pilares del manejo antihipertensivo de la paciente con preeclampsia) no interfiere con la farmacodinamia del levosimendám en comparación con dobutamina. El levosimendám incrementa el flujo sanguíneo coronario y tiene efectos cardioprotectores en los enfermos con infarto agudo al miocardio. Todas estas características lo hacen ser una buena elección durante el embarazo, ya que a pesar de los pocos estudios realizados que se han publicado son favorables. Ha sido utilizado con éxito en el manejo de la miocardiopatía periparto en modelos experimentales mejora la circulación utero-placentaria por su efecto vasodilatador secundario a sus efectos descritos en los canales de potasio y se ha descrito su efecto en la contractilidad uterina in vitro.



TAMPONADE CARDÍACO

Fernando Desales González
Ángel Augusto Pérez Calatayud

INTRODUCCIÓN

El pericardio es un saco fibroso que envuelve al corazón, de gran consistencia y con una serie de prolongaciones que abarcan las raíces de los grandes vasos. Conformado por dos capas, una visceral llamada epicardio unida estrechamente al corazón, y una parietal separada de la anterior por un estrecho espacio capilar que contiene el líquido pericárdico, en un volumen de 15 a 50ml, distribuido como una fina capa que envuelve al corazón, y la salida de grandes vasos. Se trata de un líquido claro, seroso y lubricante, formado por las células del pericardio visceral, las cuales intervienen en el intercambio de líquidos y electrolitos con el sistema vascular. Se le ha atribuido a este líquido pericárdico una función “lubricante” para evitar roce entre el corazón y las estructuras adyacentes, gracias al alto contenido de fosfolípidos que contiene disminuye entre 100-200 veces la fricción entre el pericardio visceral y parietal. Con una osmolaridad plasmática menor a la del plasma, por tratarse de un ultra filtrado.

Funciones del pericardio:

Se dividen en funciones membranosas y mecánicas, las funciones membranosas incluyen: la actividad cardíaca continua sin rozamiento con las estructuras adyacentes, una barrera a la infección de origen en las estructuras adyacentes a este (pleura, pulmón, mediastino), mantener al corazón en una posición fija dentro del mediastino y la caja torácica por medio de sus uniones ligamentosas hacia el esternón, diafragma y columna dorsal. Dentro de las funciones mecánicas se encuentra mantener una distensibilidad miocárdica normal y una “forma óptima del corazón” desde el punto de vista fisiológico y anatómico. Dentro de la fisiología del pericardio, se encuentra su efecto físico y efecto mecánico, los cuales son mínimos en paciente euvolémicos.

El pericardio contribuye a mantener las presiones diastólicas de las cavidades derechas y la ya mencionada, morfología cardíaca funcional, así como también limita la distensión auricular aguda. Esta anatomía se ve modificada en presencia de derrames agudos y crónicos, brinda un sustento anatómico para una adecuada contracción miocárdica del ventrículo derecho, por la orientación de las fibras miocárdicas de forma oblicua. Por ser una estructura rígida, influye principalmente en la

diástole del corazón, limitando la función de llenado del corazón, mientras actúa de forma pasiva en la sístole, por lo tanto, la importancia de éste, está en su capacidad de llenado ventricular, que no solo se ve afectado por aumento de líquido pericárdico como en el taponamiento, sino que puede ocurrir por el aumento de cualquier compartimento dentro del saco pericárdico.

El incremento progresivo de la presión transmural se representa por una curva de presión/volumen, característicamente en forma de "J", al aumentar la presión del saco pericárdico, se produce un aumento de la presión intrapericárdica. Esta curva indica que existe cierta capacidad o "volumen de reserva pericárdico", no obstante se presenta un acodamiento de la curva con incrementos de presión con mínimos incrementos de volumen, lo que se interpreta como incremento del "volumen de reserva", estos acodamientos se encuentran con elevaciones de 250-300 ml de volumen, por lo que la distensibilidad del pericardio precisa de grandes fuerzas para lograr mínimos cambios de distensibilidad. Cuando se estira más, la carga va a ser soportada entonces de forma progresiva por las fibras de colágeno que son mucho menos distensibles que las de elastina. La presión intrapericárdica normal, que es de -5 a +5 mmHg, tiende a tener variaciones de acuerdo a los cambios de la presión pleural durante el ciclo respiratorio.

Al considerar el mecanismo de Franck-Starling y su papel en la regulación del volumen/latido, se considera la longitud de estiramiento de las fibras miocárdicas, como dependiente de la presión de llenado de la cavidad cardíaca. En realidad la fuerza relacionada con el mayor o menor estiramiento de las fibras es la presión transmural, que es independiente de la gravedad, y resultado de las distintas presiones y compartimentos que componen el volumen intrapericárdico total. El principal componente de llenado de cada cámara es la presión transmural, que es la diferencia entre la presión intracavitaria y la presión intrapericárdica. La importancia de esta presión transmural, es que, es el principal determinante de la presión de llenado.

En situaciones normales, las presiones transmural de la cavidad son mayores que las presiones intracavitarias. La presión intrapericárdica habitualmente es negativa, de niveles similares a la presión intrapleural y varía de forma paralela a ésta, esta presión se modifica, agregándose al

gradiente de presión transmural, ya que la presión es normalmente de valor negativo. Así, la presión intracavitaria del ventrículo izquierdo al final de la diástole es de 10mmHg y la presión intrapericárdica es de -5 mmHg, la presión de distensión transmural "real" será igual a $10 + 4$ mmHg, es decir, 14mmHg y no de 10 mmHg como habitualmente se le considera.

Estos cambios tienen poca o ninguna influencia en la presión transmural, pero si se eleva la presión intrapericárdica por aumento de líquido, o del volumen del corazón, origina un aumento importante de las presiones intrapericárdicas e intracárdicas. La presión transmural en esta situación es menor que la presión de llenado, es decir, la presión transmural disminuye, ya que la presión intrapericárdica (ahora positiva, +5mmHg) se resta al valor aumentado de la presión de llenado de la cavidad en cuestión, por ejemplo: presión transmural= $15 - (+5) = 5$ mmHg. Esto es especialmente importante en el taponade cardíaco, en el que el aumento importante de las presiones intrapericárdicas restadas a las presiones de llenado ventricular, también aumentadas, origina una caída drástica del valor de la presión transmural de distensión, originando una importante disminución de la precarga y del volumen diastólico ventricular.

La interdependencia ventricular y el pericardio juegan un papel importante en la función del corazón. El corazón izquierdo está en relación con el derecho anatómicamente por el tabique interventricular y el pericardio, así existe evidencia de que el tabique interventricular tiende a abombarse hacia el ventrículo derecho cuando aumenta suficientemente el volumen del ventrículo izquierdo (efecto Bernheim) y viceversa; el tabique tiende a abombarse hacia el ventrículo izquierdo cuando existe aumento del volumen del ventrículo derecho (efecto Bernheim invertido) de modo que la distensión de un ventrículo afecta la distensibilidad del otro, dicho de otro modo, los cambios de volumen de un ventrículo, afectan directamente al llenado del otro. Este efecto de interdependencia es mayor cuando las presiones de llenado son elevadas. Por otro lado, las presiones existentes en el corazón derecho son menores que en el izquierdo, por lo que cualquier aumento de la presión dentro del compartimento pericárdico, afectará primero y en gran medida a las cavidades derechas que a las izquierdas.

Ha sido descrito un efecto protector del pericardio contra el edema agudo de pulmón, mediante limitación del llenado del ventrículo derecho cuando el ventrículo izquierdo está dilatado. Por otra parte, se ha sugerido que sin pericardio, la dilatación de las cavidades cardíacas, podría llevar a una dilatación miocárdica tal que aparecerían hemorragias intramiocárdicas e insuficiencias valvulares agudas severas. Así tendría un efecto protector, limitando esta dilatación aguda excesiva, permitiendo al corazón adaptarse a la nueva situación hemodinámica.

TAPONAMIENTO CARDÍACO

A la acumulación de líquido pericárdico, sangre, gas o material purulento en cantidad suficiente para producir la obstrucción de forma grave de la entrada de sangre en ambos ventrículos origina taponamiento cardíaco, la cual puede ser letal si no se reconoce y trata con rapidez.

Las tres causas más frecuentes de taponamiento son la neoplasia, la pericarditis idiopática y el derrame pericárdico por insuficiencia renal, pero también se produce por traumas, hemorragias, tuberculosis y hemopericardio y las cuales pueden estar presentes en la paciente embarazada, sin importar la edad gestacional.

Las tres características del taponamiento cardíaco (velada) son hipotensión, ruidos cardíacos velados o ausentes y distensión de las venas yugulares con descenso prominente de la onda "X" sin descenso de la onda "Y". Hay limitación del llenado ventricular y reducción del gasto cardíaco. Como ya se mencionó, la cantidad de líquido necesaria para producir un estado crítico puede ser de 250ml, cuando el líquido se acumula rápidamente, o superior a los 2000 ml, en los derrames de acumulación lenta, en los que el pericardio tiene la oportunidad de distenderse y dar cabida al volumen creciente.

El volumen de líquido necesario para producir un taponamiento cardíaco está en relación directamente con el espesor del miocardio ventricular e inversamente con el grosor del pericardio parietal.

El taponamiento también puede desarrollarse con lentitud, y bajo estas circunstancias, las manifestaciones clínicas pueden simular a las de insuficiencia cardíaca, con presencia de disnea, ortopnea e ingurgitación hepática.

El pulso paradójico, es un dato importante de la presencia de taponamiento, y consiste en la disminución inspiratoria de la presión arterial sistólica, superior a la normal (10 mmHg).

Cuando es muy marcado se detecta palpando la debilidad o ausencia del pulso arterial durante la inspiración.

Ambos ventrículos comparten el saco pericárdico, descrito anteriormente, por tanto, en el taponamiento cardíaco el agrandamiento inspiratorio del ventrículo derecho comprime y reduce el volumen del ventrículo izquierdo; a medida que aumenta el volumen del ventrículo derecho durante la inspiración, el desplazamiento del tabique interventricular a la izquierda, reduce aún más la cavidad del ventrículo izquierdo. Dada la capacidad limitada de la distensibilidad del pericardio, cuando ocurre un aumento del volumen intrapericárdico o de su contenido, se genera una competencia por el limitado espacio disponible.

De esta manera si el aumento del contenido intrapericárdico ocurre de forma súbita y muy rápida, sin la posibilidad de poner en marcha los mecanismos compensadores, la nueva situación se resuelve a expensas de una disminución de volumen de las cavidades cardíacas con el consiguiente descenso del gasto cardíaco y estado de choque secundario a este. Cuando la tasa de producción excede a la de drenaje, la acumulación va siendo de forma paulatina dentro del saco pericárdico y, la capa parietal de este se va estirando lentamente.

La presión intrapericárdica aumenta, pero de forma poco importante por lo que el volumen intracavitario queda conservado, manteniéndose un gasto cardíaco normal.

Si persiste el acumulo de líquido, la presión intrapericárdica aumenta aún más, y se origina, como ya se mencionó afección de las cavidades derechas primeramente, de manera que aumenta la presión de llenado auricular derecha y presión diastólica del ventrículo derecho, hasta equilibrarse. Si continúa el incremento de líquido pericárdico, la presión intrapericárdica aumenta aún más, ya que pequeños aumentos de volumen originan importantes incrementos de la presión intrapericárdica, ya que ha sido superada su capacidad de distensión, y paralelamente aumentan las presiones diastólicas del ventrículo derecho e izquierdo, llegando un momento en el que las presiones intrapericárdica y diastólica del ventrículo derecho, se equilibran con la presión diastólica del ventrículo izquierdo.

DIAGNÓSTICO

De forma paralela, el volumen de la cavidad ventricular derecha se hace progresivamente menor, disminuyendo el gasto cardíaco y apareciendo el pulso paradójico. A partir de este momento, mínimos aumentos de líquido pericárdico originan grandes aumentos de la presión intrapericárdica, de forma que aumentan todas las presiones equilibradas en las cámaras cardíacas, oponiéndose al llenado hasta el punto de reducir de forma crítica el volumen latido sin importar la frecuencia cardíaca, disminuyendo el volumen ventricular. Esta disminución puede llegar a ser tal que, no puedan ser cubiertas las necesidades metabólicas del individuo.

En cualquier fase del taponamiento cardíaco, el aumento de las presiones diastólicas ventriculares son esenciales para que se mantengan los volúmenes ventriculares y el gasto cardíaco, hasta originarse una expansión de volumen. Las presiones tele diastólica ventricular y auricular media elevadas son acompañadas por hipertensión venosa pulmonar y sistémica. En estos casos, el gasto cardíaco es mantenido por la taquicardia. En fases más avanzadas, el llenado solo es posible durante la diástole auricular, sobre todo con frecuencia cardíaca rápida. Estos hechos originan la desaparición del seno "Y" de los registros de presión de aurícula derecha. El seno "X" se mantiene debido a que en la sístole ventricular, se origina un movimiento del plano valvular hacia el ápex del ventrículo, que permite el descenso de la presión auricular, coincidente con la eyección ventricular.

Como el tratamiento debe instaurarse de forma inmediata para salvar la vida del individuo, hay que establecer el diagnóstico por ecografía (**Figura 1**). Cuando el derrame pericárdico da origen al taponamiento, la ecografía Doppler exhibe una aceleración considerable de la circulación a través de las válvulas tricúspide y pulmonar durante la inspiración. Con frecuencia el diámetro de la cavidad ventricular derecha disminuye y aparece un movimiento tele diastólico hacia el interior de la pared libre del ventrículo derecho y de la aurícula derecha. Algunas veces es necesario realizar una ecografía trans esofágica para diagnosticar el derrame en compartimientos o una hemorragia como causa del taponamiento cardíaco.

Si existe evidencia de taponade pericárdico, la pericardiocentesis guiada por ecografía con un acceso apical, para esternal o con mayor frecuencia, subxifoideo, debe llevarse a cabo en el que las situaciones en que la reducción de la presión intrapericárdica puede salvar la vida. La presión de líquido intrapericárdico debe medirse antes de extraer el líquido, y la cavidad debe drenarse tanto como sea posible. Dejando un catéter para permitir el drenaje de la cavidad si hay un acumulo nuevamente de líquido. En el taponamiento recurrente algunas veces se deberá realizar un drenaje quirúrgico a través de una toracotomía limitada o para eliminar un derrame en compartimiento o cuando es necesario tomar tejido para el diagnóstico etiológico. **Figura 1**

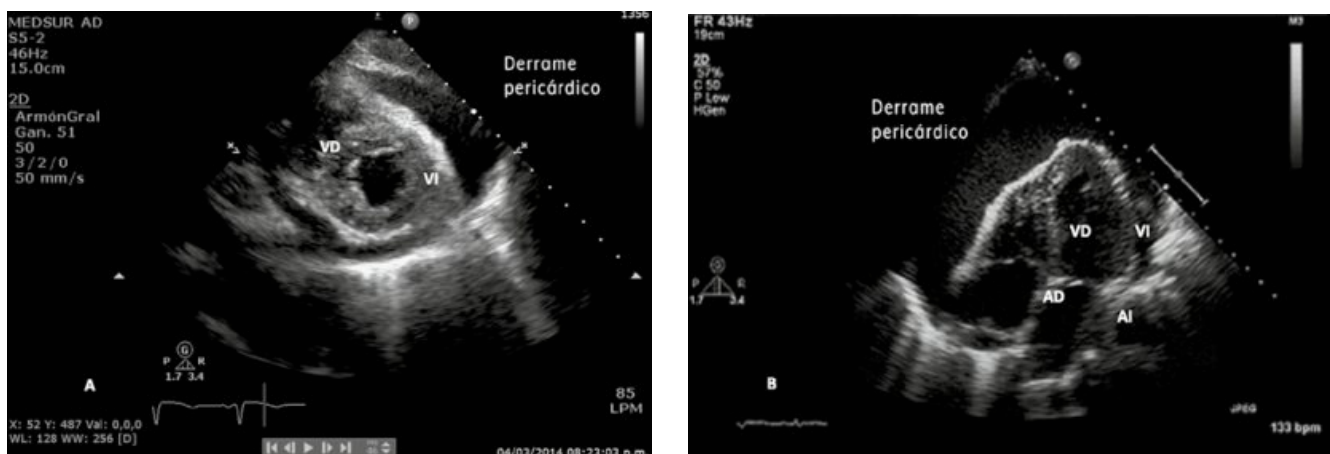


Figura 1 Ecocardiograma de una tamponade cardíaco: A) ventana paraesternal eje corto donde se observa el derrame pericárdico el cual limita la contractilidad del VD. B) Ventana subxifoidea donde observamos un gran derrame pericárdico con compresión del VD.



CARDIOMIOPATÍA PERIPARTO

Ana Caridad León López
Ángel Augusto Pérez Calatayud

INTRODUCCIÓN:

La cardiomiopatía periparto (Cardiotónica periparto) es una condición actualmente reconocida que puede complicar el embarazo. Es descrita por primera vez por Gouley et al en 1937 al estudiar a 7 mujeres con descompensación cardíaca en el puerperio, 4 de las cuales fallecieron, y en la necropsia se demostró degeneración miocárdica diferente a otras lesiones asociadas con enfermedad cardíaca de aquel entonces.

En 1971, Demakis et al. estudiaron a 27 pacientes que durante el puerperio mostraron cardiomegalia, alteraciones en electrocardiograma y falla cardíaca congestiva, y quienes denominaron al síndrome “cardiomiopatía periparto”.

EPIDEMIOLOGÍA

Esta enfermedad tiene una incidencia subestimada, misma que varía dependiendo de la situación geográfica, como por ejemplo de 1:5000 en Estado Unidos o de 1:100 en Nigeria, en nuestro país existen muy pocos casos de esta patología. La revisión más extensa data de 1997 que incluyó a 9 pacientes.

FISIOLOGÍA CARDIOVASCULAR DURANTE EL EMBARAZO

Tanto el corazón como la circulación periférica sufren adaptaciones importantes durante el embarazo. Existe un aumento en el gasto cardíaco desde la quinta semana con un descenso reflejo de las resistencias vasculares periféricas, así como, un aumento en la frecuencia cardíaca. Así mismo, comienza la expansión del volumen plasmático (10-20 semanas de gestación) con aumento de la precarga subsecuente.

CORAZÓN

Al aumentar el tamaño uterino por la gestación, existe una elevación del diafragma que condiciona que el corazón se desplace hacia arriba y a la izquierda, lo que condiciona una silueta cardíaca de mayor tamaño en la radiografía convencional de tórax, dando un aspecto de cardiomegalia.

Sin embargo, el embarazo normalmente no induce cambios electrocardiográficos distintos a este cambio (leve desviación del eje a la izquierda). Asimismo, existen adaptaciones morfológicas y funcionales reversibles, como ejemplo, Schannwell et al, en 2002 observaron en 46 mujeres sanas con embarazo avanzado un aumento del índice de masa muscular en un 34% comparado con el inicio de la gestación.

GASTO CARDÍACO

En el embarazo normal, la resistencia vascular periférica y la presión arterial media disminuyen, en tanto, el volumen sanguíneo y el metabolismo basal aumenta, como consecuencia, el gasto cardíaco en reposo aumenta significativamente desde el inicio del embarazo y se mantiene durante el mismo. En cifras el gasto cardíaco al término aumenta aproximadamente 1.2 litros/minuto. Estos cambios también se reflejan durante el trabajo de parto. Por lo general, la presión arterial disminuye a sus menores valores entre las 24-26 semanas de gestación y posteriormente se eleva. La presión diastólica disminuye más que la presión sistólica. En el compartimento venoso, está demostrado que el flujo sanguíneo en las piernas se retrasa durante el embarazo, atribuible en el último trimestre del embarazo a la oclusión de las venas pélvicas y vena cava inferior por el útero gestante. La presión venosa se normaliza en decúbito lateral y justo después del parto.

DEFINICIÓN

El diagnóstico clásico para cardiomiopatía periparto, incluye 3 criterios clínicos y 1 criterio ecocardiográfico:

1. Desarrollo de falla cardíaca en el último trimestre del embarazo ó dentro de los primeros seis meses posparto
2. Ausencia de alguna causa identificable de falla cardíaca
3. Ausencia de enfermedad cardíaca reconocible antes del último trimestre del embarazo.
4. Ecocardiografía: Prueba de disfunción sistólica de ventrículo izquierdo, que se traduce en fracción de eyección menor al 45%, acortamiento fraccionario de ventrículo izquierdo menor al 30%

o dimensión diastólica final de ventrículo izquierdo mayor a 2.7cm/m² superficie corporal.

Estos criterios se han modificado desde la primera definición en 1971 por Demakis et al. En Abril de 1997 The National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) and the Office of Rare Diseases of the National Institutes of Health (NIH) de los Estados Unidos conformaron un grupo de trabajo en el cual aprobaron la definición hecha por Demakis et al, incluyendo la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (demostrado por criterio ecocardiográfico clásico). En 2007 el European Society of Cardiology (ESC), mediante un grupo de trabajo redefinió a las cardiopatías. En el caso de la MCPP, agregaron la presencia de signos de falla cardíaca durante el último trimestre del embarazo o dentro de los 5 meses posparto y considerándolo como diagnóstico de exclusión.

Actualmente la última definición de la HF (Heart Failure) Association of ESC, propusieron la siguiente definición “La cardiopatía periparto es una cardiomiopatía idiopática que se presenta con falla cardíaca secundaria a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo hacia el final del embarazo o en los meses siguientes del puerperio, sin objetivar otra causa de falla cardíaca. Este es un diagnóstico de exclusión. El ventrículo izquierdo puede no estar dilatado, pero su fracción de eyección se encuentra reducida por debajo del 45%.

FACTORES DE RIESGO

Las causas subyacentes de esta enfermedad no han sido claramente establecidas, los factores de riesgo que en varios estudios que pudieran condicionar la aparición de esta miocardiopatía, son los siguientes (**Tabla 1**).

Tabla 1. factores de riesgo asociables a cardiomiopatía periparto

Obesidad
Historia de Alteraciones Cardiacas (Miocarditis)
Tabaquismo
Alcoholismo
Gestación Múltiple
Raza Afroamericana
Desnutrición
Edad Materna Avanzada
Multiparidad
Preeclampsia sobregregada
Hipertensión Gestacional
Tocolisis de amplia duración (>4 semanas)

En algunos estudios como el de Brar et al en 2017, encontraron una fuerte asociación entre cardiomiopatía periparto y la edad, ya que más del 50% de sus casos las pacientes tenían una edad mayor a 30 años. En otros estudios como en Gunderson et al 2011, describieron que al menos el 40% de sus pacientes con cardiomiopatía periparto eran de raza negra. En 2013, los reportes obstétricos del estudio de Kao et al, identificaron 535 pacientes con cardiomiopatía de las cuales 29.3% presentaron preeclampsia y 46.9% hipertensión gestacional.

ETIOLOGÍA

Existen varias teorías que pretenden explicar la fisiopatología de la cardiomiopatía periparto, las principales son las siguientes:

A) Hemodinámica:

Se atribuye un estrés hemodinámico durante el embarazo debido a los cambios que se producen en la sobrecarga de trabajo cardíaco, así como el aumento en el volumen sanguíneo y en eritrocitos, que concomitantemente incrementan la precarga. El trabajo cardíaco aumenta en un 20-50% a consecuencia de los cambios en la frecuencia cardíaca y volumen sanguíneo. Las resistencias vasculares disminuyen en un 30%, aunque la precarga aumenta nuevamente al final del embarazo. Estos cambios ocurren en el primer y segundo trimestre del embarazo y aquellas pacientes con alteraciones cardíacas estructurales presentarían falla cardíaca en el momento del embarazo. Contrariamente la cardiomiopatía periparto se presenta en el periodo periparto, aunque el trabajo de parto parece no modificar el riesgo de desarrollar cardiomiopatía periparto.

B) Miocarditis.

La miocarditis parece ser una causa de cardiomiopatía periparto. La prevalencia de miocarditis en pacientes con cardiomiopatía periparto se ubica de entre 8.8% hasta 78% en diferentes estudios. Se han encontrado en biopsias endomiocárdicas parvovirus B19, Herpes Virus, Virus de Epstein Barr y Citomegalovirus, en pacientes que tuvieron la entidad y se asoció inmunohistológicamente con inflamación intersticial. Sin embargo, los estudios histopatológicos observados en grupos de control muestran infiltra-

dos inflamatorios similares en el tejido miocárdico, por lo tanto, la especificidad de estos hallazgos es baja y el rol de la miocarditis permanece incierto.

C) Vasculo-hormonal

Prolactina:

En un estudio de 2007, se introdujo la teoría que la cardiomiopatía periparto es una condición derivada de cambios hormonales al final del embarazo, ya que los autores desarrollaron un modelo murino, en el cual el factor de transcripción STAAT3, fue genéticamente abolido (específico en cardiomiocitos), lo que llevó a la reducción de una enzima denominada Manganese Superóxido Dismutasa que neutraliza superóxidos, cuando estos se elevan se libera Catepsina D, misma que se adhiere a la Prolactina (hormona específica del embarazo) promoviendo apoptosis en células endoteliales. En los modelos murinos se administró Bromocriptina, observando reversión completa de la cardiomiopatía periparto. Estos datos demostraron que al menos en este estudio, la prolactina, asociada a predisposición cardíaca, determina la aparición de vasculopatía y consecuentemente cardiomiopatía periparto.

Receptor FMS-LIKE Tirosina quinasa 1 Soluble (sFlt1) :

En otro modelo murino se abolió el PGC-1 α , un poderoso regulador transcripcional cardiospecífico, que conlleva a la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Por lo tanto, la delección cardíaca del PGC-1 α promovió la vasculotoxicidad por dos vías: la activación de una vía mediada por prolactina antivascular y la pérdida de la vía provascular mediada por VEGF, concordantemente solo la combinación de Bromocriptina con terapias de VEGF revertieron el cardiomiopatía periparto. Durante la gestación tardía en placentas de mamíferos, esta secreta varias hormonas incluyendo la variante soluble del receptor 1 VEGF llamada Receptor FMS-LIKE Tirosina quinasa 1 Soluble, el cual neutraliza el VEGF. La administración de este receptor fue suficiente para causar miocarditis aun en la ausencia de embarazo, demostrando que sFlt1 es un componente clave en la gravidez que dispara el cardiomiopatía periparto, de esta manera el sFlt1 y la prolactina son dos hormonas potencialmente vasculotóxicas que pueden desencadenar cardiomiopatía periparto en huéspedes sensibilizados. La secreción placentaria de sFlt1, se encuentra marcadamente elevada

en la Preeclampsia y en gestaciones múltiples por lo que el corazón materno está expuesto a niveles más elevados de sFlt1, de esta manera explicando la fuerte asociación epidemiológica entre la Preeclampsia, las gestaciones múltiples y la cardiomiopatía periparto.

D) Rendimiento:

Se ha estudiado una asociación genómica en 79 pacientes en los que se identificó un polimorfismo de nucleótido simple, cerca del gen PTHLH, mismo que regula la homeostasis vascular. Más recientemente otro estudio genético en 172 pacientes demostró un 15% de prevalencia de cardiomiopatía periparto en los que se estudiaron 43 genes de secuencia diana conocidos por su alta asociación con cardiomiopatía idiopática, uno de los cuales se denomina TTN, gen que codifica proteínas miofibrilares (Titina). Estos hallazgos indican que el cardiomiopatía periparto muchas veces tiene una causa genética ya sea familiar o esporádica.

E) Estrés oxidativo:

Causado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad del sistema biológico de destoxificar o reparar el daño secundario de los ROS. El nivel de estrés oxidativo aumenta durante el embarazo y las etapas ulteriores de este, se asocian con la formación de partículas susceptibles de oxidación (LDL y Colesterol), sin embargo en el embarazo normal, el aumento en la producción de ROS es paralelo con un incremento en la capacidad antioxidante. Esto se debe de tomar en cuenta en estados que conllevan alto riesgo de enfermedad cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial u obesidad).

F) Quimerismo:

Este fenómeno se deriva de una mezcla de genotipos que en algunas ocasiones condicionan una respuesta inmune. El suero de pacientes con cardiomiopatía periparto contiene autoanticuerpos en títulos elevados, los que están ausentes en pacientes con cardiomiopatía Idiopática. Algunos de esos anticuerpos atacan proteínas tisulares cardíacas humanas de 25-37 Kilo Daltons. La multiparidad se considera un factor de riesgo debido a la exposición previa al feto o al antígeno paterno que puede desencadenar en una respuesta inflamatoria anormal. El tiempo de presentación

en el periodo posparto inmediato fundamenta la patogénesis autoinmune.

G) Nutricional:

Se creía que la alimentación jugaba un rol en la patogénesis de la cardiomiopatía periparto. Por ejemplo la deficiencia de selenio, que aumenta la susceptibilidad cardiovascular a infecciones virales, hipertensión e hipocalcemia, se detectó en mujeres de la región del Sahara Africano. De igual manera, el consumo de sal excesiva en pacientes que consumen KANWA (una tradición para los 40 días posparto en África) conlleva a una sobrecarga de volumen. Sin embargo, estos factores actualmente no han sido validados por estudios epidemiológicos.

HISTOPATOLOGÍA

Las anormalidades histológicas incluyen macroscópicamente un corazón pálido, blando y dilatado. Pueden existir trombos murales intracavitarios, las válvulas cardíacas y las arterias coronarias no muestran alteraciones. Microscópicamente se aprecia hipertrofia de miocitos, hiper Cromaticidad nuclear, fibrosis y edema intersticial. Así como, infiltración grasa y de células mononucleares, además de eosinófilos. Por microscopia electrónica hay datos de fragmentación o destrucción miofibrilar, aumento en número y tamaño de mitocondrias, y depósitos de glucógeno. Histoquímicamente el hallazgo más importante es la presencia de vacuolas grasas, sarcoplásmicas, que contienen triglicéridos.

DIAGNÓSTICO

El establecimiento de cardiomiopatía periparto puede ser fácilmente enmascarado y puede omitirse debido a que las manifestaciones pueden simular aquellas de las de una falla cardíaca leve, y principalmente a las condiciones del embarazo normal (debido al aumento de volumen sanguíneo, anemia leve, cambios en las resistencias vasculares periféricas y gasto cardíaco aumentado). Las mujeres con cardiomiopatía periparto muestran disnea, mareo, dolor torácico, tos, fatiga y edema periférico.

En casos complicados pueden presentarse con arritmias, eventos embólicos (disfunción ventricular izquierda) e infarto agudo al miocardio (debido a perfusión disminuida de arterias coronarias). En la exploración física se observan datos de hipoxia, distensión de vena yugular, soplos cardiacos (S^3 y galope de S_4), crepitaciones y/o estertores, así como hepatomegalia. La presión arterial puede ser normal o baja.

Es importante mencionar que el diagnóstico de cardiomiopatía periparto requiere de un alto nivel de sospecha clínica tanto por médicos de primer nivel como obstetras, se debe considerar esta entidad en cualquier paciente con síntomas inexplicables de falla cardíaca, ya que este es un diagnóstico de exclusión y se deben descartar todas aquellas causas posibles de alteración cardíaca.

Se requiere además atención especial a la presencia de hipertensión arterial (crónica, gestacional, preeclampsia), diabetes mellitus, dislipidemia, enfermedad valvular cardíaca, coronaria o reumática, antecedente de quimioterapia o radiación mediastinal, desordenes del sueño, antecedente de uso de alcohol o drogas, vasculitis, enfermedades de transmisión sexual, alteraciones tiroideas y antecedente familiar de miocardiopatía o muerte súbita.

Dentro de los estudios de laboratorio y gabinete necesarios para establecer el diagnóstico se incluyen los siguientes:

1. Laboratorios:

Se debe determinar al menos lo siguiente: biometría hemática completa, urea, creatinina, electrolitos séricos, incluyendo magnesio y calcio, nivel de enzimas cardíacas (incluyendo Troponinas), nivel de péptido natriuretico Tipo B y/o Proteína Natriuretica Tipo Pro B, pruebas de función hepática, niveles de hormonas tiroideas.

2. Radiografía convencional de tórax:

Datos de cardiomegalia y congestión venosa pulmonar (edema intersticial o alveolar). En ocasiones se evidencia derrame pleural.

3. Electrocardiograma:

Revela taquicardia sinusal, fibrilación atrial, cambios inespecíficos en el segmento ST y arritmias.

4. Ecocardiograma:

Este estudio permanece como una importante herramienta para la evaluación y seguimiento de las pacientes con cardiomiopatía periparto, el hallazgo de la disminución en la función sistólica miocárdica (manifestada por la disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 45%) o el acortamiento fraccionario de ventrículo izquierdo (menor al 30%) son esenciales para el diagnóstico. Puede observarse hipertrofia ventricular izquierda compensatoria leve. Sin embargo el engrosamiento acentuado de la pared del ventrículo izquierdo sugiere cardiomiopatía hipertrófica primaria, cuya entidad posee una historia natural y pronóstico distintos. La morfología valvular generalmente es normal. En conjunto, las características ecocardiografías de cardiomiopatía periparto son indistinguibles de aquellas de cardiomiopatía dilatada no isquémica primaria. Existen algunas técnicas que incluyen aquellas para el estudio de la función del eje largo ventricular, función del ventrículo derecho y técnicas de tejido Doppler, que aún continúan en estudio.

5. Resonancia magnética:

Este método de imagen se usa como herramienta complementaria, que puede valorar la contracción miocárdica global y segmentaria, así como caracterizar el miocardio. El reforzamiento de contraste retardado (con gadolinio) puede ayudar a diferenciar el tipo de necrosis del miocardio (miocarditis vs isquemia). En este sentido la miocarditis muestra una distribución no vascular en el subepicardio con un patrón nodular o en banda, mientras que la isquemia muestra una distribución vascular en una localización subendocárdica o transmural.

6. Titulación y cultivos viral y bacteriano:

En casos selectos puede considerarse la titulación de anticuerpos contra el virus coxakie B, aunque esto tiene más implicaciones de investigación que de un diagnóstico real.

7. Biopsia endomiocárdica y cateterización del corazón derecho:

Estas técnicas pueden demostrar las características histológicas de miocarditis y medición de presiones de llenado y trabajo cardíaco.

Sin embargo, al ser estas técnicas de tipo invasivo deben considerarse con cautela debido a los riesgos inherentes que conllevan estos procedimientos.

8. Biomarcadores:

El diagnóstico de cardiomiopatía periparto muchas veces se retrasa y se complica debido a la sobreposición de síntomas de falla cardíaca con los del discomfort normal asociado al embarazo, además muchas pacientes con cardiomiopatía periparto inicialmente no son valoradas por cardiólogos. Por tal motivo, los biomarcadores pueden ayudar a identificar a pacientes con esta entidad y de esta manera ser referidas al experto para su posterior valoración diagnóstica. Es importante mencionar que estos biomarcadores alrededor del embarazo necesitan tener controles exactos para ser considerados como tal, ya que muchas hormonas, factores de crecimiento y enzimas expresan un alto patrón cinético altamente específico a través del embarazo y el posparto (**Tabla 2**).

En la actualidad el NT-proBNP es el único marcador disponible comercialmente como screening eficiente de la falla cardíaca periparto. Sin embargo no es específico para cardiomiopatía periparto y puede elevarse en otras condiciones como embolia pulmonar y Preeclampsia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cardiomiopatía periparto debe diferenciarse de otras formas de miocardiopatía, la más común y confusa siendo la Miocardiopatía dilatada idiopática (MCDI). La cardiomiopatía periparto ocurre en edad joven y generalmente se asocia con mejor pronóstico, con su aparición más comúnmente pos-

parto (78-93%), mientras que la MCDI, se manifiesta en el segundo trimestre. El tamaño cardíaco retorna a la normalidad después del parto en muchas pacientes con cardiomiopatía periparto, al contrario que MCDI, sin embargo, la cardiomiopatía periparto puede llevar a un rápido deterioro clínico y un pronóstico desfavorable. Otras causas comunes de falla cardíaca como la enfermedad valvular, enfermedad arterial coronaria, el tromboembolismo pulmonar, preeclampsia severa y la neumonía deben ser excluidas.

TRATAMIENTO

La base de la terapéutica en las pacientes con diagnóstico de cardiomiopatía periparto se determina dependiendo si cursan con falla cardíaca compensada o descompensada.

Falla cardíaca compensada.

El tratamiento de cardiomiopatía periparto es similar a la terapéutica estándar de otras formas de falla cardíaca, actualmente no existen ensayos clínicos aleatorizados que evalúen terapias específicamente realizadas en pacientes con esta entidad, además se debe tener especial cuidado en el bienestar fetal y a la excreción de metabolitos de los fármacos durante el periodo de lactancia. Los objetivos del tratamiento deben estar encaminados a mejorar el estado hemodinámico, minimizar los signos y síntomas y optimizar el desenlace a largo plazo, la terapéutica se debe enfocar a reducir la precarga y poscarga, así como incrementar el inotropismo cardíaco. El tratamiento debe ser multidisciplinario y deben incluir a Obstetras, Cardiólogos, Perinatólogos y Neonatólogos.

Tabla 2 Biomarcadores analizados en pacientes con Amino terminal del péptido natriuretico cerebral.

Biomarcador	Relevancia para Amino terminal del péptido natriuretico cerebral.
NT-proBNP	Inespecífico para Amino terminal del péptido natriurético cerebral, pero con sensibilidad para falla cardíaca.
16-kDa prolactina	Factor fisiopatológico para Amino terminal del péptido natriuretico cerebral, requiere un alto esfuerzo tecnológico para su medición, exactitud diagnóstica necesaria a evaluar.
Interferón gamma	Niveles plasmáticos elevados en Amino terminal del péptido natriuretico cerebral, exactitud diagnóstica necesaria a evaluar.
Dimetilarginina asimétrica (ADMA)	Marcador para disfunción endotelial y riesgo cardiovascular, exactitud diagnóstica necesaria a evaluar.
Catepcia D	Actividad elevada en plasma Amino terminal del péptido natriuretico cerebral, exactitud diagnóstica necesaria a evaluar mayormente.
Micro RNA - 146a	Factor fisiopatológico para Amino terminal del péptido natriuretico cerebral, requiere un alto esfuerzo tecnológico para su medición, exactitud diagnóstica necesaria a evaluar.

La disminución de la precarga se lleva a cabo con la administración de vasodilatadores (Nitratos) muchos de los cuales son seguros durante el embarazo. Los diuréticos de ASA también coadyuvan en la disminución de la precarga, aunque se debe tener precaución en ellos en el periodo anteparto (debido a los rápidos cambios del volumen intravascular que pueden llevar a disminuir el aporte sanguíneo tanto al útero como al feto). Los inhibidores de ECA están contraindicados en el embarazo debido a su teratogenicidad, aunque después del parto estos medicamentos son el tratamiento principal para disminuir la poscarga. Otros medicamentos, los antagonistas beta adrenérgicos (Metoprolol y Carvedilol) han sido probados para su uso, sin embargo los beta bloqueadores no deben usarse en estadios tempranos de la cardiomiopatía periparto, por el riesgo de disminución en la perfusión en la fase de descompensación aguda. La digoxina, como un agente inotrópico, también es segura durante el embarazo y debe ser considerada en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y fracción de eyección menor al 40%.

Falla cardíaca descompensada:

El mantenimiento debe iniciar con el ABC (Vía Aérea, Respiración, Circulación). La vía aérea es crítica en los pacientes con edema pulmonar y requieren rápidamente el inicio de soporte ventilatorio avanzado (Intubación endotraqueal). La respiración debe mantenerse con oxígeno suplementario, para disminuir la hipoxemia (monitoreo con Oximetría de pulso). Se debe monitorizar la presión arterial y la conducción cardíaca con electrocardiograma. En situación anteparto la monitorización de la frecuencia cardíaca fetal debe iniciarse de manera temprana debido a que las anomalías en el registro cardiotocográfico fetal se derivan del compromiso materno.

Las pacientes con falla cardíaca aguda se benefician de agentes intravenosos inotrópicos positivos como la dobutamina y la milrinona (sin contraindicación en embarazo). Estos agentes mejoran la función cardíaca, facilitan la diuresis y promueven la estabilidad clínica. La milrinona tiene propiedades vasodilatadoras tanto para la circulación pulmonar como la sistémica. Vasodilatadores como la nitroglicerina y el nitroprusiato pueden ser benéficos, aunque este último debe ser

usado con precaución (debido al efecto tóxico del tiocianato hacia el feto).

La trombosis ventricular izquierda es común en mujeres cuya fracción de eyección es menor al 35%. La warfarina debe ser administrada a la mujer posparto y la heparina de bajo peso molecular administrada a la paciente gestante con fracción de eyección similar. La terapia de anticoagulación debe continuarse hasta que la función ventricular izquierda sea normal.

La terapia médica puede ser insatisfactoria en pacientes con cardiomiopatía periparto y pueden requerirse dispositivos de soporte cardiovascular mecánico (balón intraaórtico o dispositivos de asistencia ventricular) al igual que el uso de la membrana de oxigenación extracorpórea temporal. Las pacientes en cuyo mantenimiento médico máximo es insatisfactorio pueden ser candidatas a trasplante cardíaco, como lo reporta Elkayam et al en donde 4% de las mujeres con cardiomiopatía periparto requirieron tratamiento quirúrgico. El riesgo de rechazo de órgano no parece ser más alto que el riesgo en mujeres que cursaron con trasplante por otras causas.

Finalmente las terapias inmunosupresivas y antiinflamatorias no han demostrado mejorar la sobrevida en pacientes con cardiomiopatía periparto y en general no están recomendadas. **Tabla 3.**

PRONÓSTICO

Los reportes de pronóstico a largo plazo en mujeres con cardiomiopatía periparto varía en cuanto a la recuperación del 30 por ciento al 50 por ciento. El desenlace depende de la función del ventrículo izquierdo. En un estudio de Chapa et al demostraron que el acortamiento fraccional de menos de 20% y la dimensión diastólica final del ventrículo izquierdo de 6 cm o más (en el momento del diagnóstico) se asoció con un riesgo 3 veces mayor de disfunción ventricular izquierda persistente. Los pacientes que recuperaron la función ventricular izquierda demostraron evidencia de mejoría en los dos meses después del diagnóstico. Los predictores de un desenlace adverso incluyeron un aumento de la dimensión diastólica final del ventrículo izquierdo (mayor a 5.6 cm), la presencia de un trombo en el ventrículo izquierdo y la raza negra. En otro estudio (Goland et al) observaron, en un grupo de 182 pacientes con cardiomiopatía periparto, eventos adversos mayores en 25% (que

Tabla 3 Fármacos

Fármaco	Seguridad durante la lactancia	Ausencia de recuperación completa	Recuperación completa y sostenida de la estructura y función del ventrículo izquierdo, seguimiento Ecocardiográfico cada 6 meses		
			6 meses	6-12 meses	>12 meses
Beta bloqueadores (BB)	Bradicardia del recién nacido en raros casos, metoprolol es el mejor estudiado durante lactancia.	Esencial para todos los pacientes. Dosis 3 veces hasta alcanzar dosis estándar o máxima tolerada.	Continuar fármacos por al menos 6 meses después de la recuperación completa para evitar recaída.	Continuar con BB e IECA. / BRA por al menos 6 meses después de suspender los ARM.	Continuar BB por al menos 6 meses después de suspender IECA/ BRA Descontinuar BB y seguimiento ecocardiográfico.
Inhibidor de Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)	Baja transferencia de enalapril y captopril a la leche materna.	Esencial para todos los pacientes. Dosis 3 veces hasta alcanzar dosis estándar o máxima tolerada.		Reducir dosis y después suspender IECA/BRA.	
Bloqueadores de Receptores de Angiotensina (BRA)	Datos muy limitados durante la lactancia y deben evitarse.	Recomendado para pacientes que no toleran los IECAS. Dosis 3 veces hasta alcanzar dosis estándar o máxima tolerada.			
Antagonistas de Receptores de Mineralocorticoides (ARM)	Datos muy limitados durante la lactancia y deben evitarse.	Recomendado para todos los pacientes con fracción de eyección de Ventrículo Izquierdo menor 40%. La eplerenona puede ser considerada por menores efectos hormonales.			Descontinuar solamente si existe recuperación completa y sostenida de la función y estructura de ventrículo izquierdo.
Ivabradina	Sin datos disponibles durante la lactancia y debe evitarse.	Para pacientes con Frecuencia Cardiaca (FC) de 75 por minuto, cuando el BB con dosis 3 veces al día no es posible. Debe ser reducido cuando el BB es posible y/o la FC es menor a 60 por minuto.	Continuar cuando la FC sea > 75 por minuto a pesar del BB con dosis 3 veces al día.		Descontinuar solamente si existe recuperación completa y sostenida de la función y estructura de ventrículo izquierdo.
Diuréticos	Las fiazidas son los diuréticos mejor estudiados durante la lactancia y son bien tolerados. Pueden disminuir la producción de leche materna. Datos muy limitados con Furosemide y to-rasemide en lactancia.	Solamente cuando el edema / congestión están presentes. Reducir tempranamente la dosis de acuerdo a los síntomas, aún antes de la recuperación completa del ventrículo izquierdo.			
De acuerdo con las guías de la European Society of Cardiology 2011.					

incluyeron trasplante cardíaco, soporte respiratorio temporal, paro cardiorespiratorio, edema pulmonar, tromboembolismo y arritmias), y 7% con deceso (5 por paro cardíaco, 6 con falla cardíaca progresiva y 2 causas desconocidas).

Sliwa et al encontraron que la fracción de eyección fue el predictor de mayor importancia en el desenlace de paciente con cardiomiopatía periparto.

EMBARAZOS SUBSECUENTES EN PACIENTES CON CARDIOMIOPATÍA PERIPARTO

Las pacientes con afección por cardiomiopatía periparto deben recibir consejería de planificación familiar debido a que la disfunción cardíaca remerge frecuentemente en la fase peri y posparto, con un desenlace de mal pronóstico especialmente cuando la estructura y la función del ventrículo izquierdo no están completamente recuperadas, se recomienda el uso dispositivo intrauterino debido a que los anticonceptivos hormonales pueden interactuar con la medicación para la falla cardíaca.

Es un efecto benéfico potencial de la terapia contra la falla cardíaca y el uso concomitante de bromocriptina en pacientes con cardiomiopatía periparto (que cursaron con embarazos subsecuentes y a las cuales se les dio tratamiento en el periodo de puerperio inmediato) tiene soporte con el estudio realizado por Hilfiker et al.

La cardiomiopatía Periparto es una enfermedad rara que, si bien tiene ya casi un siglo de ser descrita, en la actualidad su manejo terapéutico continua siendo un reto clínico, ya que su etiopatogenia esencial no ha sido esclarecida.

Los estudios actuales basados en modo los animales han permitido parcialmente reducir la aparición de disfunción ventricular.

En este sentido la terapéutica principal esta enfocada a prevenir y/o tratar oportunamente la falla cardíaca secundaria, misma que se trata de manera similar en pacientes con falla ventricular por causas cardiovasculares. Si no se diagnostica oportunamente, esta condición puede tener consecuencias devastadoras o secuelas permanentes. Por esta razón recomendamos en este tipo de pacientes una adecuada orientación en planificación familiar para evitar posibles futuras muertes maternas derivadas de la cardiomiopatía periparto.



HIPERTENSIÓN ARTERIAL DURANTE EL EMBARAZO Y PUERPERIO

Carlos Alberto Peña Pérez

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones hipertensivas son los trastornos médicos de presentación más frecuentes durante el embarazo y la principal causa de morbilidad y mortalidad materna y perinatal a nivel mundial. En los Estados Unidos de Norteamérica (EUA), por ejemplo, de los cuatro millones de nacimientos que se registran anualmente, 240,000 gestaciones se ven complicadas por la presencia de presión arterial elevada. La hipertensión arterial puede conducir a serios problemas maternos y fetales, siendo responsable aproximadamente del 15% de muertes maternas tan solo en los EUA.

CLASIFICACIÓN

Son cuatro las categorías o tipos de trastornos hipertensivos que se pueden presentar durante el embarazo o posterior a éste, los cuales han sido designados por el Programa Nacional de Educación sobre Hipertensión (National High Blood Pressure Education Program) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (American College of Obstetricians and Gynecologists): 1) hipertensión crónica, 2) pre-eclampsia, definida como la hipertensión arterial inducida por el embarazo asociada a proteinuria, 3) pre-eclampsia superpuesta a hipertensión crónica, y 4) la hipertensión arterial gestacional. Todas estas categorías pueden dar lugar a complicaciones maternas y perinatales, siendo el síndrome de pre-eclampsia especialmente cuando se acompaña de hipertensión grave, el que se asocia con el mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA

La hipertensión arterial crónica se define como aquella presión arterial igual o mayor a los 140/90 mmHg, que está presente antes de la concepción o que se desarrolla antes de las 20 semanas de la gestación. Esta condición complica aproximadamente al 3% de las gestaciones. Las tasas más elevadas se observan en mujeres añosas, obesas y afroamericanas. La hipertensión crónica en el embarazo se clasifica como leve o grave, siendo el punto definitorio de grave aquella que se acompaña

con lecturas de presión arterial diastólica igual o mayor de los 110 mmHg.

PREECLAMPSIA – ECLAMPSIA

Este síndrome específico del embarazo se desarrolla en la segunda mitad del embarazo (después de la semana 20) y se caracteriza por el aumento de la presión arterial $>140/90$ mmHg y proteinuria >0.3 g/día en una mujer que estaba normotensa antes de las 20 semanas de gestación (algunos criterios utilizan el índice proteínas/creatinina en una muestra aleatoria de orina >0.3). Este síndrome se produce en el 2% - 3% de los embarazos y en el 5% - 6% de las nulíparas. Una variante grave y peligrosa de la pre-eclampsia es el síndrome de HELLP (Hemólisis, Elevación de Enzimas Hepáticas, Plaquetas Bajas), que ocurre en uno de cada mil embarazos. La pre-eclampsia puede progresar a una fase convulsiva y potencialmente mortal denominada eclampsia en el 3% de los casos. Se establece el diagnóstico de eclampsia cuando las crisis convulsivas no pueden ser atribuidas a otra causa o etiología.

PRE-ECLAMPSIA SUPERPUESTA A HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA

Las mujeres con hipertensión crónica tienen un mayor riesgo para el desarrollo de la pre-eclampsia superpuesta. La incidencia es de aproximadamente 15% al 25% en comparación con el 5% de las gestantes normotensas. El diagnóstico de pre-eclampsia superpuesta se realiza cuando se desarrolla proteinuria de novo en la segunda mitad del embarazo o cuando la hipertensión arterial se acelera en gran medida durante el último trimestre.

En las mujeres con hipertensión arterial y proteinuria antes de las 20 semanas de gestación, la pre-eclampsia superpuesta se podrán diagnosticar: 1) cuando el incremento repentino de hipertensión arterial o proteinuria ocurra después de la segunda mitad del embarazo y después de un periodo inicial de adecuado control antihipertensivo; 2) como parte del síndrome de HELLP (por ejemplo, aparición de trombocitopenia, presencia de anemia hemolítica microangiopática, elevación en los niveles séricos de alanina a aspartato aminotransferasa).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL GESTACIONAL

La hipertensión arterial gestacional se observa en el 6% de los embarazos; se define como la hipertensión arterial de novo después de la segunda mitad de la gestación en ausencia de manifestaciones sistémicas de la pre-eclampsia (particularmente de proteinuria). Algunas de estas mujeres en última instancia, desarrollan signos de pre-eclampsia, por lo que el diagnóstico final sólo puede hacerse después del parto.

Si la hipertensión se resuelve después del parto, estos casos se reclasificarán como “hipertensión arterial transitoria del embarazo”. Algunos casos de hipertensión arterial gestacional son en realidad casos de hipertensión arterial crónica de mujeres expuestas durante la primera mitad del embarazo a los cambios fisiológicos inherentes al mismo (disminución de las resistencias vasculares) y en las cuales el incremento de la presión arterial se presenta en la fase final del embarazo.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA DURANTE EL EMBARAZO

La prevalencia de la hipertensión arterial en mujeres pre-menopáusicas es cercana al 25% en aquella de raza blanca vs 30% en la negra, incrementando esta cifra acorde con la edad. Aproximadamente 2%-5% de los embarazos se complican por hipertensión arterial crónica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Si la hipertensión fue documentada claramente antes de la concepción, el diagnóstico de la hipertensión arterial crónica en el embarazo resulta sencillo. Resulta también el diagnóstico más probable cuando la hipertensión (sin proteinuria) está presente antes de las 20 semanas de gestación. Debido a los cambios fisiológicos impuestos por el embarazo, la presión arterial cae en la fase inicial del mismo. La presión arterial sistólica cambia poco, en tanto que la presión arterial diastólica disminuye alrededor de 10 mmHg durante la semana 13 a 20 de la gestación, con un nadir en la semana 24, incrementando a niveles previos al embarazo durante el tercer trimestre (semana 28 a 40). Esta caída fisiológica puede ser más exagerada

en mujeres con hipertensión crónica generando dificultades diagnósticas cuando estas mujeres son valoradas por vez primera durante el segundo trimestre del embarazo, momento durante el cual se produce una disminución fisiológica esperada de la presión arterial. En estos casos, las mujeres pueden presumirse normotensas y posteriormente ser catalogadas erróneamente como hipertensión gestacional o pre-eclampsia, cuando la presión arterial se incrementa durante el tercer trimestre. En tales casos, el diagnóstico de pre-eclampsia se puede descartar por la ausencia de proteinuria y otras anomalías de laboratorio clásicas de la pre-eclampsia o del síndrome de HELLP.

La hipertensión arterial de bata blanca (presión arterial elevada en el consultorio o entorno médico con presión arterial normal fuera del entorno médico) se produce en el 29% de las mujeres sin el antecedente de hipertensión arterial pre-existente. El monitoreo no invasivo durante 24 horas de la presión arterial puede distinguir la hipertensión arterial de bata blanca de una real en la paciente embarazada. La hipertensión de bata blanca no parece predisponer el desarrollo de pre-eclampsia. Aunque la mayoría de los casos de hipertensión arterial crónica en el embarazo son generados por hipertensión arterial esencial, se deberá considerar a la hipertensión arterial secundaria principalmente en aquellos casos en los cuales la presión arterial es particularmente elevada, se acompaña de hipopotasemia o alteraciones en la función renal. Las mujeres con aldosteronismo primario pueden cursar con presión arterial baja o normal durante el curso del embarazo desarrollando o acentuando de manera significativa un estado de hipertensión arterial e hipopotasemia durante el periodo post-parto.

Otra causa grave de hipertensión arterial secundaria es el asociado a feocromocitoma. Esta entidad es una complicación poco frecuente durante el embarazo, sin embargo, está asociado con una alta morbilidad y mortalidad principalmente si no se sospecha ni diagnóstica. El feocromocitoma deberá ser considerado y descartado en toda mujer embarazada que presente hipertensión arterial grave, y asociada con cefalea, palpitaciones, palidez y diaforesis.

Es importante contar con valores basales de recuento plaquetario, pruebas de funcionamiento hepático, creatinina sérica, albúmina sérica y proteínas urinarias desde la valoración inicial en

toda gestante con hipertensión arterial, ya que con base en la tendencia evolutiva de la presión arterial y los cambios bioquímicos que la acompañen, permitirán categorizar el tipo de hipertensión arterial primaria o superpuesta de que se trate.

La distinción entre la hipertensión arterial crónica y la gestacional en ocasiones no es posible sino hasta el periodo post-parto. En algunos otros casos en los cuales no fue posible documentar el estado de hipertensión arterial crónica antes de la gestación y que se mantienen normotensas durante la gestación retornando a cifras de hipertensión arterial en el post-parto, representan los casos catalogados como "hipertensión post-parto aislada".

RIESGOS MATERNOS

Entre el 15% - 25% de las mujeres gestantes con hipertensión arterial crónica desarrollan pre-eclampsia superpuesta condicionando el mayor incremento en la morbilidad y mortalidad (materna y fetal) de entre todas las categorías de hipertensión en el embarazo.

El riesgo de presentar desprendimiento prematuro de placenta, la cual es una complicación hemorrágica potencialmente fatal, se triplica en las mujeres con hipertensión arterial crónica. Otro riesgo es el desarrollo de hipertensión arterial acelerada con daño a órgano blanco particularmente del sistema nervioso central. De hecho, pese a que los avances en la gestión de la atención de las pacientes principalmente en los países desarrollados han logrado impactar de manera favorable sobre la morbilidad y mortalidad materna en comparación con los países en vías de desarrollo, las muertes maternas asociadas a trastornos hipertensivos del embarazo oscilan entre el 15% al 20%, en su mayoría por hemorragia cerebral intraparenquimatosa.

Las mujeres gestantes y con el antecedente de enfermedad renal pre-existente o enfermedades de la colágena, principalmente lupus eritematoso generalizado, pueden experimentar deterioro irreversible, ya sea de la función renal o multisistémico, independientemente del desarrollo de pre-eclampsia superpuesta.

El riesgo de complicaciones maternas y fetales se acentúa de manera significativa y lineal de acuerdo al grado de deterioro renal crónico (creatinina sérica >1.9 mg/dl) manifestado por in-

cremento en la proteinuria materna y restricción en el crecimiento fetal.

Otro hecho relevante, es un mayor porcentaje de resolución obstétrica quirúrgica (cesárea).

RIESGOS FETALES

La tasa de mortalidad perinatal es más alta en los productos de madres con hipertensión arterial crónica en comparación con las normotensas, incrementando este riesgo en aquellas con pre-eclampsia superpuesta. La hipertensión arterial crónica materna es un factor de riesgo para la restricción del crecimiento intrauterino produciéndose entre el 5% al 13% de estos embarazos. La ocurrencia de pre-eclampsia superpuesta está asociada con parto prematura en el 13% a 54% de estos casos, con muerte fetal en menos del 1%. La incidencia de retardo en el crecimiento intrauterino ante la presencia de pre-eclampsia superpuesta es del 35% y del 10.5% en la hipertensión arterial crónica no complicada.

PRINCIPIOS GENERALES DE MANEJO PRECONCEPCIÓN

Los cuidados relacionados a las mujeres embarazadas con hipertensión arterial crónica deben comenzar con una evaluación previa, a la concepción, a fin de, descartar causas secundarias de hipertensión arterial. El escrutinio de las pacientes con hipertensión arterial por más de cinco años debe extenderse, a fin de determinar la extensión y grado de afectación a órganos blancos. Los medicamentos con efectos fetales perjudiciales, tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II y los antagonistas de los receptores de la angiotensina, deben ser reemplazados antes del embarazo.

La pre-concepción es el momento más propicio para discutir los riesgos inherentes de la hipertensión arterial crónica durante el embarazo, teniendo en cuenta la alta probabilidad de un resultado favorable, sobre todo si la presión arterial cursa con adecuado control y la enfermedad es de reciente aparición, no obstante, con el riesgo de pre-eclampsia superpuesta y complicaciones fetales. El cumplimiento y mantenimiento de la "cita médica" es esencial, ya que las valoraciones frecuentes incrementan la probabilidad de detectar

la pre-eclampsia superpuesta y otras complicaciones antes de que adquieran un matiz fatal o catastrófico.

MANEJO NO FARMACOLÓGICO

El enfoque terapéutico no farmacológico en la paciente gravida queda fuera de contexto a las guías aceptadas para las personas hipertensas no embarazadas. A las pacientes no se les recomienda realizar ejercicio o actividades físicas vigorosas a fin de no comprometer el flujo sanguíneo utero-placentario. En este sentido, cabe hacer mención, que las mujeres que laboran fuera del hogar, cursan con cifras de presión arterial más elevadas y mayor riesgo para desarrollar pre-eclampsia. Por lo tanto, el reducir el número de horas laborales, incrementar las horas de descanso o reposo, al menos en teoría, mejora el flujo sanguíneo de la unidad utero-placentaria y mejora las cifras de presión arterial.

La pérdida excesiva de peso no es recomendable durante el embarazo, inclusive en las mujeres obesas. La restricción extrema en el consumo de sal tampoco resulta una medida recomendable, ya que el impacto sobre la expansión del volumen plasmático es variable, no permitiendo mantener los cambios fisiológicos propios del embarazo. La suplementación de calcio por arriba de la recomendación del consumo diario no ha demostrado reducir la incidencia de pre-eclampsia superpuesta, aunque la evidencia orienta a que, principalmente en los países en desarrollo y en mujeres con baja ingesta de calcio en la dieta, la suplementación con calcio puede reducir la severidad de las complicaciones y de la pérdida fetal.

MANEJO FARMACOLÓGICO

En las mujeres adultas no embarazadas, el adecuado control de la presión arterial a mediano-largo plazo disminuye la incidencia de complicaciones cardiovasculares y la mortalidad.

En la mujer gestante y a lo largo del embarazo, resulta poco probable que la hipertensión arterial de grado leve a moderado

y sin tratamiento farmacológico de por medio, conduzca a desenlaces maternos a mediano-largo plazo desfavorables, en este sentido, la administración de fármacos antihipertensivos se emplean con la intención de proteger a la futura madre de complicaciones cardio-cerebro-vasculares asociadas con la hipertensión grave o acelerada.

El aspecto relevante a destacar en la mujer grávida con hipertensión crónica es la prevención de la pre-eclampsia. Existe poca evidencia científica a favor de que la terapia farmacológica antihipertensiva en la fase temprana del embarazo y en el caso de la hipertensión de grado leve a moderada reduzca la incidencia de pre-eclampsia superpuesta.

Dado que, la mayoría de las mujeres con hipertensión arterial crónica durante el embarazo cursan con elevación modesta de la presión arterial, el manejo a menudo puede ser sólo con medidas no farmacológicas. A la fecha, no existe algún ensayo clínico a gran escala que haya abordado y definido el nivel de presión arterial más conveniente para la implementación de terapia farmacológica antihipertensiva.

Algunas de las guías de práctica clínica existentes, como la de Canadá, Australia y EUA, establecen distintos umbrales de presión arterial para el inicio de la terapia farmacológica antihipertensiva a decir 140/90 mmHg, 160/90 mmHg y 160/105 mmHg respectivamente. Por su parte, el Grupo de Trabajo del Programa de Educación sobre Hipertensión Arterial Alta (National High Blood Pressure Education Program Working Group) genera las siguientes recomendaciones respecto al manejo farmacológico antihipertensivo: cuando la presión arterial materna alcanza niveles de 150 a 160 mmHg en la presión arterial sistólica o diastólica iguales o mayores a los 100 mmHg, es momento de considerar el inicio de dicha intervención. Por consenso general se recomienda que en toda mujer embarazada con evidencia de afectación a órgano blanco (por ejemplo, a nivel cardiaco, cerebral, renal u oftalmológico) el tratamiento farmacológico deberá ser tan agresivo como en la mujer no embarazada hasta lograr un nivel de presión arterial de al menos 140/80 mmHg. El tratamiento farmacológico antihipertensivo por vía oral deberá ser prescrito a dosis estándar durante el embarazo. **(Tabla 1 y Tabla 2).**

Tabla 1. Fármacos para el manejo de la Hipertensión Arterial Crónica durante el embarazo

MEDICAMENTO (Riesgo FDA=)	DOSIS	COMENTARIOS
Agente de Elección		
Metildopa (B)	0.5-3 g/día dividido en 2-3 dosis	Droga de elección de acuerdo al Grupo de Trabajo de la NHBP; seguro posterior al 1er trimestre.
Segunda Línea		
Labetalol (C)	200-1200 mg/día dividido en 2-3 dosis	Puede ser asociado con restricción en el crecimiento fetal, bradicardia neonatal
Nifedipino (C)	30-90 mg/día (presentación de liberación prolongada)	Puede inhibir el trabajo de parto y potenciar interacción sinérgica con el sulfato de magnesio
Hidralazina (C)	50-300 mg/día dividida en 2-4 dosis	Pocos efectos adversos documentados, útil solo en combinación con agentes simpaticolíticos. Puede generar trombocitopenia neonatal
Beta-bloqueadores (C)	Dependerá del agente seleccionado	Pueden generar bradicardia fetal, disminución del flujo sanguíneo utero-placentario. Pueden reducir la capacidad de respuesta fetal a la hipoxia por estrés; riesgo de restricción en el crecimiento durante el primer y segundo trimestre (principalmente con atenolol)
Hidroclorotiazida (C)	25 mg/día	Puede condicionar depleción de volumen plasmático materno así como alteraciones electrolíticas. Puede ser de utilidad en combinación con metildopa y vasodilatadores para mitigar la retención de líquidos compensatoria

Tabla 2. Fármacos para el manejo de la Hipertensión Arterial Crónica durante el embarazo

MEDICAMENTO (Riesgo FDA=)	DOSIS	COMENTARIOS
Contraindicados		
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II y antagonistas de los receptores ATI (D)		Anormalidades fetales en el primer trimestre, en el segundo y tercer trimestre asociado con oligohidramnios, restricciones en el crecimiento fetal, falla renal anúrica neonatal
Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina II y antagonistas de los receptores ATI (D)		Anormalidades fetales en el primer trimestre; en el segundo y tercer trimestre asociado con oligohidramnios, restricciones en el crecimiento fetal, falla renal anúrica neonatal
Agente Preferido		
Labetalol (C)	20 mg IV, seguido de 20-80 mg IV cada 20-30 minutos con un máximo de 300 mg, o, infusión IV continua a 1-2 mg/minuto	Menor riesgo de taquicardia o arritmias que con otros vasodilatadores
Hidralazina (C)	5 mg IV o IM, seguido de 5-10 mg cada 20-40 minutos, o, infusión IV continua a 0.5-10 mg/hora	Experiencia suficiente que avala su seguridad y eficacia terapéutica
Nifedipino (C)	10-30 mg por vía oral	Puede interferir con el trabajo de parto, puede potenciar el efecto del sulfato de magnesio
Relativamente contraindicado		
Nitroprusiato de sodio (C)	Infusión IV continua a 0.5-10 mcg/kg/min	Posible toxicidad con cianuro; agente de último recurso terapéutico

Adaptado de: Podymow T, August P. Hypertension in Pregnancy. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2007 ; 14 : 178-190. Ningún fármaco ha probado ser completamente seguro durante el primer trimestre del embarazo. Indicado para la elevación aguda de la presión arterial diastólica, 105 mmHg, con el objetivo de una reducción gradual a cifras de 90-100 mmHg, Clasificación de la US Food and Drug Administration

ASESORÍA POST-PARTO Y SEGUIMIENTO

Con relativa frecuencia la hipertensión persiste después del parto en aquellas mujeres con hipertensión pre-natal o pre-eclampsia, además de que el comportamiento de la presión arterial es lábil en los días posteriores al parto. Esta labilidad se justifica en gran medida a la redistribución de los líquidos (del espacio intersticial al intravascular) impuesta por los cambios fisiológicos del puerperio, por lo que la adhesión de un diurético a dosis bajas puede potenciar y favorecer el efecto antihipertensivo de otros fármacos. En aquellas mujeres con hipertensión crónica e ingesta de fármacos previo al embarazo, se podrá considerar el reinicio de dichos fármacos en el postparto inmediato, ajustando dosis con base en su requerimiento. Si la presión arterial era normal antes de la gestación, lo esperado es que la presión arterial retorne a valores normales en un rango de 2 a 8 semanas posteriores al parto. La hipertensión arterial post-parto que persiste más allá de las 12 semanas

puede representar dos escenarios: 1) una hipertensión crónica no diagnosticada previamente, o 2) una hipertensión secundaria la cual deberá ser evaluada, darle seguimiento y tratamiento según sea el caso.

El seguimiento médico postparto deberá implementarse en toda aquella mujer que haya desarrollado pre-eclampsia temprana (antes de la semana 34 de gestación), antecedente de pre-eclampsia grave o recurrente o proteinuria persistente. En estos casos, además deberán de considerarse algunos otros diagnósticos diferenciales tales como enfermedad renal, hipertensión secundaria y trombofilias.

El asesoramiento para futuros embarazos requiere de la evaluación de múltiples factores a mencionar algunos, prevalencia e incidencia de pre-eclampsia local, raza, comorbilidades asociadas, etc. Las mujeres que han sufrido de pre-eclampsia tienen mayor riesgo de desarrollar hipertensión en embarazos futuros. Las pacientes que desarrollaron HELLP tienen mayor riesgo de complicaciones obstétricas

posteriores con recurrencia de pre-eclampsia en un 55%, y HELLP en un 6%. Las enfermedades hipertensivas en el embarazo se han asociado con el riesgo para desarrollar hipertensión arterial y accidente cerebrovascular en el futuro. En un estudio, la hipertensión gestacional se asoció con un riesgo relativo (RR) de 3.72 para hipertensión subsecuente y pre-eclampsia, un RR de 3.98 para hipertensión subsecuente y 3.59 para accidente cerebrovascular.

LACTANCIA Y FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

En general, los medicamentos que se unen a las proteínas plasmáticas no se transfieren a la leche materna.

Los fármacos liposolubles pueden alcanzar concentraciones más elevadas en comparación a los hidrosolubles. Medicamentos como la metildopa, labetalol, captopril y nifedipino se consideran seguros durante la lactancia. El atenolol y metoprolol pueden alcanzar concentraciones elevadas en la leche materna, por lo que no se recomiendan durante la lactancia.

Finalmente, aunque la concentración de los diuréticos en la leche materna es baja, estos agentes pueden reducir la producción de leche debido a la contracción de volumen plasmático pudiendo interferir en la capacidad de amamantar con éxito.



ECLAMPSIA

Jesús Carlos Briones Garduño
Enrique Gómez Bravo Topete
Carlos Gabriel Briones Vega

SÍNTESIS

La eclampsia es una forma extremadamente grave de preeclampsia, constituye una de las entidades patológicas de los cuadros hipertensivos del embarazo, por lo que se hace difícil comprender lo que es la eclampsia, sin estudiar previamente la preeclampsia, no esta estrictamente relacionada con la gravedad del cuadro de preeclampsia, ya que pueden aparecer abruptamente las convulsiones incluso existiendo pocos signos de preeclampsia.

EL tratamiento de las complicaciones neurológicas de la preeclampsia, en especial la eclampsia, se base en 5 pilares fundamentales tales como lo son el uso de anticonvulsivantes, control de la presión arterial, uso adecuado de fluidos y la escogencia de la vía y momento adecuado de la atención del parto. Y la realización de estudios complementarios que permitan de forma temprana, descartar otras complicaciones.

INTRODUCCIÓN

La eclampsia se define como la ocurrencia de una o más convulsiones en asociación con el síndrome de la preeclampsia. La preeclampsia es un trastorno multisistémico que suele asociarse con proteinuria en el embarazo y la presión arterial elevada.

La eclampsia es una forma extremadamente grave de preeclampsia, por lo que se constituye en una de las entidades patológicas de los cuadros hipertensivos del embarazo, por lo que se hace difícil comprender lo que es la eclampsia, sin estudiar previamente la preeclampsia, no estar estrictamente relacionada con la gravedad del cuadro de preeclampsia, ya que pueden aparecer abruptamente las convulsiones incluso existiendo pocos signos de preeclampsia.

La eclampsia se observa en el 0,2-0,5% de todos los nacimientos y puede complicar hasta el 1,5% de los embarazos gemelares. Ocurren en alrededor de 2-3% de los pacientes con preeclampsia y pueden ser la característica que permite el diagnóstico de esta entidad. La eclampsia se produce anteparto en 46,3% de los casos, intraparto en un 16,4% y posparto en un 37,3%.

DEFINICIÓN

Eclampsia es la aparición de convulsiones tónico-clónicas durante el embarazo y el puerperio que no puede ser explicado por otra causa, como la epilepsia, la razón más común para las crisis convulsivas en mujeres embarazadas. Signos y síntomas premonitorios incluyendo dolor de cabeza, cambios visuales, hipertensión arterial, malestar epigástrico y proteinuria, están presentes en hasta cuatro quintas partes de los pacientes, posteriormente eclámpticas, aunque la mayoría de los pacientes con estas características no caben.

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo preciso responsable de la crisis convulsiva no está claro, pero se proponen múltiples teorías entre ellas se incluye el vasoespasmo cerebral, edema, y la posibilidad de que la elevación de la presión arterial media produce alteración en la autorregulación cerebral y la barrera hemato-encefálica. El edema cerebral en la eclampsia involucra predominante lóbulo posterior y parieto-occipital y es similar a la imagen descrita en el síndrome de encefalopatía posterior reversible. Este hallazgo en la resonancia magnética se ha observado con mejor correlación con los marcadores de disfunción endotelial, lactato deshidrogenasa, morfología de glóbulos rojos y niveles de creatinina que con la hipertensión arterial. De igual forma este síndrome de encefalopatía posterior reversible se ha presentado en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica, también se ha encontrado para ser independiente del nivel de la hipertensión en algunos casos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La eclampsia constituye un severo trastorno multisistémico causado por intensa vasoconstricción e hipertensión, al que se puede agregar coagulación de pequeños vasos. Los hallazgos postmortem en pacientes que han fallecido después de presentar una eclampsia demuestran alteraciones severas a nivel de parénquima renal, cerebral y hepático, siendo las más importantes el edema y la hemorragia cerebral.

El edema cerebral que se identifica por tomografía computarizada se acompaña de mayor presión de líquido cefalorraquídeo y papiledema. Las lesiones hemorrágicas menos intensas pueden aparecer en la corteza con forma de petequias en surcos y microinfartos alrededor de capilares, precapilares y arteriolas.

Las hemorragias profundas en tallo encefálico, ganglios basales y corona radiada pueden ocurrir junto con grandes hemorragias en la corteza o como datos aislados; o lo común no hay ataque al cerebelo.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

La evolución clínica materna dependerá de varios factores, los más importantes son la instauración del tratamiento, la respuesta clínica a éste, el momento y forma de finalización del embarazo. La progresión clínica del cuadro puede producir complicaciones con graves repercusiones maternas y fetales; como la necrosis corticorrenal, y el desprendimiento placentario, el cual es responsable del mayor número de muertes fetales, del desarrollo de coagulopatía de consumo y el shock hipovolémico.

La morbilidad materna asociada a la eclampsia se presenta por la broncoaspiración, el edema agudo de pulmón, y la actividad convulsiva recurrente. Generalmente se considera que el 5%-8% de las mujeres eclámpticas desarrollarán secuelas neurológicas, que incluyen, hemiparesia, afasia, ceguera cortical, psicosis, y coma con estado vegetativo persistente.

Las tasas de morbimortalidad perinatal secundarias a eclampsia, son en gran parte debidas a la edad gestacional y la condición materna; los riesgos primarios del feto son: la hipoxia por insuficiencia placentaria y secundaria a las convulsiones maternas, el desprendimiento placentario, y las complicaciones de la prematuridad debidas a la interrupción en edades gestacionales precoces. La eclampsia produce el 22 % de las muertes perinatales.

DIAGNÓSTICO

La tomografía computarizada de raneo ha indicado diversos procesos patológicos en 29 a 75% de las eclámpticas. Estudios individuales en una serie

de menor magnitud han señalado edema cerebral y diversos tipos de hemorragias como la del tallo encefálico, la subaracnoidea, la subependimaria y la intracerebral e infartos.

En otros estudios no se han identificado anomalías en la tomografía computarizada.

Las imágenes de resonancia magnética han demostrado hipodensidades laterales reversibles en los ganglios basales, edema cerebral focal e isquemia en zonas limítrofes. La angiografía ha señalado obstrucción reversible de arterias cerebrales, que en opinión de los expertos se debe a hiperplasia de la íntima, así como vaso espasmo reversible.

Los trazos electroencefálicos en casi todas las eclámpticas son anormales, los datos incluyen lentificación focal y difusa y actividad epileptiforme focal y generalizada.

Proyección de imagen cerebral (resonancia magnética o tomografía computada) no está indicado en casos de preeclampsia no complicada, aunque es imprescindible para excluir la hemorragia y otras anomalías cerebrales en mujeres con déficits neurológicos focales o coma prolongado.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las complicaciones neurológicas de la preeclampsia, se base en 5 pilares fundamentales tales como lo son:

1. El uso de anticonvulsivantes
2. Control de la presión arterial
3. Uso adecuado de fluidos
4. La escogencia de la vía
5. Momento adecuado de la atención del parto, así como descartar otras complicaciones.

1. Anticonvulsivantes:

El objetivo de la terapia anticonvulsiva es para detener cualquier convulsión que está presente y tratar y prevenir cualquier recurrencia de convulsiones. Si el paciente tiene convulsiones, una dosis intravenosa de 5 mg de diazepam en bolos, repetidos según sea necesario, hasta un máximo de 20 mg pueden utilizarse para detener la convulsión. Debe asegurarse la vía aérea y el paciente debe ser colocado en la posición de recuperación y recibir oxígeno facial.

El sulfato de magnesio muestran una reducción en la mortalidad materno-fetal, necesidad de

asistencia respiratoria y admisión a unidades de cuidados intensivos. Además de evidenciarse una reducción significativa en la recurrencia de convulsiones, por lo que su uso en paciente con eclampsia.

2. Uso de antihipertensivos:

Tienen como objetivo principal bajar la presión arterial, reducir al mínimo los riesgos para la madre de eventos tales como hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y la abrupción placentaria.

Existen múltiples opciones terapéuticas entre las que tenemos el labetalol, hidralazina, nifedipina, sin embargo, sin importar el tratamiento utilizado, se debe inducir una suave caída sostenida en la presión arterial, más que una caída aguda, que es peligrosa para la madre y el feto. El umbral para el tratamiento es generalmente una sostenida presión arterial diastólica de 110 mmHg o superior o una presión arterial media superior a 125 mmHg. El objetivo del tratamiento es bajar la presión arterial 10 mmHg sistólica y diastólica de pre-tratamiento niveles gradualmente y mantener la presión arterial media por debajo de 125 mmHg (pero no menos de 105 mmHg) y la presión diastólica por debajo de 105 mmHg (pero no menos de 90 mmHg).

3. Manejo de fluidos:

Es importante mencionar que una de las principales causas de muerte materna en insuficiencia cardiorrespiratoria. Las mujeres, aunque hipovolémicas, cursan con sobrecarga de volumen corporal. Con el fin de reducir las posibilidades de complicaciones iatrogénicas, especialmente edema pulmonar, insuficiencia ventricular y síndrome de dificultad respiratoria adulto, debe controlarse la entrada y salida de líquidos estrechamente. Para aumentar la presión osmótica del plasma, las soluciones coloidales se utilizan a menudo. Sin embargo, no hay ninguna evidencia que sugiera que esto mejora el resultado y los cristaloides, por lo tanto, proporcionan el pilar de la terapia hídrica.

4. En pacientes con convulsiones eclámpticas:

Estas generalmente son una manifestación de un desorden multisistémico. Por tanto, deben realizarse paraclínicos para descartar otras complicaciones asociadas como, síndrome

HELLP (3%), coagulación intravascular diseminada (3%), insuficiencia renal (4%) y síndrome respiratorio del adulto (3%).

5. Resolución obstétrica:

Es el tratamiento definitivo de la eclampsia. Si el paciente ya está en trabajo de parto o si el trabajo puede ser fácilmente inducido, parto vaginal puede ser Gold-standard. Sin embargo, es inapropiada la resolución obstétrica en una madre inestable, incluso en presencia de sufrimiento fetal. Una vez que se controlan las convulsiones, se estabiliza la presión arterial y se corrija la hipoxia, la resolución puede ser pensada. Cesárea, en lugar de trabajo o de inducción, es mucho más seguro en un paciente remoto del término con un cuello uterino desfavorable.

DISCUSIÓN

Múltiples estudios realizados en la actualidad han permitido confirmar la presencia de Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en casi el 100% de pacientes con eclampsia. En un trabajo publicado por la Universidad de Misisipi concluye en primer lugar, que el uso de técnicas de neuroimagen, avanzadas tales como la resonancia magnética o tomografía computarizada indican la presencia de PRES en todos los pacientes con preeclampsia. En segundo lugar, aunque el dolor de cabeza (87%), disturbio visual (34%), hipertensión sistólica severa (47%), eran síntomas comunes de presagio de eclampsia y PRES, ellos no eran universales. En tercer lugar, PRES fue identificada a menudo en varias áreas del cerebro, no sólo la región occipital, consistente con los resultados previos.

Toda esta nueva evidencia, apoya la hipótesis de que PRES es la lesión primaria del sistema nervioso central en pacientes con preeclampsia. En los pacientes con PRES hay una pérdida de capacidad o mayor permeabilidad de la barrera hemato-encefálica con el consiguiente edema vasogénico, alrededor de las arterias cerebrales y arteriolas. Además, PRES ha sido demostrada en una paciente con preeclampsia severa sin convulsiones, se ha demostrado que precede a las convulsiones. Estos resultados son sugestivos de PRES como un antecedente para las convulsiones, no una consecuencia de una convulsión eclámpica.

Por su parte la hemorragia intracranial aumenta la incidencia de accidentes cerebrovasculares, tanto isquémico como hemorrágicos en mujeres que cursan con preeclampsia o eclampsia, y un 36% de los accidentes cerebrovasculares que ocurren durante el embarazo ocurren en mujeres con el diagnóstico concomitante de preeclampsia. Los accidentes cerebrovasculares en mujeres con preeclampsia más probable son hemorrágicos, con un 89% y son a menudo (pero no siempre) asociados con eclampsia. Además de los déficits neurológicos permanentes, estos episodios conllevan un riesgo significativo de mortalidad, representando el 47% de las muertes por preeclampsia. Como en la preeclampsia, los procesos patogénicos que conducen a accidentes cerebrovasculares, en la preeclampsia no se entienden por completo, pero están probablemente asociados con la disfunción endotelial y alteración de la autorregulación cerebral.

Estos nuevos estudios que apoyan la presencia del PRES, presente en un alto número de pacientes con preeclampsia, como cambios que preceden una complicación eclámpica y con ella otras complicaciones neurológicas como las hemorragias, y accidentes cerebro vasculares que afectan de forma directa la morbimortalidad en pacientes con preeclampsia el uso de esteroides sistémicos cobra más valor.

La dexametasona intravenosa es ampliamente utilizada para el tratamiento del edema cerebral, especialmente en pacientes con tumores intracraniales debido a su larga vida biológica, actividad mineralocorticoide baja y su efecto bien descrito en minimizar el edema vasogénico peritumoral.

Además de estos datos clínicos, estudios en animales de experimentación han demostrado que la administración de dexametasona intravenosa conduce a una reducción del edema cerebral, por lo tanto, se están acumulando pruebas que sugieren un posible papel de los glucocorticoides potentes junto con el sulfato de magnesio y control adecuado de la presión arterial en pacientes embarazadas con preeclampsia/PRES. Esto es apoyado por nuestros resultados de recientes trabajos donde evidencia una rápida normalización de la función del sistema nervioso central después de preeclampsia, usando dexametasona IV, ya sea para el síndrome de HELLP o betametasona intramuscular para mejorar la maduración pulmonar fetal.



HIPERTENSIÓN PULMONAR Y EMBARAZO

Ángel Augusto Pérez Calatayud
Jesús Carlos Briones Garduño

INTRODUCCIÓN

Los efectos del embarazo en la función del Ventrículo Derecho (VD) no ha sido efecto de estudio, y en la era de la medicina visual aun desconocemos su efecto en la evolución o la adaptación del mismo a los cambios fisiológicos del embarazo. La evaluación del VD por ecocardiografía se realiza de manera cualitativa, debido a la dificultad de estimar el volumen y su función por su inusual forma. Aunque la función del VD tiene un rol importante para una mejor función cardiaca global, no existe estudio alguno de los efectos de este en la función cuantitativa de su función, ya que la mayoría de los estudios realizados a la fecha se basan en la función del ventrículo izquierdo en patologías del embarazo.

La función del VD puede ser estudiada por ecocardiografía utilizando diferentes parámetros que incluyen: el índice de trabajo miocárdico del VD (RV MPI), la excursión del plano sistólico del anillo tricúspide (TAPSE), la velocidad sistólica anular lateral tricúspide derivada del Doppler tisular (Tris S), la aceleración miocárdica durante la contracción isovolumétrica (RV IVA), el cambio de área fraccional del VD (RV FAC) la fracción de eyección tridimensional (3D RVEF) y el estrés y strain longitudinal. Sin embargo, enfermedades que afectan directamente las función del VD y su efecto durante el embarazo cuentan con un gran número de estudios. Estas enfermedades han sido descritas en otros capítulos, como son las cardiopatías congénitas, hipertensión pulmonar, tromboembolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio, por lo que este capítulo está dedicado al efecto de estas enfermedades sobre el VD y su manejo durante el embarazo.

IMAGEN EN EL ESTUDIO DEL VENTRÍCULO DERECHO DURANTE EL EMBARAZO NORMOEVOLUTIVO

El estudio de Ducas en donde evaluó la función cardiaca por Ecocardiografía Trans-Torácica (ETT) y Resonancia Magnética Cardiaca (RMC) es de los pocos estudios que dan una visión sobre los cambios que sufre el VD durante el embarazo.

GEOMETRÍA DEL VD Y FUNCIÓN SISTÓLICA

El diámetro diastólico del VD aumenta de manera significativa en el tercer trimestre, en comparación de las mujeres no embarazadas, en la evaluación ecocardiográfica y por resonancia magnética presenta un diámetro de 325 mm a 393 mm.

La masa del VD analizada por resonancia magnética presenta un aumento de la media de 515 gramos basal y presenta un aumento gradual de 715 gramos en el tercer trimestre.

Mientras que el volumen del VD presenta un incremento de 934 ml a 1154 ml. No existe evidencia de cambios en la función sistólica del VD medidos por estos dos métodos.

DIMENSIÓN Y MASA DEL VENTRÍCULO DERECHO

A pesar de que la dilatación del ventrículo derecho es un cambio fisiológico aceptado durante el embarazo, la poca visualización de esta cámara en ETT y la falta de parámetros estandarizados, han llevado a la pasividad de datos al examinar el remodelamiento del VD durante el embarazo. Mientras que la evaluación por ETT es difícil por la compleja geometría del VD, la RMC, sirve como gold standard para la evaluación no invasiva de esta cámara, debido a su alta resolución espacial y su poca variabilidad inter e intraobservador.

ENFERMEDADES QUE AFECTAN AL VD EN EL EMBARAZO

Hipertensión pulmonar y embarazo:

Durante el embarazo se presentan una serie de cambios fisiológicos que **impactan en las** ramificaciones hemodinámicas de la Hipertensión Pulmonar (HP) (**Figura 1**). Considerando que los cambios más significativos en el sistema cardiovascular es el aumento del

volumen sanguíneo, que puede aumentar en un embarazo sano, 50% por encima del nivel de una mujer no embarazada, presentando un pico entre la semana 20 y 32 de gestación. Además se presenta un aumento del volumen latido y de la frecuencia cardiaca con aumento también del gasto cardiaco. En condiciones normales, existe una disminución de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) para compensar estos cambios, sin embargo, en presencia de HP, esta compensación no se lleva a cabo.

El VD presenta un aumento de la postcarga por el aumento de las RVP y no es capaz de acomodar el aumento del gasto cardiaco presentando sobrecarga de volumen. Esto puede llevar a la presencia de falla ventricular derecha o a muerte súbita por arritmias.

Durante el parto, el dolor se asocia a la estimulación del sistema nervioso simpático y un aumento de la frecuencia cardiaca, presión arterial y consumo miocárdico de oxígeno, puede llevar a respuestas vágales, que puede ocasionar hipotensión y muerte súbita.

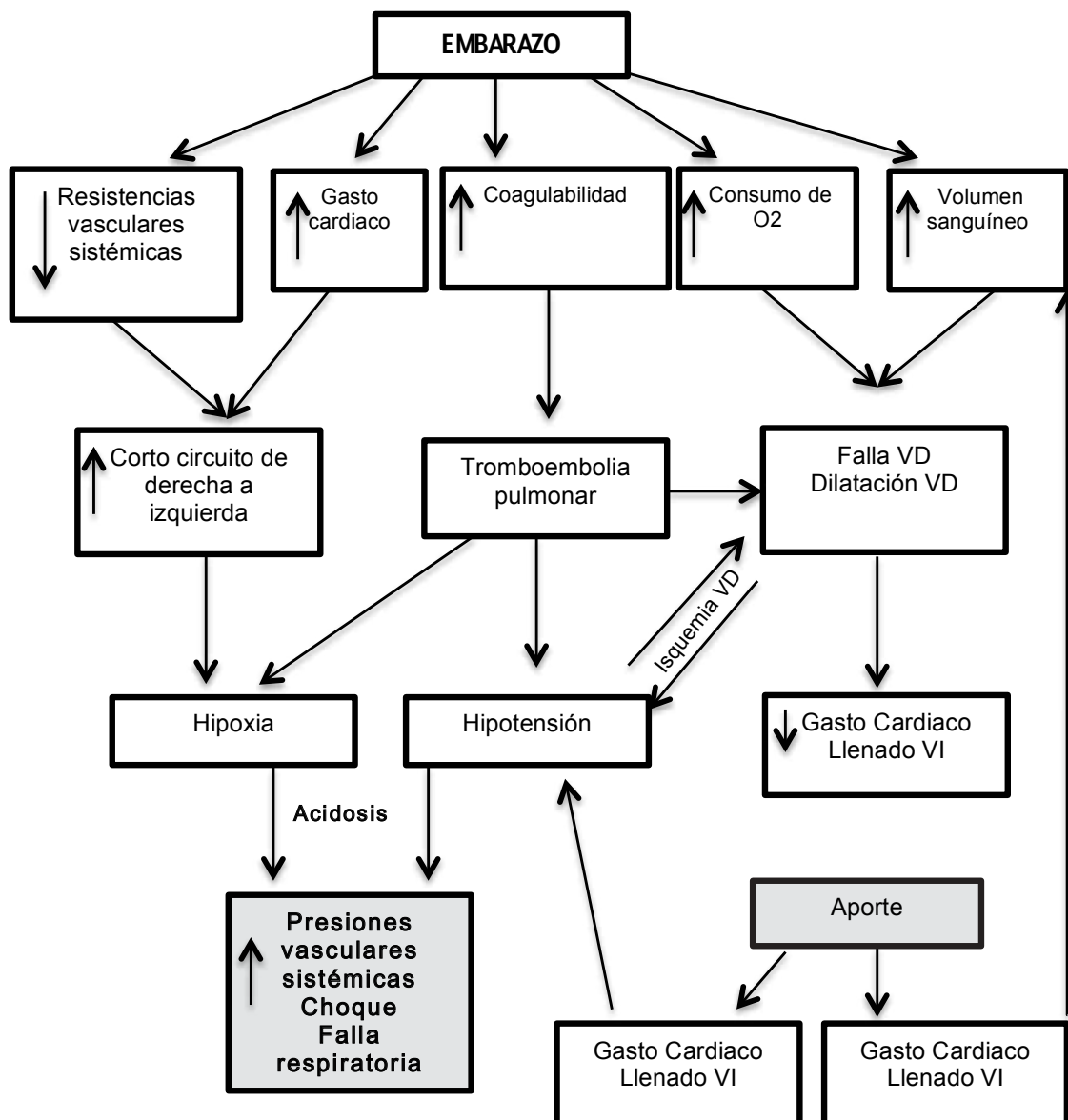
Las maniobras de Valsalva también aumentan la presión arterial y el consumo miocárdico de oxígeno.

A esto se agrega que cada contracción uterina, un aproximado de 500 ml de sangre son desviados del útero a la circulación materna, aumentando aun más el gasto cardiaco y la presión arterial.

En el periodo postparto, existe una auto-transfusión significativa de la circulación uterina con un aumento del retorno venoso hacia la vena cava, ya liberada de la obstrucción uterina, con un cambio de líquidos dentro del espacio intravascular, lo que lleva a una mayor sobrecarga del VD. Cabe agregar que el embarazo esta asociado a un estado hipercoagulable, resultado de un aumento de los niveles plasmáticos de fibrina, la reducción de la actividad fibrinolítica, aumento de la actividad procoagulante y una resistencia aumentada a la proteína C activada, niveles bajos de proteína S y aumento de la actividad de factores de coagulación.

La enfermedad tromboembólica es poco tolerada en estas pacientes que ya tienen compromiso de la función del VD. Estas adaptaciones fisiológicas nos ayudan a explicar la alta mortalidad que se ha asociado a la hipertensión pulmonar durante el embarazo.

Figura 1. La respuesta Fisiológica del embarazo a la Hipertensión pulmonar



Diagnóstico y seguimiento:

La disponibilidad de la ecocardiografía transtorácica (ETT) ha llevado al uso de esta herramienta diagnóstica en la HP.

Existe una buena correlación con las presiones el corazón derecho medidas por cateterismo, con la ventaja de ser un método no invasivo, sin embargo, existen factores que pueden llevar a un estimado erróneo. Estos factores son: la enfermedad pulmonar avanzada, contracciones ventriculares prematuras, un estimado inadecuado de la presión del atrio derecho (AD) en la ecuación

de Bernoulli modificada, pueden llevar a malas interpretaciones y a un diagnóstico erróneo.

Siempre debemos considerar la estimación de la presión a niveles con el diámetro de vena cava inferior (VCI) en el embarazo puede ser difícil por la poca visualización de la VCI, o la presencia de un jet tricúspide falso por la baja viscosidad sanguínea causada por la anemia fisiológica del embarazo o al aumento del flujo sanguíneo. Otros hallazgos ecocardiográficos que se deben interpretar con precaución son los cambios fisiológicos de las cámaras cardiacas durante el embarazo. Aun cuando la HP se confirma

en cateterismo de corazón derecho (CCD), es importante mencionar que la HP no necesariamente es Hipertensión Pulmonar Arterial (PAH), y en estos casos la evaluación de la presión de oclusión de la arteria pulmonar (AP) y la presión del ventrículo derecho (PVD) debe realizarse en cada CCD. Dada la gravedad del diagnóstico de HAP durante el embarazo y las ramificaciones de este con respecto a continuar o no la gravidez, el diagnóstico de PAH de ser confirmado por CCD antes de realizar cualquier recomendación.

Pronóstico y mortalidad:

La mortalidad de la HP es del 60% en los primeros reportes y tan baja como 25% en los más recientes. Estas discrepancias reflejan los métodos de recolección de datos y el diseño de los estudios, así mismo se reflejan también los avances en los cuidados de las pacientes con HP en años recientes. El reporte más reciente tuvo como objetivo el determinar el progreso en el manejo de las pacientes embarazadas con HP utilizando nuevas terapias, y se encontró una mortalidad del 17 al 33%, esto de acuerdo a la causa que llevo a HP (aguda, cardiopatía congénita, idiopática).

Hipertensión Pulmonar aguda durante el embarazo:

La presencia de HP asintomática o no diagnosticada se puede manifestar en el embarazo. Sin embargo existen causas directamente relacionadas con el embarazo capaces de causar HP aguda. En la presencia de disnea severa, síncope o dolor precordial durante el embarazo se debe iniciar un protocolo de estudio para descartar la causa. El diagnóstico de tromboembolia pulmonar debe ser sospechado en estos pacientes, si se excluye, se debe realizar un ETT en búsqueda de enfermedad cardiaca incluyendo HP. En caso de HP diagnosticada por ETT debemos realizar CCD por las limitaciones antes mencionadas. Con los protocolos actuales de diagnóstico ultrasonográfico de disnea las causas primarias de HP aguda pueden ser evaluadas a la cabecera del enfermo con protocolos ultrasonográficos como son el RUSH (Rapid Ultrasound in Shock), el ultrasonido pulmonar pueden aportar datos para el diagnóstico. Los protocolos de actuación de la paciente embarazada con disnea se deben realizar conforme a la evaluación de una paciente no embarazada seguidos de los estudios de gabinete necesarios para el diagnóstico. Sin embargo, existen causas directamente

relacionadas al embarazo que deben ser consideradas.

ESTENOSIS MITRAL

La estenosis mitral es una de las valvulopatías más comunes en el embarazo. De manera habitual la estenosis mitral puede ser asintomática o bien tolerada en mujeres jóvenes no embarazadas.

En presencia HP esta puede llevar a Dilatación de cavidades, arritmias por sobredistensión atrial como es la fibrilación auricular, edema pulmonar flash e incluso a falla renal aguda por los mecanismo ya conocidos. El tratamiento a base de diuréticos y betabloqueantes en los casos de estenosis mitral leve (NYHA I y II) presentan evolución favorable, en el caso de pacientes más sintomáticas (NYHA III o IV) la valvulotomía con balón percutánea es el procedimiento de elección, los estudios de no inferioridad demuestran que es tan efectiva como la comisurotomía valvular mitral en el embarazo y el seguimiento a largo plazo ha demostrado la buena evolución fetal así como mejoría sintomática de la madre.

SÍNDROME DE EMBOLISMO TUMORAL

Una de las causas de HP asociada a diferentes tipos de malignidad, pero está más relacionado a los tumores de células germinales. El coriocarcinoma es un tumor maligno de tejido trofoblástico que ocurre posterior a un aborto espontáneo o menos frecuente a un embarazo normo-evolutivo. Se ha descrito que en presencia de coriocarcinoma pueda existir HP aguda. Debido a que el coriocarcinoma responde a quimioterapia, por lo que el síndrome de embolismo tumoral y la HP secundaria pueden ser curados con ésta.

Esta entidad debe ser sospechada en mujeres en edad reproductiva con HP aguda.

EMBOLISMO DE LIQUIDO AMNIÓTICO (ELA)

Se presenta con descompensación cardiopulmonar, que ocurre durante el periodo de parto y labor, o inmediatamente en el periodo postparto.

Este resulta en una vasoconstricción aguda de la vasculatura pulmonar que ocasiona aumento de la PVD con falla cardíaca derecha, además de la presencia de coagulopatía y coagulación intravascular diseminada. El mecanismo que ocasiona el aumento de la PVD no es solamente por la presencia de un émbolo amniótico en la circulación sino que ésta ocasiona liberación de mediadores bioquímicos que incluyen a la endotelina-1. Su manejo es generalmente de soporte a base de resucitación con ventilación mecánica, vasopresores e inotrópicos, y terapia transfusional. Debido a que el mecanismo de aumento de la PVD es similar a la PAH, la HP secundaria a ELA responderá con terapia específica para la HP. Se ha reportado que tanto el óxido nítrico como la prostaciclina aerolizada revierten de manera efectiva el compromiso hemodinámico y las alteraciones de la oxigenación en el ELA.

TROMBOEMBOLIA PULMONAR (TEP)

Comparado con mujeres no embarazadas de la misma edad, la mujer embarazada tiene de 2 a 4 veces el riesgo de un evento de TEP.

Uno de cada 1000 embarazos (5-7) presentan esta enfermedad, y continúa siendo de las principales causas de mortalidad materna en el mundo. El aumento del riesgo de trombosis ocasionado por el embarazo y el puerperio se debe principalmente al estado de hipercoagulabilidad, con descenso de los niveles durante el embarazo de proteína S (sin cambios en los niveles de antitrombina III o proteína C) aumento de procoagulantes como los factores II, VII, VIII, X y XII, aumento de la resistencia a la proteína C activada durante el 2do y tercer trimestre y la disminución de los niveles del factor activador del plasminógeno 1 (PAI1) y PAI 2 que llevan a un estado de hipofibrinólisis, la estasis ocasionada por presión de la vena cava inferior por el útero grávido, los cambios hemodinámicos y la presencia de lesión endotelial.

El Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos recomienda que todas las mujeres se les debe realizar una evaluación del riesgo tromboembólico durante el embarazo temprano. las mujeres con riesgo alto, como son pacientes con TVP previa, deben llevar un plan de tromboprolifaxis durante el embarazo. Las

heparinas de bajo peso molecular son el medicamento de elección para la tromboprolifaxis prenatal.

Los factores de riesgo y la tromboprolifaxis prenatal se exponen en la **Tabla 1** y **Tabla 2**.

En las pacientes embarazadas con tromboembolia pulmonar que pone en peligro la vida, el uso de heparina no fraccionada intravenosa es el agente de elección por su rápido efecto.

En la presencia de inestabilidad hemodinámica, se debe considerar el uso de agentes trombolíticos. Los reportes de complicaciones existentes en el embarazo se presentan en el 2.9% de los casos en sitios de punción, las complicaciones relacionadas al tratamiento trombolítico en el embarazo y su seguridad no han sido estudiadas y la información disponible es limitada, el uso de agentes trombolíticos en tromboembolia pulmonar másiva es un tratamiento que puede salvar vidas. A pesar de que existe el riesgo de abrupción placentaria con este tratamiento hasta el momento no existen reportes en la literatura nacional o internacional. La terapia trombolítica está contraindicada en caso de parto o cesárea hasta 10 días previos, pero existen casos reportados de trombolisis exitosa 1 hora posterior al parto y 12 horas posteriores a una cesárea.

En estos casos la obstrucción del flujo resulta en inestabilidad hemodinámica, falla del VD e hipoxemia. En caso de disponer de un equipo para oxigenación con membrana extracorpórea (OMEC) esta puede ser utilizada en los pacientes previo a la embolectomía y ha sido reportada para el manejo de tromboembolia pulmonar postparto.

Cardiopatía congénita del adulto que afecta (CCA) el VD y embarazo.

Actualmente las pacientes con enfermedad congénita del adulto representan una gran proporción de embarazos con enfermedad cardíaca. Como se mencionó anteriormente el embarazo se acompaña de cambios hemodinámicos significativos en mujeres sanas, y estos cambios pueden no ser tolerados por mujeres con CCA, lo que puede llevar a falla cardíaca congestiva y arritmias que pueden aparecer durante el embarazo, el parto o el puerperio. Estos cambios hemodinámicos también impactan en la presencia de complicaciones fetales y neonatales. En la **Tabla 3** y en la **Tabla 4** se describen las CCA que desarrollan HP en el embarazo.

HIPERTENSIÓN PULMONAR Y EMBARAZO

Tabla 1. Factores de riesgo para TEP en el embarazo.

	Factores	Riesgo
Preexistente	TVP previa recurrente/relacionada a estrógeno	Alto
	TVP previa provocada	Moderado
	Trombofilia	Moderado
	Hereditario (deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteína C, deficiencia Proteína S, Factor V de Leiden, gen de protrombina G20210A)	Moderado
	Adquirido (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina/beta2 glioproteína I)	Bajo
	Comorbilidades médicas (enfermedad pulmonar y cardiaca, LES, cáncer, células falciformes, condiciones inflamatorias.	Bajo
	Edad > 35 años	Bajo
	Embarazo adolescente	Bajo
	Obesidad	Moderado
	Paridad > 3	Bajo
	Tabaquismo	Bajo
	Várices	Bajo
	Paraplejía	Bajo
	Obstétrico	Embarazo múltiple
Fertilización inVitro		Bajo
Preeclampsia		Bajo
Cesárea		Bajo
Hemorragia postparto		Bajo/moderado
Parto prolongado		Bajo
Nuevo/transitorio		Procedimiento quirúrgico
	Hipéremesis/deshidratación	Moderado
	Síndrome de hiprestimulación Ovárica	Bajo
	Inmovilización	Bajo
	Infección sistémica	Bajo
	Viaje largo >4hrs	Bajo

Tabla 2. Régimen de anticoagulación para profilaxis y tratamiento de tromboembolismo venoso

Agente	HBPM			Heparina no fraccionada	Warfarina
	Enoxaparina	Dalteparina	Tinzaparina		
Profilaxis					
Kg					
<50	20 mgs día	2500 U/día	3500 U/día	1er	5000-7500 U/c12hrs
50-90	40 mgs día	5000 U/día	4500 U/día	2ndo	7500-10000 U/c12hrs
91-130	60 mgs día	7500 U/día	7000 U/día	3er	10000 U/cada 12 hrs
131-170	80 mgs día	10,000 U/día	9000 U/día		
>170	0,6 mg/kg/día	75 U/Kg/día	75 U/Kg/día		
Dosis intermedia	40 mgsc/12hrs	5000U/c12hrs	4500U/c12hrs		
Tratamiento	1 mg/kg/c12hrs	100U/kg/c12hrs	175U/kg/día	Todos los trimestres	10,000 U o más cada 12hrs intervalo de aTTP(1.5 A 2.5
	15 mgs/kg/día	200U/Kg/día	175U/kg/día		

Peso ajustado a heparina de bajo peso molecular y a trimestre para heparina no fraccionada HBPM= heparina de bajo peso molecular, aTTP Tiempo de tromboplastina activado. INR international normalized ratio.

Tabla 3 Clasificación anatomopatológica de cardiopatía congénita con cortocircuito

1.Tipo
1.1 Costocircuito simple pretriscupideo
1.2 Cortocircuito simple postriscupideo
1.3 Cortocircuito combinado
1.4 Cardiopatía congénita compleja
2. Dimensión (especificar para cada defecto si > de uno es defecto congénito cardiaco) (especificar Qp/Qs) Hemodinamia restrictiva o no restrictiva
2.1 Tamaño anatómico del defecto; pequeño, moderado, grande.
3. Dirección del corto circuito
3.1 Predominantemente sistémico –pulmonar
3.2 Predominante pulmonar–sistémico
3.3 Bidireccional
4. Anormalidades cardiacas o extracardiacas asociadas
5. Estado de reparación
5.1 Sin corrección quirúrgica
5.2 Parcial
5.3 Reparado

Tabla 4 Clasificación anatomopatológica de cardiopatía congénita con cortocircuito

Síndrome de Eisenmeyer	Incluye cortocircuitos pulmonares que resultan de defectos grandes que condicionan aumento grave de la resistencia vascular pulmonar , con cortocircuito bidireccional o reverso. Asociado a fallo multiorgánico
HP asociada a cortocircuito sistémico pulmonar	Incluye defectos moderados a grandes: la resistencia vascular pulmonar leve a moderada, no existe cianosis en reposo
HP con defecto pequeños	Defectos pequeños (regularmente DSV<1cm o DSA<2cm). Clínicamente similar a la HP idiopática
HP posterior a cirugía cardiaca correctiva	La cardiopatía congénita esta resuelta aunque la HP continúa presente sin lesiones residuales significativas

HP= hipertensión pulmonar. DSV= defecto septal ventricular. DSA defecto septal

La OMS publicó la clasificación de riesgo para cardiopatía congénita en embarazo y el riesgo materno-fetal. (Tabla 5).

RECOMENDACIONES SOBRE LA CONCEPCIÓN

A pesar de mejores pronósticos en mujeres embarazadas con hipertensión pulmonar, el riesgo de muerte continúa siendo elevado por lo que la recomendación actual es evitar el embarazo.

La anticoncepción está indicada en mujeres en edad reproductiva con HP. Se debe recordar que el uso de anticonceptivos combinados (orales, transdérmicos o implantados) aumentan el riesgo de trombosis, por lo que están

contraindicados en mujeres con HP en las que esta complicación puede poner en peligro la vida. En pacientes con HP idiopática que estén con terapia anticoagulante con warfarina como parte de su régimen terapéutico el uso de anti-conceptivos hormonales combinados puede ser aceptable. Métodos de progestero-na sola son bien tolerados y efectivos. Los métodos de esterilización quirúrgica para evitar el embarazo se puede (considerar), tomando en cuenta que existe una mortalidad del 6% en pacientes con HP.

En el caso de que se logre la concepción, se debe sugerir la terminación temprana, en especial si existe deterioro clínico funcional en el curso del embarazo. El riesgo de muerte por la realización de un aborto terapéutico no ha sido determinada, sin embargo podría ser más alta si se realiza durante la gestación tardía.

Tabla 5. Clasificación del riesgo obstétrico por cardiopatía de la OMG

- Condiciones de riesgo para embarazo clase I de la OMS: riesgo no es significativamente mayor que en la población general
- DSV no complicado pequeño, estenosis pulmonar leve, ductus arterioso pequeño o prolapso valvular mitral con regurgitación mitral leve, lesiones reparadas simples (secundum, DSA, DSV, conexión venosa anómala pulmonar).
- Condiciones de riesgo para embarazo clase II-III de la OMS: (riesgo individual)
 - DSA no corregido
 - Tetralogía de Fallot reparada
 - Falla ventricular sistémica leve (fracción de eyección <55%)
 - Enfermedad valvular nativa no considerada en clases I o IV de la OMS
 - Síndrome de Marfan sin dilatación aórtica (diámetro aórtico <40mm)
 - Aorta <45 mm asociada a enfermedad aórtica bivalva
 - Coartación de la aorta reparada
- Condiciones de riesgo para embarazo clase III de la OMS: aumento significativo de morbi mortalidad materna comparado con la población general.
 - Reemplazo valvular mecánico
 - Ventrículo derecho sistémico (CCTGV, TGA postoperado Mustard o Senning)
 - Circulación de Fontan
 - Enfermedad cardíaca cianógena no reparada
 - Otras cardiopatías congénitas
 - Dilatación aórtica de 40 - 45 mm en el Síndrome de Marfan
 - Dilatación aórtica de 45 - 50 mm en aorta bivalva
- Condiciones de riesgo para embarazo clase IV de la OMS: aumento significativo de morbi mortalidad materna comparado con la población general.
 - Hipertensión pulmonar de cualquier causa
 - Disfunción ventricular sistémica de cualquier causa (fracción de eyección <30%, NYHA clase III-IV)
 - Estenosis mitral grave
 - Estenosis aórtica grave sintomática
 - Síndrome de Marfan con dilatación aórtica >45 mm
 - Enfermedad valvular bicúspide dilatación aórtica > 50mm
 - Coartación de la aorta grave nativa.

DSV=Defecto Septal Ventricular, DSA= Defecto Septal Auricular, CCTGV= Corrección Congenita de Transposición de Grandes Vasos, TGA= Transposición de Grandes Vasos. NYHA= New York Heart Association

La decisión debe ser individualizada, basada en la edad gestacional al momento del diagnóstico, la viabilidad fetal y la anticipación de estresores fisiológicos como son el volumen plasmático pico alrededor de la semana 22 a 24 o el gasto cardíaco pico en la semana 32. (**Figura. 2**)

MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN EL EMBARAZO

El manejo de la hipertensión pulmonar en el embarazo puede ser complejo y se resume en la **Tabla 6**. Por diferentes razones la terminación del embarazo y la contracepción no son opción para algunas pacientes. A pesar de que se desconoce hasta que punto las estrategias de tratamientos actuales para la HP durante el embarazo puedan favorecer o tener efecto sobre la mortalidad, existen reportes de evoluciones favorables con una gran variedad

de manejo médico o quirúrgico. Cuando una mujer con HP conocida se embaraza o la HP es diagnosticada durante el embarazo, la paciente debe ser referida a un centro médico con experiencia en el manejo de la HP.

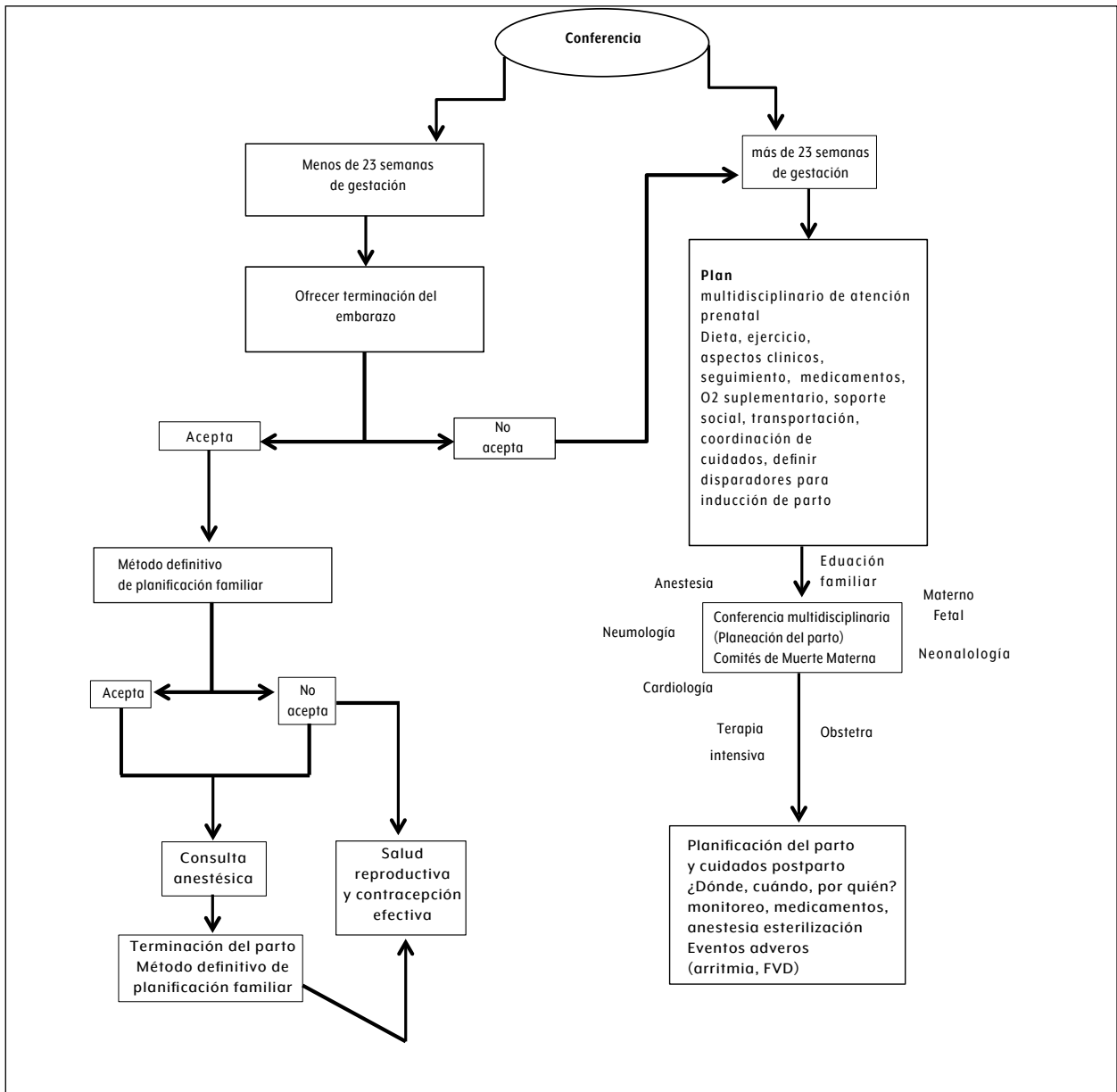
La colaboración entre gineco-obstetras, especialistas en manejo de HP, intensivistas y anestesiólogos es necesaria. Las pacientes deben llevar un control prenatal estricto y deben de ser hospitalizadas en el caso de sintomatología. La interrupción del embarazo deberá ser realizada en la presencia de falla de VD; esto permite que la evolución materno-fetal sea favorable antes de que se pierdan los mecanismos compensatorios del VD.

Parece ser razonable desde un punto de vista fisiológico, limitar el consumo cardíaco de oxígeno y limitar la hipoxemia mediante el reposo y la aplicación de oxígeno suplementario, tomando en cuenta el aumento del riesgo tromboembólico con la inmovilización anteparto.

Tabla 6. Tratamiento disponible para la HP primaria

Categoría	Nombre	Administración	Clase NYHA	Uso en embarazo
Prostanoides	Epoprostenol	Intravenosa	III-IV	Reportes anecdóticos
	Iloprost	Inhalado o IV	III-IV	Reportes anecdóticos
	Treprostinil	Subcutáneo	II-IV	-
Antagonista ET-1	Bosentan	Oral	III-IV	Contraindicado
Calcioantagonistas		Oral	I-IV	Reportado

Figura 2. Manejo de la hipertensión pulmonar crónica confirmada en el embarazo

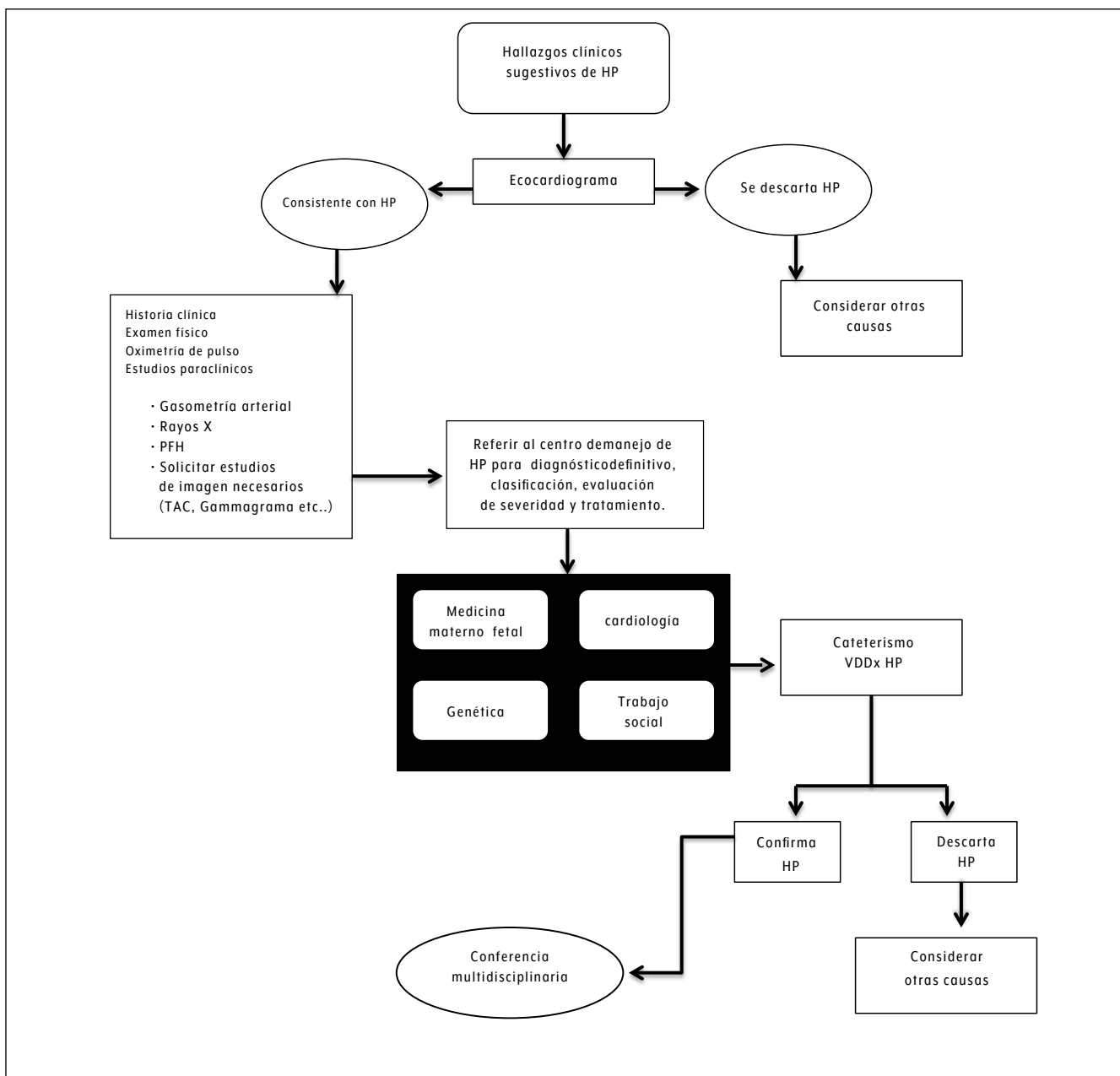


El algoritmo de diagnóstico de pacientes con HP se muestra en la **Figura 3**. Los esfuerzos para estandarizar el tratamiento clínico de los pacientes con HP han llevado a la realización de programas de formación multidisciplinaria en los que el tratamiento médico se basa en evidencia existente, consenso de expertos y guías de manejo de la práctica clínica. En general, para ofrecer el mejor tratamiento a estas pacientes depende de la causa de la HP, el perfil hemodinámico, la gravedad de la misma y los hallazgos asociados al momento del diagnóstico.

Las metas de tratamiento del manejo de pacientes con HP son: mejorar la sintomatología, aumentar su capacidad funcional, disminuir la PAP y normalizar el gasto cardíaco, revertir o prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia. Desafortunadamente la evidencia existente no incluye a la mujer embarazada y en la mayoría de los estudios se excluyen a éstas. Las intervenciones terapéuticas, ya sean médicas o quirúrgicas, se debe considerar el riesgo-beneficio basado en la historia y la condición de la paciente de manera individual.

Figura 3. Evaluación de Hipertensión pulmonar en el embarazo HP= Hipertensión pulmonar.

VD= Ventrículo Derecho. TAC= Tomografía Axial Computada



Las series publicadas en pacientes altamente seleccionados con HP bien controlada durante el embarazo pueden ser manejadas con un alto índice de éxito. Esto es cierto particularmente en pacientes con casos de HP moderada (mPAP<36 mmHg o sPAP<51mmHg) y que tienen respuesta a medicamentos vasoactivos, es decir, las pacientes con HP en las que su perfil hemodinámico es normal o casi normal posterior a la administración de calcio antagonistas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento médico tiene como objetivo la dilatación del sistema vascular pulmonar, contando con las opciones de calcioantagonistas (nifedipino, diltiazem), análogos de la prostaciclina (epoprostenol, iloprost), antagonistas de los receptores de endotelina (bosentan) e inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil).

El bosentan, es un antagonista del receptor de endotelina con una clase X en el embarazo, y por lo tanto, esta contraindicado su uso. Ha presentado malformaciones en modelos murinos.

Una vez que se ha mostrado que la paciente presenta HP precapilar, se pueden utilizar los calcio-antagonistas para vasodilatación pulmonar. Alrededor del 50% de las pacientes presentaron respuesta favorable con vasodilatadores (disminución de la PAPm de 10 mmHg a un valor de <40 mmHg). Las pacientes con enfermedad del colágeno o que presentan CCA no presentan buena respuesta a vasodilatadores pulmonares.

Epoprostenol, es un análogo de prostaciclina sintética con una categoría B en el embarazo.

La prostaciclina producida del ácido araquidónico en las células endoteliales son un potente vasodilatador endógeno y un inhibidor de la función plaquetaria la cual se encuentra deficiente en pacientes con HP. Los resultados con este fármaco presentan mejoría de sintomatología, aumenta la supervivencia y presentan mejor capacidad funcional. La supervivencia es del 85 al 88% a 1 año, 70% a 76% a los dos años y 63% a los 3 años (comparados con la supervivencia de 59%, 46% y 35% esperada), desafortunadamente los costos del tratamiento con epoprostenol son altos y dado que su vida es media corta, requiere administración intravenosa por catéter central.

Iloprost, otro análogo de la prostaciclina que se administra inhalada, esta mejora la clase

funcional, la capacidad funcional y la hemodinámica pulmonar.

Sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 aumenta el efecto vasodilatador por la vía del Óxido Nítrico (ON). El ON es un vasodilatador que se produce de la L-arginina por la ON sintetasa del endotelio. En las células de la musculatura vascular, se produce la conversión de GTP a GMP cíclico (GMPc) lo cual reduce la entrada de calcio a las células de músculo liso llevando a la vasodilatación. Los niveles de GMPc son regulados por fosfodiesterasas. Los agentes que inhiben de manera predominante a la fosfodiesterasa- 5 en la vasculatura pulmonar tiene el efecto de impulsar la producción de ON endógeno. El Sildenafil, un potente inhibidor de la fosfodiesterasa 5 altamente específico, mejora la capacidad funcional y los síntomas de HP.

La combinación terapéutica se ha convertido en el estándar de manejo en muchos centros de HP, sin embargo la seguridad a largo plazo en la paciente embarazada no ha sido estudiada. La terapia combinada no debe ser utilizada en estas enfermas si existe una respuesta adecuada a la monoterapia.

PARTO

Kiely, propone la terminación electiva del embarazo en la semana 34 de gestación por vía abdominal y en combinación de anestesia espinal y epidural. La prolongación a la semana 47 se puede considerar individualmente en mujeres con HP moderada y que permanezcan estables durante el embarazo.

Existe controversia en cuanto a la vía del parto, a pesar de que no existe contraindicación absoluta para la vía vaginal en los casos más graves de HP se debe de planear una interrupción abdominal.

ANESTESIA DURANTE EL PARTO

El método anestésico para la cesárea en parturientas con HP también es controversial.

En cesáreas se han reportado casos exitosos con anestesia general o neuraxial.

En las pacientes con clase funcional NYHA I-II se puede considerar la anestesia neuraxial. Para pacientes con NYHA III-IV se prefiere anestesia general

para asegurar el control cardiovascular. Los anestésicos asociados a menor depresión cardíaca y vasodilatación como el midazolam el fentanil se deberán usar cuando sea posible.

El uso de agentes inotrópicos (dobutamina o dopamina) pueden ser requeridos en el transoperatorio. en mujeres con síndrome de Eisenmenger, otras consideraciones como son filtros de aire y líneas intravenosas para evitar el embolismo sistémico.

MONITOREO DURANTE EL PARTO

El control del dolor y la ansiedad son críticos en estas pacientes, al igual que la sobrecarga hídrica. Una dosis temprana de anestesia epidural combinada con epidural espinal pueden estar indicados. Se debe colocar una línea arterial y central para monitoreo hemodinámico, la colocación de un catéter pulmonar no está indicado de manera rutinaria. La ultrasonografía pulmonar y ecocardiográfica a la cabecera del enfermo han logrado buenos resultados para el monitoreo de estas pacientes. En caso de parto vaginal se debe realizar asistido (Fórceps o Ventosa) para evitar los efectos deletéreos de las maniobras de Valsalva. Se debe evitar la hipovolemia y la hipotensión en pacientes con HP secundaria a CCA.

CUIDADOS POSTPARTO

El periodo postparto es un periodo donde se pueden presentar tantas complicaciones como durante el parto en pacientes con HP. Se recomienda su ingreso a una unidad de terapia intensiva con una estancia de por lo menos de 3 a 7 días antes de ingresarla a hospitalización. Es necesario iniciar trombopprofilaxis 6 hrs posteriores al parto independientemente de la vía, si no existen contra indicaciones.

MANEJO QUIRÚRGICO

A pesar de los avances médicos en el tratamiento de pacientes con HP, algunos pacientes presentan deterioro funcional progresivo el cual está relacionado con el deterioro de la falla cardíaca derecha. En estos pacientes se debe considerar el manejo

quirúrgico, el cual incluye la septostomía atrial, el trasplante cardíaco y pulmonar.

La septostomía atrial crea una shunt intraarterial de derecha a izquierda, lo que lleva a una disminución en las presiones de llenado del VD, mejorando la función del VD y el llenado del VI. Aunque estos shunts disminuyen la SaO₂ sistémica, la mejoría en el gasto cardíaco resulta en un aumento del aporte de O₂. Existen reportes de este procedimiento en el periodo postparto.

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica para pacientes seleccionados con enfermedad pulmonar terminal en los últimos 25 años. Actualmente, 4% de los trasplantes unipulmonares (UPTx) bipulmonares (BPTx) y combinado con trasplante de corazón-pulmón (CPTx) que se realizan en el mundo tiene como indicación primaria el trasplante pulmonar.

SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO (SDRA) Y EMBARAZO

El SDRA ha sido ampliamente comentado en capítulos anteriores, por lo que solo nos concentraremos en sus causas y algunas diferencias de manejo durante el embarazo. Este síndrome se caracteriza por daño alveolar difuso y se complica de manera frecuente con hipertensión pulmonar. Como sabemos, una de las principales afecciones del SDRA independiente de la causa es que ocasiona falla cardíaca derecha aguda.

ETIOLOGÍA DURANTE EL EMBARAZO

Las causas de SDRA se dividen en obstétricas y no obstétricas, las causas no obstétricas incluyen sepsis por pielonefritis, neumonía, sepsis de causas obstétricas, hemorragia intracerebral, transfusión y trauma. Las mujeres durante el parto presentan riesgo de neumonitis por broncoaspiración conocido como síndrome de Mendelson.

La Pielonefritis no es exclusiva del embarazo, pero afecta al 7% de los embarazos y es una causa conocida de SDRA. Las causas obstétricas incluyen el embolismo de líquido amniótico, la enfermedad hipertensiva del embarazo (preeclampsia – eclampsia), complicación de la terapia tocolítica, aborto séptico y la retención de productos de la concepción.

MANEJO DEL SDRA DURANTE EL EMBARAZO

Para fines prácticos el tratamiento de la embarazada con SDRA es el mismo que de la no embarazada.

El apoyo mecánico ventilatorio con volumen tidal bajo y PEEP que es el estándar de manejo actual en este padecimiento. Existen reportes del uso de estrategia ventilatoria en el manejo de pacientes con sepsis puerperal, neumonía o influenza, sin embargo, el efecto de la PEEP durante el embarazo no ha sido estudiado. Debemos recordar la evaluación del VD durante la ventilación mecánica de la paciente embarazada y en caso de presentarse ajustar los parámetros ventilatorias y utilizar el apoyo farmacológico del VD. No existe contraindicación para el uso de los fármacos utilizados en SDRA durante el embarazo.

El uso de oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC) en el estudio francés multicéntrico realizado por Pham con 123 pacientes, 18 de los cuales se encontraban embarazadas y en el postparto, se reporta una supervivencia del 78% en este grupo. De manera similar el estudio de Nair multicéntrico de Australia y Nueva Zelanda describió el uso de OMEC para el tratamiento de SDRA por 14 días en 5 mujeres embarazadas y 7 en periodo posparto donde reportan un 66% de supervivencia.

El prono durante el embarazo no es recomendable, pero es posible utilizar esta medida terapéutica en el periodo postparto. Se debe monitorizar al bebe y en caso de datos de sufrimiento fetal está indicada la interrupción del embarazo.

ESTUDIOS DE IMAGEN DE VENTRÍCULO DERECHO EN EL EMBARAZO.

Existen múltiples indicaciones para el estudio de la función cardiaca en la mujer embarazada, en el caso del ventrículo derecho debemos tomar la decisión de el uso de imagen para la confirmación diagnóstica de algunas enfermedades que ocasionan cambios en este, y siempre tomar en cuenta los efectos que estos estudios tienen sobre el feto.

Cuando pensamos en imagen cardiovascular y embarazo se deben tomar en cuenta los siguientes cuestionamientos.

1. Edad gestacional y embarazo.
2. El diagnóstico se puede realizar por ecocardiograma.
3. El estudio de imagen me proveerá de más información de mi sospecha clínica o es necesario para el Dx.
4. Se puede retrasar el estudio hasta el primer o segundo trimestre.
5. Se puede realizar el estudio con Resonancia Magnética.
6. Es necesario el uso de radiofármacos o medios de contraste
7. Se ha dado manejo preventivo para reducir la absorción fetal de radicación.

Los estudios de ecocardiografía pueden ser realizados en cualquier momento. Los estudios de Resonancia Magnética) RM, angi resonancia (ARM) y ecocardiografía con microburbujas o dobutamina (categoría B embarazo) y la placa de tórax pueden utilizarse cuando sea indicado. Los medios de contraste que se utilizan en la RM como el Gadolinio incluyendo agentes más estables como el gadoteridol, agentes de reto hiperemicos por ecocardiografía como la adenosina y los radiofármacos (categoría C embarazo).

Los agentes ionizados a pesar de que atraviesan la barrera placentaria son considerados seguros (categoría B embarazo).

Los estudios de angiotomografía pulmonar y cardiaca aportan mínima radiación fetal, al igual que los estudios de ventilación perfusión por gammagrafía con bajo nivel de radiación fetal, pero es mayor que con los estudios de tomografía.

Los estudios de perfusión y viabilidad cardiaca pueden exponer al feto a dosis de radiación, aun así los estudios de cardiología nuclear no exceden la dosis de 50 mGy por lo que se pueden realizar en caso de estar indicados.

La cateterización cardiaca, coronariografía y estudios de electrofisiología aun con intervenciones complejas pueden ser realizadas durante el embarazo con baja exposición fetal. Se debe evitar los estudios de imagen como fluroscopia y tomografía cuando el feto está expuesto directamente al haz de rayos X.



TERAPIA CON VASOACTIVOS E INOTRÓPICOS EN MEDICINA CRÍTICA OBSTÉTRICA

Ángel Augusto Pérez Calatayud
Jesús Carlos Briones Garduño

INTRODUCCIÓN

Los agentes vasopresores e inotrópicos son utilizados para el manejo de los diferentes tipos de choque. Aunque su seguridad no ha sido estudiada durante el embarazo, el uso de estos puede ser una intervención necesaria para mantener con vida a una mujer ante complicación grave, como el de la sepsis, la cardiomiopatía postparto, edema agudo de pulmón entre otros. Es por esto que su uso se ha extendido al manejo de la paciente crítica obstétrica.

Los agentes inotrópicos se utilizan para el aumento de la contractilidad cardíaca, logrando así el aumento del índice cardíaco. El uso de vasopresores está indicado para el aumento del tono vascular y para el aumento de la presión arterial media (PAM). Estos agentes son utilizados en la paciente críticamente enferma con falla hemodinámica grave, la cual ocasiona que la perfusión tisular no sea suficiente para mantener el requerimiento metabólico celular. Su administración necesita de una vena de gran calibre o vía central. En este capítulo ilustraremos los mecanismos de acción de estos agentes, así como la evidencia existente para su uso en la mujer embarazada.

EFFECTO DE INOTRÓPICOS Y VASOPRESORES DE USO COMÚN

Catecolaminas (Tabla 1)

Desde el descubrimiento de la adrenalina, un grupo de catecolaminas endógenas (adrenalina, noradrenalina, dopamina) y sintéticas (dobutamina, isoprenalina, fenilefrina) han sido estudiadas. Las catecolaminas median su mecanismo de acción cardiovascular mediante receptores alfa y beta adrenérgicos predominantemente α_1 , β_1 , β_2 . La densidad y proporción de estos receptores modula la respuesta fisiológica de inotrópicos y vasopresores en los tejidos. Los receptores β_1 se encuentran predominantemente en el miocardio y su estimulación resulta en el aumento de la contractilidad miocárdica a través del Ca^{2+} mediando la facilitación del complejo de actina-miosina y su unión con Cronotropismo C, y aumenta su cronicidad a través de la activación de canales de Ca^{2+} .

Tabla 1 Fármacos inotrópicos y vasopresores

Medicamento	Indicación y dosis	Unión a receptor				Efectos colaterales mayores
		1	1	2	Clase de embarazo	
Dopamina	Choque cardiogénico, séptico (2.0-20Mg/kg/min).	+++	++++	++	N/A	Arritmias
Adrenalina	Choque séptico, cardiogénico, paro cardiaco, anafilaxis, Infusión 0.01-0.1 Mg/kg/min Bolo: 1 mg IV cada 3-5min (max:0.2 mg/kg) IM:	+++++	++++	+++	N/A	Arritmias, isquemia cardiaca, paro cardiorrespiratorio
Noradrenalina	(1:1000);0.1-0.5 mg (máx. 1 mg) Choque séptico, cardiogénico	+++++	+++	++	N/A	Arritmias, bradicardia, isquemia
Dobutamina	(0.01-3 g/kg/min) GC bajo, (falla cardiaca, choque cardiogénico,	+	+++++	+++	B	Taquicardia, arritmias, isquemia
Isoprenalina	disfunción miocárdica por sepsis) Bradicardias Hipotensión (vagal o por medicamentos Bolo:	0	+++++	+++++	N/A	Arritmias, isquemia cardiaca Bradicardia refleja, vasoconstricción visceral y periférica severa, necrosis tisular con extravasación.
Fenilefrina	(0.1-0.5 mg) IV cada 10-15 minutos Infusión: 0.4-9.1 Mg/kg/min	+++++	0	0	C	
Vasopresina	Choque séptico paro cardiaco Infusión: 0.01-0.04 U/min.	músculo liso vascular N/AV2 conducto colector renal, Bolo: 40 U IV bolo VI				Arritmias, hipertensión, isquemia cardiaca, isquemia periférica severa.

La estimulación de los receptores β_2 en las células de músculo liso vascular se produce por un mecanismo intracelular diferente en el cual existe un incremento del consumo de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico y vasodilatación.

La activación de los receptores α_1 en las células del músculo liso vascular ocasionan la contracción y el aumento de la resistencia vascular periférica. La estimulación de los receptores dopaminérgicos (D1 y D2) en los riñones y la vasculatura esplácnica ocasiona vasodilatación renal y mesentérica. La respuesta de varios agentes vasopresores e inotrópicos se encuentra modificada por los cambios del reflejo autonómico que se desarrollan a los cambios de presión sanguínea y al efecto de la hipoxia, la acidosis en la afinidad de la unión a receptor.

Dopamina:

Es una catecolamina endógena, cuando se administra de manera terapéutica, actúa en receptores dopaminérgicos y adrenérgicos, lo que lleva a una respuesta cardiovascular compleja. A dosis bajas (0.5-3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), la dopamina actúa principalmente en receptores D1 a nivel renal, mesentérico, cerebral y coronario, resultando en una vasodilatación selectiva, esta dosis anteriormente llamada dosis renal ha sido objeto de controversia y no se utiliza en la actualidad.

La dosis intermedia (3-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), estimula los receptores β_1 aumentando el gasto cardiaco (GC), predominantemente al aumento del volumen del latido con un efecto variable en la frecuencia cardiaca. A una dosis más alta (10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), el efecto predominante de la dopamina es la estimulación de receptores α_1 -adrenérgicos y produce vasoconstricción con aumento de las resistencias vasculares sistémicas (RVS), y la suma de estos efectos ocasiona el aumento de la PAM.

Adrenalina:

También conocida como epinefrina, es un potente agonista de receptores α_1 , β_1 , β_2 presentes en la musculatura lisa vascular y cardiaca. Sin embargo el efecto adrenérgico predomina a dosis altas, los efectos adrenérgicos son más pronunciados a dosis bajas. Las dosis bajas de adrenalina aumentan el gasto cardiaco por mediación de los efectos cronotrópico e inotrópico del receptor β_1 , mientras que la vasoconstricción dada por el receptor es mediada por la dilatación del vaso producida por el receptor β_2 .

El resultado es un aumento en el gasto cardiaco con una disminución de las RVP y un efecto variable en la PAM; Sin embargo, al elevar la dosis la vasoconstricción mediada por receptores, predomina aumentando las RVS además de aumentar el gasto cardiaco.

Las presiones arteriales y venosas incrementan por vasoconstricción pulmonar directa y el aumento del flujo sanguíneo pulmonar mejorando la postcarga del VD. Se ha demostrado que con la administración de adrenalina puede elevar la concentración de lactato en infecciones graves así como, un aumento del consumo de oxígeno. La elevación del lactato tiene importancia clínica ya que este es utilizado como marcador de hipoperfusión tisular. Sin embargo, el aumento en el lactato sérico asociado a adrenalina no está asociado a lesión.

Noradrenalina:

También llamada norepinefrina es una agonista de receptor adrenérgico con una muy modesta actividad agonista β , por lo que se encuentra etiquetado como un vasopresor puro. Sin embargo, ha demostrado efectos en la contractilidad en la enfermedad crítica. Principalmente aumenta la presión sistólica diastólica y de pulso con un impacto mínimo en el GC. Tiene un efecto cronotrópico mínimo, lo que lo hace el vasopresor de elección cuando no se quiere estimular el aumento de la FC. El flujo coronario se mantiene debido al efecto vasoconstrictor. Dada su escasa actividad sobre el receptor adrenérgico de la vasculatura cerebral, puede ser utilizado de manera segura para mantener la presión de perfusión cerebral sin comprometer el flujo sanguíneo. Es actualmente el fármaco de elección para el choque séptico, debido a que demostró menor efecto arritmogénico que la dopamina.

Dobutamina:

Es un análogo sintético de la dopamina, se une con una proporción de 3:1 a los receptores β_1 , β_2 respectivamente. Debido a su potente actividad β_1 , es un potente inotrópico con una actividad cronotrópica débil. Su unión al músculo liso vascular da como resultado un agonismo del receptor α_1 con un antagonismo y estimulación lo que lleva en la red vascular a un antagonismo así como estimulación β_2 resultando en una vasodilatación leve, particularmente con dosis bajas ($\leq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), la dosis de $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ aumenta la contractilidad cardiaca sin afectar de manera significativa la resistencia periférica, esto por los efectos vasoconstrictores β_1 y la vasodilatación mediada por α_1 receptores β_2 .

La vasoconstricción domina progresivamente con tasas de perfusión elevadas.

La dobutamina aumenta de manera significativa el consumo miocárdico de oxígeno.

Isoprenalina:

La Isoprenalina es un estimulante de receptores β potente relativamente selectivo. Tiene un alto efecto cronotrópico e inotrópico, con un potente efecto vasodilatador periférico. Su efecto estimulador en el volumen latido tiene su contrapeso por la caída de las RVS, lo que ocasiona que su efecto en el GC sea neutral.

Fenilefrina:

La fenilefrina α es un agonista de receptores α_1 potente con ninguna afinidad por receptores β . Se utiliza principalmente para corrección de hipotensión severa repentina, no tiene efectos directos en la frecuencia cardiaca, aunque puede inducir un significativo reflejo mediado por baroreceptores posterior a alteraciones en la PAM.

Vasopresina:

También conocida como hormona antidiurética se almacena en los gránulos de la glándula pituitaria posterior y es liberada en respuesta a estímulos baroreceptores y quimiorreceptores. Ejerce su efecto a través de los receptores V1 del músculo liso vascular y receptores de oxitocina que ocasiona vasoconstricción mientras que la estimulación de los receptores V2 median la reabsorción de agua al mejorar la permeabilidad de los ductos colectores renales. Sobre todo la estimulación de la vasopresina ocasiona vasoconstricción y aumento de las RVS. La vasopresina aumenta la sensibilidad vascular modulada por noradrenalina, aumentando así su efecto vasopresor.

La vasopresina administrada de manera exógena contrarresta la deficiencia que se observa en la sepsis. También puede influenciar en los mecanismos que se encuentran en la patogénesis de la vasodilatación por inhibición de los canales de ATP-K^+ , atenúa la producción de Óxido Nítrico (ON) y revierte la contraregulación de los receptores adrenérgicos.

El efecto vasopresor de la vasopresina no es afectada por la acidosis o la hipoxia que se desarrolla en los estados de choque.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

Los inhibidores de la fosfodiesterasa (IPD) como la amrinona y la milrinona son drogas no adrenérgicas con propiedades vasodilatadoras e inotrópicas similares a la dobutamina, pero con menor incidencia reportada de arritmias. Los IPD son utilizados para pacientes con función cardíaca alterada y falla cardíaca refractaria a tratamiento médico, pero sus propiedades vasodilatadoras limitan su uso en pacientes con hipotensión. Estos agentes funcionan al inhibir el consumo del AMPc en las células musculares, vascular y cardíaca resultando en un aumento de la contractilidad cardíaca con dilatación vascular periférica. La Amrinona no se utiliza más por su efecto colateral, la trombocitopenia. La milrinona es el IPD de más uso. En su forma parenteral tiene una vida media de 2 a 4 horas, más larga que cualquier otro medicamento inotrópico.

AGENTES SENSIBILIZADORES DE CALCIO

Son agentes recientemente desarrollados. El levosimendan es el más conocido de estos agentes. Aumentan la unión del calcio a las proteínas contráctiles y activan los canales de ATP sensitivos a K⁺. La unión de calcio dependiente a proteínas contráctiles aumenta la contractilidad cardíaca sin aumentar la concentración de calcio intracelular. La apertura de los canales de K⁺ lleva a una vasodilatación arterial y venosa.

La combinación de un aumento en la contractilidad y la vasodilatación es particularmente benéfica en pacientes con falla cardíaca aguda y crónica.

VASOPRESORES E INOTRÓPICOS DURANTE EL EMBARAZO

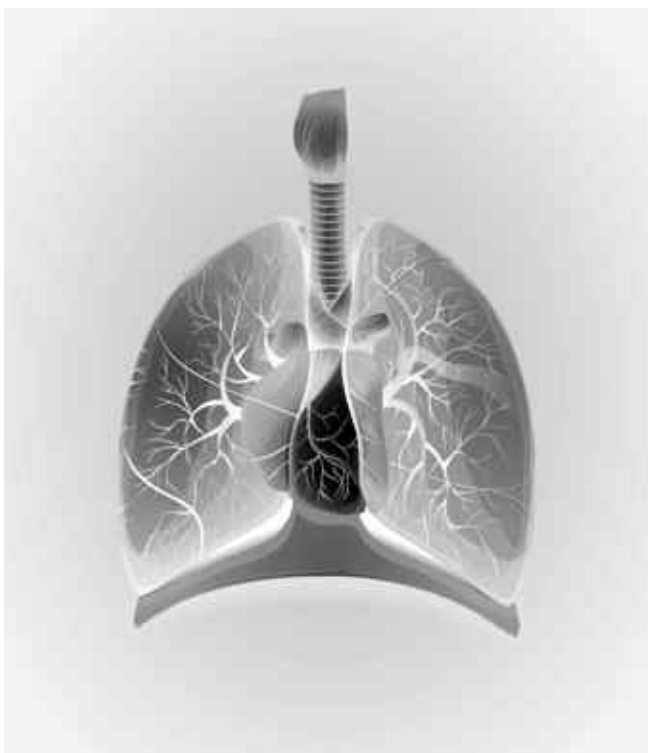
Como se comenta en párrafos anteriores, existen pocos datos sobre el uso de vasopresores en la paciente obstétrica grave.

Los estudios murinos sugieren que los medicamentos que el uso de dobutamina, norepinefrina y epinefrina afectan el flujo sanguíneo uterino.

El uso de medicamentos α -adrenérgicos como la fenilefrina y la norepinefrina ocasionan vasoconstricción uterina y debe evitarse su uso en la paciente grávida tanto como sea posible.

La efedrina que tiene propiedades agonistas α y β , aumenta el flujo sanguíneo uterino así como la presión arterial materna, por lo que debe ser el medicamento de elección para el tratamiento de la hipotensión en la mujer embarazada. Existe un reporte de caso que describe el uso de epinefrina por 2.5 horas en infusión para el manejo de choque anafiláctico en labor sin que se reporten efectos adversos fetales reportados. No existen estudios clínicos sobre el uso de vasopresina en embarazo. Basado en los resultados publicados, es prudente usar la fenilefrina y dopamina como primera elección cuando sea necesario, y posteriormente considerar el uso de norepinefrina o epinefrina como tercera o cuarta línea de tratamiento. En el caso de los inotrópicos, la dobutamina es un agente de clase B, basado en estudios animales y exposición humana. La milrinona es un medicamento clase C el cual no tiene estudios clínicos en humanos, pero un pequeño estudio en animales demostró que atraviesa la barrera placentaria sin efectos adversos fetales. Ambos inotrópicos pueden ser opciones terapéuticas si existe indicación clínica.

El levosimendan es un medicamento que no ha sido aprobado para su uso en Estados Unidos, no existe experiencia con su uso en mujeres embarazadas por lo que no está indicado en este tipo de pacientes hasta que exista evidencia significativa en ensayos clínicos aleatorizados ya que no existen pruebas en humanos o en modelos murinos.



TROMBOEMBOLIA PULMONAR EN EMBARAZO

INTRODUCCIÓN

Comparado con mujeres no embarazadas de la misma edad, la mujer embarazada tiene de 2 a 4 veces más el riesgo de un evento de tromboembolia Pulmonar (TEP). Uno de cada 1000 embarazos (5-7) presentan esta enfermedad, y continúa siendo de las principales causas de mortalidad materna en el mundo. En México, la incidencia de tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio es de 4.7 casos por 10,000 consultas obstétricas, y la mortalidad reportada por esta causa es de 6.6%.

FACTORES DE RIESGO

El aumento del riesgo de trombosis ocasionado por el embarazo y el puerperio se debe principalmente al estado de hipercoagulabilidad, con descenso de los niveles de proteína S (sin cambios en los niveles de antitrombina III o proteína C) aumento de procoagulantes como los factores II, VII, VIII, X y XII, aumento de la resistencia a la proteína C activada durante el segundo y tercer trimestre y la disminución de los niveles del factor activador del plasminógeno I PAI 1 y PAI 2 que llevan a un estado de hipofibrinólisis. Además de la estasis ocasionada por presión de la vena cava inferior por el útero grávido, los cambios hemodinámicos y la presencia de lesión endotelial. Aparte de estos cambios fisiológicos pueden existir una serie de factores de riesgo, ya sean preexistentes o de nueva aparición durante el embarazo, que incrementan de forma significativa el riesgo de enfermedad tromboembólica (**Tabla 1**). Más de la mitad de las mujeres que padecen un accidente trombótico durante el embarazo presentan alguna causa congénita o adquirida de trombofilia. Las mujeres con antecedente previo de tromboembolismo tienen un riesgo de recurrencia del 7-12% durante el embarazo. Con el tratamiento con heparina, el riesgo de recurrencia disminuye a 1-1.5%.

Ángel Augusto Pérez Calatayud
Carlos Gabriel Briones Vega

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica durante el embarazo

TEV previo Trombofilia congénita Déficit proteína C Déficit proteína S Déficit antiitrombina Resistencia a la proteína C (Factor V Leiden) Disfibrinogenemia Variantes del gen de la protrombina (G20210A) Trombofilia adquirida - Síndrome antifosfolípido primario o secundario Edad >35 años Obesidad (IMC >30Kg/m ²) antes o al inicio del embarazo Paridad ≥ 3 Tabaquismo Grandes venas varicosas Parapleja Drepanocitosis Enfermedades inflamatorias Algunos trastornos médicos (síndrome nefrótico, algunas cardiopatías) Trastornos mieloproliferativo	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimiento quirúrgico en el embarazo o el puerperio (aborto, esterilización postparto) • Hiperémesis • Deshidratación • Síndrome de hiperestimulación ovárica • Infección sistémica que requiera antibióticos o ingreso (pielonefritis) • Inmovilización (≥ 3 días de reposo en cama) • Preeclampsia • Hemorragia postparto (> 1 litro) que requiera transfusión • Trabajo de parto prolongado • Cesárea • Paro instrumental medio • Gestación múltiple • Viajes de larga distancia (> 4 horas)
--	--

Tabla 2. Ajuste de la infusión de heparina IV en relación al valor del TPTA

Valor TPTA	Ajuste de la Infusión de heparina
< 35seg (<1.2 control)	Repetir bolo de 80 UI/kg, luego aumentar la tasa de infusión en 4U/kg/h
35-45seg (1.2-1.5 control)	Repetir bolo de 40 UI/kg, luego aumentar la tasa de infusión en 2 UI/kg/h
46-70seg (1.6-2.3 control)	Ningún cambio
71-90seg (2.4-3 control)	Disminuir la infusión en 2 UI/kg/h
> 90seg (> 3 control)	Detener la infusión durante 1h luego disminuir en 3UI/kg/h

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los eventos tromboembólicos en el embarazo constituye un reto para los equipos interdisciplinarios tratantes porque los hallazgos clínicos y paraclínicos característicos de esta enfermedad pueden estar enmascarados en los cambios fisiológicos propios de la gestación.

De esta manera el inicio de su evaluación suele ser complejo, lo que lleva a sobre o subestimar este diagnóstico. El diagnóstico certero de la presencia de enfermedad tromboembólica venosa es un determinante de la reducción de la morbi-mortalidad materna y perinatal inherente no solo a la patología sino a los esquemas de anticoagulación. Desde el punto de vista clínico,

algunos hallazgos que generan confusión son la disnea, el aumento de la frecuencia respiratoria, el edema y dolor de miembros inferiores, condiciones todas que pueden ser interpretadas como normales especialmente al final del embarazo. Es esencial que el diagnóstico objetivo se busque en las mujeres embarazadas con sospecha. Si hay un retraso en la obtención de pruebas objetivas, la terapia anticoagulante debe ser iniciada hasta que las pruebas estén disponibles, a menos que existan fuertes contraindicaciones para su uso. Para el correcto y oportuno diagnóstico de Trombosis Venosa Profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio se requiere de una combinación de varias modalidades que incluye: síntomas y signos, estudios de laboratorio y gabinete

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

La mayor parte de casos de Trombosis Venosa Profunda (TVP) durante el embarazo ocurren en extremidades inferiores, con predisposición de la extremidad inferior izquierda (90%), secundario a la compresión anatómica de la vena iliaca izquierda por las arterias iliaca y ovárica derecha que cruzan en el lado izquierdo originando una compresión de la misma. El diagnóstico de la trombosis venosa profunda se complica debido a que sus síntomas y signos inespecíficos se confunden con los cambios fisiológicos que ocurren en el embarazo, debido a que es frecuente la presencia de edema o dolor en los miembros inferiores durante este período. Un diagnóstico temprano de Trombosis Venosa Profunda resulta crucial, dado que hasta el 24% de pacientes no tratadas desarrollarán un embolismo pulmonar. El embolismo pulmonar potencialmente mortal suele originarse a partir de un coágulo en las venas profundas de la pelvis o de las piernas, incluyendo las venas iliaca interna, femoral y poplíteas.

SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS

- A. Aparición aguda de los síntomas.
- B. Eritema, dolor, calor y edema en una extremidad
- C. Dolor abdominal inferior.
- D. Signos de Homans entre otros.
- E. Espasmo arterial reflejo, con extremidad fría y pálida además de pulsos disminuidos (phlegmasia alba dolens).
- F. Dificultad con la deambulación.

MODELO DE PREDICCIÓN CLÍNICA

En la población no gestante los modelos clínicos predictivos como el puntaje de Wells para Trombosis Venosa Profunda, estratifican a los pacientes para establecer la probabilidad de tener o no eventos tromboticos de acuerdo a lo cual se procede a realizar pruebas diagnósticas confirmatorias. En presencia de un dímero D negativo el valor predictivo negativo es del 99.5%. Sin embargo, la sensibilidad diagnóstica de estos signos y síntomas clínicos es de un 50%, y el diagnóstico se confirma en menos de un tercio de pacientes con estas manifestaciones.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Dímero D:

El Dímero D (DD) es un producto de degradación de la fibrina, su presencia indica un proceso de fibrinólisis posterior a trombosis. Sus niveles plasmáticos se encuentran elevados en Trombosis Venosa Profunda, tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio, neoplasias, infarto, trombosis arterial, coagulación intravascular diseminada, neumonía, embarazo, traumatismo reciente o hepatopatía.

Durante el embarazo hay un aumento progresivo de los niveles de DD con retorno a niveles normales alrededor de 4 a 6 semanas postparto, lo que hace muy poco útil su interpretación cuando su resultado es positivo especialmente si su reporte es cualitativo. Algunos estudios han planteado la utilidad de crear puntos de corte de valores "fisiológicos" durante la gestación de DD considerando valores de 280 µg/L hasta 650 µg/L al final del último trimestre como normales, por lo que solo niveles superiores deberían ser tenidos en cuenta como un hallazgo patológico.

Se necesitan ensayos clínicos prospectivos antes de poder dar una recomendación para su utilización. Las complicaciones obstétricas como el desprendimiento placentario, la preeclampsia y la sepsis también pueden elevar los niveles de dímero D.

Por lo tanto, aunque el dímero D desempeñe un papel importante para la exclusión de la Enfermedad tromboembólica venosa en poblaciones no embarazadas, su uso en el embarazo todavía es tema de gran debate y no puede emplearse como método de exclusión de Enfermedad tromboembólica venosa durante el embarazo.

TROMBOEMBOLIA PULMONAR FISIOPATOLOGÍA

La tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio condiciona una obstrucción vascular que puede ser parcial o total, el primer evento respiratorio es la existencia de una zona con adecuada ventilación y mal perfundida, el segundo evento es la obstrucción de la vía aérea pequeña y ductos alveolares para disminuir el espacio muerto alveolar, el tercer evento y más importante es la hipoxemia arterial. La tromboembolia pulmo-

nar en el embarazo y puerperio compromete el transporte eficiente de oxígeno (O_2) y dióxido de carbono (CO_2) a nivel pulmonar, la disminución de la presión arterial de oxígeno arterial (PaO_2) y el incremento en el gradiente alvéolo arterial de oxígeno $[(A-a)O_2]$ son las anormalidades más frecuentes en el intercambio gaseoso. Se incrementa el espacio muerto, la ventilación y perfusión están en relación con el flujo sanguíneo de las arterias pulmonares obstruidas y la redistribución a otras unidades de intercambio gaseoso, pueden ocurrir también cortocircuitos de sangre venosa en la circulación sistémica. De manera normal en los pulmones la ventilación y perfusión (V/Q) se correlacionan, el índice de ventilación en las estructuras de intercambio gaseoso y el flujo sanguíneo en los capilares pulmonares es de 1.

La transferencia de oxígeno está comprometida cuando la ventilación alveolar a los capilares pulmonares está reducida en relación al flujo sanguíneo (V/Q baja); el índice ventilación perfusión cae a < 1 . Los cortocircuitos de derecha a izquierda, ocurren cuando no hay ventilación en unidades pulmonares perfundidas o cuando la sangre venosa evita la circulación pulmonar y entra a la circulación sistémica. La difusión de CO_2 desde los capilares en las unidades de intercambio gaseoso, disminuye de manera adicional la presión alveolar de oxígeno.

El incremento del $[(A-a)O_2]$ representa la ineficiencia de la transferencia a nivel pulmonar, como resultado de la disminución del índice de ventilación en relación a la perfusión en las unidades de intercambio gaseoso.

La génesis y la gravedad de la hipoxemia es multifactorial, varios mecanismos explican la presencia de hipoxemia arterial en el escenario de la tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio:

- A. Defectos de ventilación perfusión con una relación V/Q incrementada en las áreas hipoperfundidas, puede disminuir en algunas zonas sobreperfundidas o en áreas de atelectasias;
- B. Cortocircuitos pulmonares o cardiacos debidos a la apertura de anastomosis arteriovenosas pulmonares preexistentes o a un foramen oval permeable;
- C. Reducción en la saturación venosa mixta de oxígeno, secundaria a la disminución del gasto cardiaco;
- D. Alteraciones de la difusión.

En la mayoría de los casos estos mecanismos probablemente interactúan, y su importancia depende de la patología cardiopulmonar condicionante previa. Los defectos de ventilación perfusión son la causa más común del compromiso en el intercambio de oxígeno. La tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio causa redistribución de flujo, así que algunas unidades de intercambio gaseoso tienen bajo índice de ventilación perfusión, mientras que otras unidades tienen altos índices de ventilación perfusión. La hipoxemia arterial ocurre cuando el flujo venoso compromete las unidades de intercambio pulmonar. Las atelectasias son causadas por pérdida del surfactante y hemorragia alveolar, lo que contribuye a la disminución de los índices de V/Q y a la hipoxemia arterial. Un cortocircuito existe cuando la sangre venosa ingresa a la circulación sistémica sin pasar a través de las unidades pulmonares ventiladas de intercambio gaseoso. La falla en el oxígeno suplementario para corregir la hipoxemia arterial que acompaña a la tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio a menudo refleja la existencia de un cortocircuito de derecha a izquierda de sangre venosa en el corazón, en los pulmones o ambos. En tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio aguda, los cortocircuitos intracardiacos ocurren a través de un foramen ovale permeable; la presión auricular derecha excede la presión auricular izquierda aun si ambas son normales.

La aplicación de presión positiva al final de la espiración o presión positiva continua a la vía aérea puede empeorar el cortocircuito, porque la presión positiva de la vía aérea incrementa de manera adicional la resistencia vascular pulmonar por un incremento en la presión alveolar y la compresibilidad de los vasos pulmonares. El incremento resultante de la presión auricular derecha exacerba la derivación intracardiaca de derecha a izquierda. Una presión baja de oxígeno en la sangre venosa también puede contribuir a la hipoxemia arterial cuando la tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio causa falla ventricular derecha FVD, el gasto cardiaco (GC) bajo favorece un mayor incremento en la extracción de oxígeno en los tejidos, lo cual disminuye la presión parcial de oxígeno en la sangre venosa por debajo de niveles normales.

La sangre venosa con una presión parcial de oxígeno anormalmente baja amplifica el efecto del bajo índice V/Q cuando sucede en unidades de intercambio gaseoso de un pulmón enfermo

a la circulación sistémica. En contraste, el contenido de oxígeno arterial no se afecta por la presión de oxígeno baja, cuando los pulmones son sanos y los índices de ventilación al flujo sanguíneo en las unidades de intercambio de gas son próximas a 1. En pacientes con tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio el espacio muerto se incrementa porque las unidades pulmonares continúan ventiladas a pesar de que la perfusión esté ausente. El incremento en el espacio muerto compromete la eliminación eficiente de CO₂, sin embargo los quimiorreceptores sensibles a cualquier incremento en la presión parcial de CO₂, incrementan la ventilación minuto, por ello disminuyen la presión arterial de bióxido de carbono (PaCO₂) a lo normal o cercana a ello. Por consiguiente la mayoría de pacientes con tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio se presentan con una PaCO₂ menor a lo normal y alcalosis respiratoria debido a un incremento en la ventilación minuto.

La capacidad de difusión de monóxido de carbono en una respiración simple (DLCO) es una técnica sensible y estandarizada que analiza el intercambio de gas pulmonar anormal al medir el índice de captación, a menudo se encuentra disminuida en tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio.

La disminución del gasto cardiaco reduce la presión parcial de oxígeno de la sangre venosa, lo que aumenta el efecto deletéreo de una baja relación de la ventilación-perfusión. La atelectasia pulmonar secundaria a la disminución del flujo capilar por obstrucción, debido a la disminución de la sustancia tensoactiva e inestabilidad alveolar secundaria, es otro mecanismo que altera la relación ventilación/perfusión. La descompensación hemodinámica ocurre no solamente debido a la obstrucción del flujo sanguíneo sino también por la liberación de factores humorales, tales como serotonina de las plaquetas, trombina del plasma e histamina de los tejidos. La tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio incrementa la resistencia vascular pulmonar, particularmente atribuible a vasoconstricción hipóxica.

En pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa, la presión sistólica arterial pulmonar (PSAP) puede duplicarse aproximadamente a 40 mmHg. Un incremento mayor al doble puede observarse en pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa, bajo circunstancias extremas en pacientes con tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio

crónica con hipertensión pulmonar, la PSAP puede exceder a la presión arterial sistémica.

El incremento en la sobrecarga del ventrículo derecho (VD) puede causar dilatación ventricular derecha, hipoquinesia, regurgitación tricúspide con dilatación anular de la válvula tricúspide y finalmente FVD. Mientras este proceso patológico evoluciona, la mayoría de los pacientes mantienen una presión arterial sistémica durante 12 a 48 horas y puede dar la impresión de estar estable en su hemodinamia, y de manera abrupta condicionar hipotensión arterial sistémica y falla cardiaca. La dilatación ventricular derecha atribuible a la sobrecarga causa una desviación a la izquierda del septum, la contracción ventricular derecha continúa aun después de iniciada la relajación en la fase telesistólica, el septum ventricular permanece aplanado durante la sístole para después protruir al ventrículo izquierdo, este movimiento paradójico del septum distorsiona la cavidad ventricular izquierda. Existe un compromiso ventricular diastólico izquierdo, atribuible al desplazamiento septal, a la distensibilidad ventricular izquierda reducida y al compromiso del llenado ventricular izquierdo durante la diástole. La contracción auricular izquierda tiene una contribución mayor a lo normal en el llenado ventricular izquierdo. Con el incremento en el estrés de la pared ventricular derecha, se puede desarrollar isquemia cardiaca, por el incremento en la presión ventricular derecha que comprime la arteria coronaria derecha, disminuye la perfusión subendocárdica y limita el aporte de oxígeno al miocardio. Los microinfartos ventriculares permiten una elevación de troponinas, y la sobrecarga ventricular derecha condiciona elevación del péptido natriurético tipo B y pro-B. La respuesta hemodinámica a la tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio, su comportamiento clínico y fisiopatológico se encuentra directamente relacionado con la existencia de daño cardiopulmonar previo y el tamaño del trombo, se correlaciona con la presión media de la arteria pulmonar (mPAP), aurícula derecha (AD), la frecuencia cardiaca y la PaO₂. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se observa cuando la obstrucción es del 25 al 30%. Una obstrucción > 50% genera en el ventrículo derecho (VD) una mPAP de 40 mmHg o sistólica de 60 mmHg corroborada por ecocardiografía. El incremento de la presión de la AD tiene relación con la mPAP y el grado de obstrucción vascular, su elevación sugiere obstrucción grave de la vía de salida del VD.

Una presión de AD > 10 mmHg sugiere obstrucción vascular > 50% y cuando es < 10 mmHg indica que la obstrucción no es mayor del 25%. El GC puede encontrarse normal o incrementado por actividad simpática mediada por hipoxia, con un incremento de la respuesta inotrópica/cronotrópica y la venoconstricción, condicionando un gradiente de presión favorable para el VD al aumentar la precarga de la curva de Frank-Starling. Para que el GC disminuya se requiere una obstrucción del 50%. Cuando estos mecanismos compensadores fallan, condicionan FVD que se caracteriza por un incremento de la mPAP, dilatación del VD, aumento de la presión biauricular, mayor respuesta cronotrópica e hipotensión arterial a lo que se denomina tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio masiva. Con el incremento de la presión y la tensión de la pared del VD, el gasto cardiaco disminuye y la presión arterial se sostiene por vasoconstricción sistémica hasta que la reducción del gasto cardiaco la hace disminuir. Esto compromete la presión de perfusión coronaria en el VD, agrava la isquemia y establece un estado de disfunción a través de un círculo vicioso. Si la isquemia se sostiene, el daño celular puede progresar a un infarto transmural o subendocárdico del VD en presencia o no de enfermedad aterosclerosa, lo cual induce FVD con hipoquinesia regional o global y un estado de choque cardiogénico irreversible. En tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio masiva, el incremento en la sobrecarga del VD permite un incremento del trabajo miocárdico del VD y mayor consumo de oxígeno. El índice cardiaco cae a pesar de una adecuada presión sanguínea, un constante incremento en la contractilidad y en la precarga del VD. Como la presión sistémica cae finalmente y la presión del VD se incrementa, la presión del gradiente entre la aorta y el VD disminuye. La isquemia cardiaca, sin embargo, no se explica por el deterioro del gasto ventricular izquierdo, es probable que también sea resultado de la restricción pericárdica en respuesta a la dilatación del VD y al cortocircuito izquierdo del septum interventricular.

El incremento de la sobrecarga VD por la obstrucción se debe a la combinación de la falla ventricular y disminución de la precarga ventricular izquierda.

La distorsión de la geometría del septum condiciona en conjunto el descenso del índice cardiaco. Esta secuencia de eventos se puede observar en tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio aguda debido a que el VD no está hiper-

trófico y por ello, está menos dispuesto a responder al incremento inicial de la sobrecarga.

El embolismo pulmonar sin infarto pulmonar es la regla en general y el verdadero infarto es la excepción. El infarto pulmonar es más probable que ocurra en pacientes con falla ventricular izquierda preexistente o enfermedad pulmonar previa. La hemorragia pulmonar debido a la obstrucción de las arterias pulmonares distales y al influjo de la sangre arterial bronquial se resuelve sin infarto en la mayoría de los pacientes, pero puede progresar a infarto en aquéllos con enfermedad cardiaca preexistente. Los pacientes con sistema cardiopulmonar previo anormal tienen inestabilidad clínica y hemodinámica aun con menor grado de obstrucción vascular y una mayor incidencia de choque cardiogénico. Hemodinámicamente se caracterizan por GC disminuido y mPAP que no correlaciona con el grado de obstrucción vascular, pero sí con el de hipertensión venocapilar. Este incremento de la presión capilar se atribuye a un foramen oval permeable, isquemia con o sin necrosis del VD, interdependencia ventricular, disminución del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo e incremento de la presión auricular izquierda.

CUADRO CLÍNICO

La tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio es un trastorno potencialmente fatal con una amplia presentación de manifestaciones clínicas, que va desde ser silente hasta condicionar inestabilidad hemodinámica. Ciertos síntomas son comunes y pueden servir como indicios importantes, la falta de especificidad indica la necesidad de pruebas adicionales cuando la sospecha clínica es compatible con tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio. La disnea, taquipnea y dolor torácico están presentes en el 97% de los pacientes con tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio sin enfermedad cardiopulmonar agregada. La disnea es el síntoma más frecuente de tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio, cuando es aislada y de inicio rápido es debido a tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio de predominio central y la taquipnea es el signo más frecuente. La presencia de dolor pleurítico, tos y hemoptisis a menudo sugieren un embolismo menor; el dolor es generalmente secundario a un émbolo distal cercano a la pleura que condiciona irritación,

se correlaciona por radiografía con la presencia de consolidación.

A este síndrome de manera impropia se le llama “infarto pulmonar” a pesar de que la correlación histopatológica es una hemorragia alveolar y de manera excepcional se asocia con hemoptisis. La presencia de dolor torácico de tipo anginoso probable esté en relación a la isquemia ventricular derecha, en la exploración física los hallazgos de FVD incluyen ingurgitación de las venas de cuello con ondas V, acentuación del componente pulmonar del segundo ruido cardiaco, soplo sistólico paraesternal izquierdo que se incrementa con la inspiración. En pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa se puede establecer la siguiente clasificación:

TEP menor:

Causada por un émbolo pequeño que a menudo no produce síntomas, en algunas ocasiones lo común es la disnea al ejercicio. Algunas ocasiones la primera anomalía que el paciente manifiesta es debido a infarto pulmonar, que ocurren en obstrucción de las ramas de la arteria pulmonar de tamaño mediano. Un dolor pleural punzante se desarrolla y puede estar asociado a hemoptisis. El paciente respira rápido y de manera superficial secundario al dolor, no presenta cianosis ya que la alteración del intercambio gaseoso es discreta. Podemos encontrar signos de infarto pulmonar, derrame, consolidación o bien ambas con frote pleural. La fiebre es común y en algunas ocasiones es difícil hacer diagnóstico diferencial con derrame de etiología infecciosa. Comúnmente, la fiebre y el dolor condicionan taquicardia sinusal. La tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio menor no compromete el VD, el GC se mantiene, no ocurre hipotensión, la presión venosa y los ruidos cardiacos son normales.

Tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio Masiva:

Está condicionada por una obstrucción súbita de la circulación pulmonar > 50%, se observa un incremento en la sobrecarga ventricular derecha y, si el gasto se mantiene, existe un incremento de la PSAP y un incremento en el trabajo ventricular derecho.

La presión ventricular telediastólica y la presión auricular derecha se incrementan a 15-20 mmHg con el colapso ventricular. La dilatación ventricular derecha permite la regurgitación tricuspídea y compromete el llenado ventricular

izquierdo. El GC disminuye condicionando hipotensión. La caída en la presión aórtica y el incremento en la presión ventricular derecha pueden originar isquemia del VD, y por lo tanto, una reducción crítica de la perfusión coronaria derecha. La hipoxemia arterial se correlaciona con la extensión del embolismo si no existe enfermedad cardiopulmonar previa. La tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio masiva sin hipoxemia con una PaO₂ normal se debe considerar un diagnóstico alternativo. La principal causa de hipoxemia son los defectos de ventilación/perfusión, los cortocircuitos a través de áreas de infarto y zonas colapsadas, foramen oval permeable, y baja en la saturación de oxígeno secundario a GC disminuido. La hipoxemia disminuye la liberación tisular de oxígeno e impide la adaptación circulatoria por su efecto vasodilatador. El paciente se encuentra angustiado con respiración corta, dificultad respiratoria y puede desarrollar síncope por la combinación de hipoxemia y disminución del GC. La coexistencia de hipotensión, hipoxemia e incremento del trabajo cardiaco con frecuencia son origen de dolor torácico de tipo anginoso; los signos secundarios a la disminución del gasto cardiaco son: taquicardia sinusal, hipotensión e hipotermia periférica. El paciente está disneico, cianótico y tiene signos de compromiso cardiaco derecho, el incremento de la presión venosa es difícil de apreciar debido al distress respiratorio; existe además, ritmo de galope en la región esternal baja y un desdoblamiento del segundo ruido cardiaco por retraso de la eyección ventricular derecha, difícil de apreciar también por la taquicardia acompañante.

El componente pulmonar del segundo ruido cardiaco generalmente no es audible si la mPAP se incrementa de manera discreta. La reducción del llenado ventricular explica por qué la disnea en estos pacientes se exacerba con maniobras que incrementan el retorno venoso sistémico y consecuentemente la precarga ventricular izquierda, como es en la infusión de coloides intravenosos o la posición horizontal.

Tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio Submasiva:

Se debe a múltiples émbolos de tamaño pequeño a moderado que se acumulan durante semanas. El hecho de que la obstrucción ocurra lentamente permite la adaptación ventricular; consecuentemente la presión ventricular sistólica

derecha es mayor que la tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio aguda menor.

El incremento en la presión telediastólica ventricular derecha y presión auricular derecha es menor a la tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio masiva por lo que hay tiempo para que la adaptación ocurra y el grado de falla ventricular es menor que el correspondiente a la obstrucción arterial pulmonar.

Los síntomas principales son el incremento en la disnea y disminución en la tolerancia al ejercicio. La presión sanguínea y la frecuencia cardiaca son usualmente normales y el GC se mantiene. Comúnmente, la presión venosa se incrementa y un tercer ruido cardiaco es audible, que puede acentuarse con la inspiración. Existen también signos y síntomas intermitentes de infarto pulmonar que ocurren durante la formación de la obstrucción. En casos avanzados, el GC disminuye y se desarrolla una franca FVD y aparentar un episodio de tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio masiva.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico oportuno para tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio parece difícil, ya que puede acompañar o tener semejanza a otras enfermedades cardiopulmonares con las que habrá que hacer diagnóstico diferencial. Una estrategia óptima consiste en pensar en la tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio como una posibilidad diagnóstica de acuerdo a los signos y síntomas de presentación.

Un abordaje diagnóstico integral debe incluir, historia clínica adecuada, con exploración física completa correlacionada con estudios de laboratorio y gabinetes.

DETERMINACIÓN DEL DÍMERO-D

El dímero-D es un producto de la degradación de la fibrina que se genera como consecuencia de la activación del sistema fibrinolítico endógeno. El valor de corte para considerar la prueba como positiva depende del método de determinación utilizado. De todos estos métodos, los que nos permiten una determinación cuantitativa son los más difundidos actualmente. En general, son técnicas sensibles, pero poco específicas

debido a que su valor se puede elevar como respuesta a múltiples situaciones clínicas (tumores, infecciones, traumatismos, embarazo, etc.). Su negatividad presenta un valor predictivo negativo (VPN) alto, en general superior al 95 %. Por ello, su aplicación clínica fundamental es excluir el diagnóstico de tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio en combinación con una probabilidad clínica baja o moderada, estimada empíricamente o mediante las escalas anteriormente mencionadas. Por el contrario, en aquellos casos en los que la probabilidad clínica de enfermedad sea alta, un resultado negativo en la determinación del dímero-D no es suficiente para excluir este cuadro.

GASOMETRÍA ARTERIAL

Los cambios característicos en el intercambio gaseoso son la reducción en la PaO₂ y una PaCO₂ que a menudo es normal o baja debido a la hipoventilación. La tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio se asocia con hipoxemia arterial, pero hasta en un 20% de los pacientes con tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio tienen una PaO₂ normal sobre todo en pacientes jóvenes sin enfermedad cardiopulmonar previa. La alcalosis respiratoria es un hallazgo común.²⁶ Los ensayos clínicos son discordantes en sus resultados en relación a la diferencia del gradiente alveoloarterial de oxígeno [(A-a) O₂], que bien podría ser más sensible para tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio que la PaO₂, pero un 15-20% de los pacientes con tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio tienen un [(A-a) O₂] normal.

LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Que sea normal en presencia de una tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio masiva o submasiva es un hallazgo infrecuente, pero sí se ha reportado en 16 a 34%. En la mayoría de las veces encontramos alteraciones como las atelectasias subsegmentarias, derrame pleural derecho, opacidad de base pleural (joroba de Hampton), elevación del hemidiafragma y alteraciones cardiovasculares como amputación de la arteria pulmonar (signo de Palla) u oligohemia focal (signo de Westermark). Una arteria pulmonar

prominente puede observarse cuando la mPAP se incrementa (signo de Fleischner). La principal utilidad de la radiografía de tórax es excluir en pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa, padecimientos que simulan tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio como neumonía, neumotórax, etc.

ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

Es útil para descartar otros procesos y tiene alta sensibilidad para identificar HAP y dilatación aguda del VD en pacientes sin cardiopatía previa.

Las anomalías más frecuentes que pueden desarrollarse en el escenario de una tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio son inespecíficas e incluyen cambios en la onda T, especialmente de V1 a V4 (inversión de la onda T que podría estar en relación a cambios reversibles, como un reflejo de la isquemia inferior posterior debido a la compresión de la arteria coronaria derecha como resultado de la sobrecarga al VD, Qr en V1, anomalías del segmento ST, desviación del eje a la derecha o a la izquierda y la taquicardia sinusal. El bloqueo transitorio de rama derecha del haz de His (BRDHH), P pulmonar, SI QIII TIII (complejo de McGinn White), SI QIII TIII, la fibrilación auricular y otras alteraciones del ritmo son inusuales, la presencia de anomalías electrocardiográficas se puede presentar hasta el 87% de los casos. de los casos, sin embargo durante el embarazo la presencia del SI QIII TIII es un hallazgo considerado normal en el EKG debido a la rotación del eje, por los cambios anatómicos del embarazo.

ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) es en la actualidad la prueba más importante y que con más frecuencia se utiliza para el diagnóstico de esta afección. Aporta información pronóstica sobre la gravedad del cuadro y permite a su vez una adecuada evaluación del tamaño del ventrículo derecho. Por otro lado, permite diferenciar otros procesos que podrían confundirse con esta entidad. Los avances tecnológicos que se están dando en los últimos años en el mundo del diagnóstico por imagen han quedado también reflejados en este campo. Las nuevas TC multicorte

permiten una adecuada visualización de las arterias pulmonares hasta el nivel segmentario y, en ocasiones, incluso subsegmentario. Este método diagnóstico tiene una sensibilidad del 83% (hasta el 90% al ampliar el estudio en la misma exploración a las extremidades inferiores con flebo-TC) y especificidad del 96%. La sensibilidad de esta técnica depende tanto de las características técnicas del aparato, como de la localización anatómica del trombo (el 97% en vasos lobares, el 68% en segmentarios y el 25% en subsegmentarios). En este mismo estudio se observó que el VPN de una TC negativa en los pacientes con una probabilidad clínica de enfermedad baja o intermedia (determinada por la escala de Wells I) fue del 96 y el 89%, respectivamente. Por el contrario, en aquellos casos en los que se estimó una probabilidad preprueba alta, ésta disminuyó hasta el 60%. Por lo tanto, en el manejo de este subgrupo de pacientes se hace necesario la realización de otras pruebas diagnósticas para excluir este cuadro.

Su utilización debe de individualizarse en pacientes con insuficiencia renal debido a la necesidad de inyectar una cantidad no desdeñable de contraste que permita una correcta visualización del árbol vascular.

Actualmente, la utilización de la angio-TC se ha difundido en los servicios de urgencias hasta tal punto que en ocasiones se utiliza en exceso, con la consiguiente sobreexposición del tejido de la glándula mamaria de los pacientes al efecto de la radiación. Esto es especialmente importante en el caso de las mujeres jóvenes.

GAMMAGRAFÍA PULMONAR

Esta prueba se ha considerado la prueba de imagen de elección para el diagnóstico de esta enfermedad hasta la llegada de la TC multicorte. Disponible en pocos hospitales, en ocasiones difícil de interpretar y con una rentabilidad diagnóstica global inferior al 30%, su uso ha quedado relegado a un segundo término.

OTRAS PRUEBAS

En el 80% de los casos de tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio se puede demostrar la existencia de una Trombosis Venosa Profunda en las extremidades inferiores. Esta

es, en más de la mitad de los casos, asintomática. Por el contrario, el 50% de los pacientes con Trombosis Venosa Profunda sintomática presentan un tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio, muchos de ellos silentes.

La ecografía Doppler del sistema venoso de los miembros inferiores demuestra la existencia de un coágulo en menos del 30% de los pacientes que consultan por sospecha de embolia.

Por lo tanto, una estrategia diagnóstica basada en la identificación del cuadro trombótico venoso periférico mediante el empleo de ecografía o flebografía podría ser una alternativa que se debe considerar en algunas situaciones clínicas. Actualmente, extender el estudio angio-TC al territorio venoso pélvico y de las extremidades inferiores (flebo-TC) es una opción válida.

La angio-resonancia magnética es una herramienta diagnóstica prometedora, especialmente en aquellos pacientes con alergia al contraste o en quienes se debería de evitar el uso de radiaciones ionizantes. Su rentabilidad queda pendiente de evaluación en el estudio PIOPED III.

Respecto a la ecocardiografía, su interés radica en apoyar la sospecha diagnóstica de este cuadro “a pie de cama” en aquellas situaciones en las que la situación clínica (inestabilidad hemodinámica) impide su desplazamiento hasta la sala de radiología.

En los pacientes aparentemente menos graves aporta una información pronóstica importante sobre la potencial gravedad del cuadro.

La arteriografía pulmonar constituye estándar de oro clásico para el diagnóstico del tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio.

Es una técnica cara, invasiva, compleja de interpretar y al alcance de muy pocos hospitales. Su uso no está recomendado en las primeras fases de la evaluación de estos pacientes.

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

El verdadero interés de todas estas pruebas radica en su integración práctica dentro de una estrategia de diagnóstico que sea costo-efectivo y permita reducir el número de estudios de imagen necesarios para excluir este proceso sin por ello perder sensibilidad diagnóstica.

En general, se acepta como válido un protocolo en el que el porcentaje de recidivas tromboembólicas a los 3 meses en los pacientes en los que se ha excluido inicialmente un tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio sea <2%. Esta cifra es semejante a la observada en el estudio PIOPED en los pacientes en los que se excluyó este cuadro tras la realización de una arteriografía considerada normal.

Existen varios algoritmos de toma de decisión, pero como norma general debemos insistir en que deben de individualizarse, dependiendo de las condiciones propias de cada hospital. La Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR) propone una aproximación diagnóstica basada en 3 pasos:

Primer paso:

Se basa en la estimación de una probabilidad preprueba de enfermedad y en la determinación del dímero-D mediante una técnica de alta sensibilidad. Su objetivo es excluir enfermedad en un subgrupo de pacientes.

Segundo paso:

Tiene por objeto demostrar la presencia de enfermedad en pacientes con sospecha alta de enfermedad o con una determinación positiva de dímero-D. La angio-TC es la herramienta básica y más frecuentemente utilizada en la actualidad. La gammagrafía pulmonar se podría utilizar en los casos en los que no pueda utilizarse la angio-TC. El estudio no invasivo de las extremidades inferiores por ecografía venosa o flebo-TC se reservaría para los pacientes con angio-TC negativa o con un estudio gammagráfico no concluyente.

Tercer paso:

Se basa en la realización de pruebas de referencia (arteriografía o flebografía). Nos lo plantearíamos en aquellos pacientes en los que pueda existir una discordancia entre la probabilidad preprueba de tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio y los hallazgos de las diferentes pruebas diagnósticas utilizadas en el segundo paso.

En los pacientes con cuadros más graves, el protocolo de diagnóstico vendrá condicionado por la situación hemodinámica del paciente y la necesidad de actuaciones terapéuticas inmediatas. En estos casos, la realización de una ecocardiografía puede tener una mayor relevancia.

Estratificación del riesgo:

Tan importante como diagnosticar una enfermedad es predecir la gravedad y la posibilidad de complicaciones en su curso clínico. Sólo de esta forma podremos identificar a un subgrupo de pacientes hemodinámicamente estables, candidatos a recibir cuidados e intervenciones terapéuticas concretas.

La presencia de síncope o la determinación de la troponina como marcador de estratificación de riesgo han sido objeto de estudio en los últimos años, con resultados prácticos contradictorios a la hora de predecir la mala evolución. Por el contrario, varios estudios han demostrado que los pacientes que presentan datos ecocardiográficos de disfunción del ventrículo derecho junto con marcadores cardíacos elevados presentan una tasa de mortalidad temprana por todas las causas de hasta el 38%.

Con el objeto de simplificar la evaluación pronóstica del enfermo, se han desarrollado varios modelos clínicos predictores de riesgo. De todos ellos, el Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) es, probablemente, el más ampliamente validado. Esta escala permite estratificar a los pacientes en 5 clases de riesgo. Cuando estas 5 categorías se dicotomizan en riesgo bajo y alto, la escala PESI tiene una sensibilidad de más del 90% y un VPN > 98% para predecir defunción.

Esta escala también podría identificar a un subgrupo de pacientes con un probable riesgo bajo de complicaciones y que podrían ser candidatos a un manejo ambulatorio. Su integración dentro de una estrategia de alta hospitalaria temprana queda pendiente de validación en varios estudios.

TRATAMIENTO DE LA TROMBOEMBOLIA PULMONAR EN EL EMBARAZO Y PUERPERIO EN EL EMBARAZO

Se deben tener en cuenta ciertas consideraciones con respecto a la anticoagulación durante el embarazo: la seguridad del feto y la madre, eficacia del régimen de tratamiento indicado, así como también la estrategia de dosis para el tratamiento agudo, tratamiento secundario durante y después del parto.

COMPLICACIONES FETALES DE LOS ANTICOAGULANTES DURANTE EL EMBARAZO

Existen dos complicaciones potenciales en el feto con anticoagulación materna: la teratogénesis y las hemorrágicas. La HNF y la HBPM no cruzan la barrera placentaria, por lo tanto, no existe riesgo teratogénico o hemorrágico en el feto, pero si pueden ocurrir hemorragias en la unión útero-placentaria.

El riesgo de hemorragia en el neonato ocurre especialmente durante el trauma del trabajo de parto. Existen estudios publicados que informan sobre la seguridad fetal con la administración de HNF y HBPM. Los derivados cumarínicos atraviesan la barrera placentaria y causan efectos teratogénico y hemorrágicos en el feto.

Su administración durante las primeras 6 semanas de gestación puede ser segura, pero entre las 6 y 12 semanas existe riesgo de defectos en el embrión. También puede producir anomalías del sistema nervioso central con su administración en cualquiera de los 3 trimestres, sin embargo se puede administrar durante el embarazo de acuerdo al riesgo beneficio y recomendaciones de las guías nacionales e internacionales.

COMPLICACIONES MATERNAS

Las complicaciones maternas incluyen hemorragia, osteoporosis, trombocitopenia, dolor en el sitio de las inyecciones debido a los componentes de la heparina y necrosis de piel por la warfarina. En un estudio de 100 pacientes embarazadas tratadas con HNF, la incidencia de hemorragia mayor fue del 2% siendo baja y no consistente con la incidencia de hemorragia en población de no embarazadas con Trombosis Venosa Profunda tratada con warfarina. La acción terapéutica de la HNF en las embarazadas es prolongada y puede persistir por más de 28 horas después de la administración de la última dosis; lo que complica su utilización antes del parto. Las complicaciones hemorrágicas con HBPM son poco frecuentes.

En la población de no embarazadas, la trombocitopenia inducida por HNF tiene una incidencia del 3%, siendo menor con la administración de HBPM.

Se produce debido a un proceso inmune mediado por la inmunoglobulina G que complica la extensión de la trombosis favoreciendo la aparición de trombosis arterial nueva. Su diagnóstico es dificultoso porque los estudios de activación plaquetario no siempre se encuentran disponibles. Se debe sospechar con recuento plaquetario menor a $100 \times 10^9/L$ o bien ante una caída en el recuento plaquetario del 50% de los valores iniciales 5 a 15 días después de haber comenzado el tratamiento anticoagulante.

En el caso de una paciente embarazada con trombocitopenia inducida por heparina que requiere anticoagulación, se debe indicar heparinoide y danaparoid sódica que no cruzan la barrera placentaria, no tienen reacción cruzada con HNF y no producen trombocitopenia recurrente siendo a su vez efectivas como agente antitrombótico. HBPM no se debe administrar como droga alternativa

ante una trombocitopenia inducida por HNF. Numerosos estudios publicados han demostrado que el tratamiento prolongado con HNF en animales de laboratorio y en pacientes provocan osteoporosis. Los resultados de estudios relevantes en pacientes tratados con HNF durante períodos prolongados, demuestran una incidencia de fractura vertebral en un 2 a un 3% y disminución en la densidad ósea en el 30% de los pacientes tratados. Recientemente, Shaughnessy en estudios preclínicos demuestran que la HNF provoca osteoporosis mediante una disminución en la formación ósea y un aumento en la reabsorción. Las HBPM presentan menor riesgo de producir osteoporosis cuando se la compara con HNF. Pettila publicaron un estudio en 48 pacientes embarazadas que fueron randomizadas a dosis profilácticas de dalteparin (n=21) y HNF (n=23), el grupo tratado con HNF mostró menor densidad ósea en forma significativa.



EMBOLISMO DE LÍQUIDO AMNIÓTICO

Enrique Gómez Bravo Topete
Jesús Carlos Briones Garduño
Martín Rodríguez Roldán
Ángel Augusto Pérez Calatayud

INTRODUCCIÓN

El embolismo de líquido amniótico o embolia de líquido amniótico es un síndrome que ocurre durante el trabajo de parto en el puerperio inmediato; raramente se presenta después de las 48 hrs de la resolución obstétrica. Y está fuertemente asociado a la pérdida de continuidad del amnios; ya sea espontánea o artificial (por ejemplo: cesárea, durante el parto, amniorrhexis, amniotomía). Que se caracteriza por hipoxemia, hipotensión con estado de choque, alteración del estado mental y coagulación intravascular diseminada.

HISTORIA

De Baillie en 1825 informa de la necropsia en paciente obstétrica con datos de embolismo de líquido amniótico. Durante el decenio de 1920, Ricardo Meyer informó la presencia de restos celulares fetales en la circulación materna. En 1940, Steiner y Luchbaugh describieron los datos de las necropsias de ocho casos de embolia por líquido amniótico. Hasta 1950 solo se habían reportado 17 casos. Ya en 1879 Morgan presenta una serie de 272 casos. Y para la década de 1990 Clark M. estudia las alteraciones hemodinámicas, los criterios diagnósticos y la teoría sobre su etiología en 41 casos. En 2003 se tienen documentados 400 casos.

INCIDENCIA

Es variable, teniendo reportes de 1 por cada 8 000 hasta 1 por cada 83 000 partos. En un estudio hecho en California se informó una incidencia de 1 por cada 20 640 partos. Clark SL y colaboradores, reportaron que un 70% de los casos de embolismo por líquido amniótico ocurrieron antes del parto, y un 30% después de este, incluyendo los casos ocurridos durante la cesárea. Al momento del evento la gran mayoría de pacientes se encontraban con las membranas rotas, bien sea artificialmente o había ocurrido de manera espontánea.

MORTALIDAD

Representa del 5 a 18% de las muertes maternas. En otros estudios las pacientes diagnosticadas con embolismo por líquido amniótico tienen una

mortalidad que va desde 26 a 86%. Se calcula que mueren 7.8 a 12 pacientes por cada millón de partos por esta etiología.

ducir obstrucción mecánica y una reacción de tipo anafilactoide con afección sistémica. **Figura 1.**

SOBREVIDA

Se informa en el año de 1976 sobre el primer caso de embolismo de líquido amniótico con tratamiento efectivo y recuperación íntegra. Actualmente se reportan múltiples casos en Estados Unidos, probablemente sea debido a un mejor conocimiento de su fisiopatología, el tratamiento del estado de Choque, la Coagulopatía y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

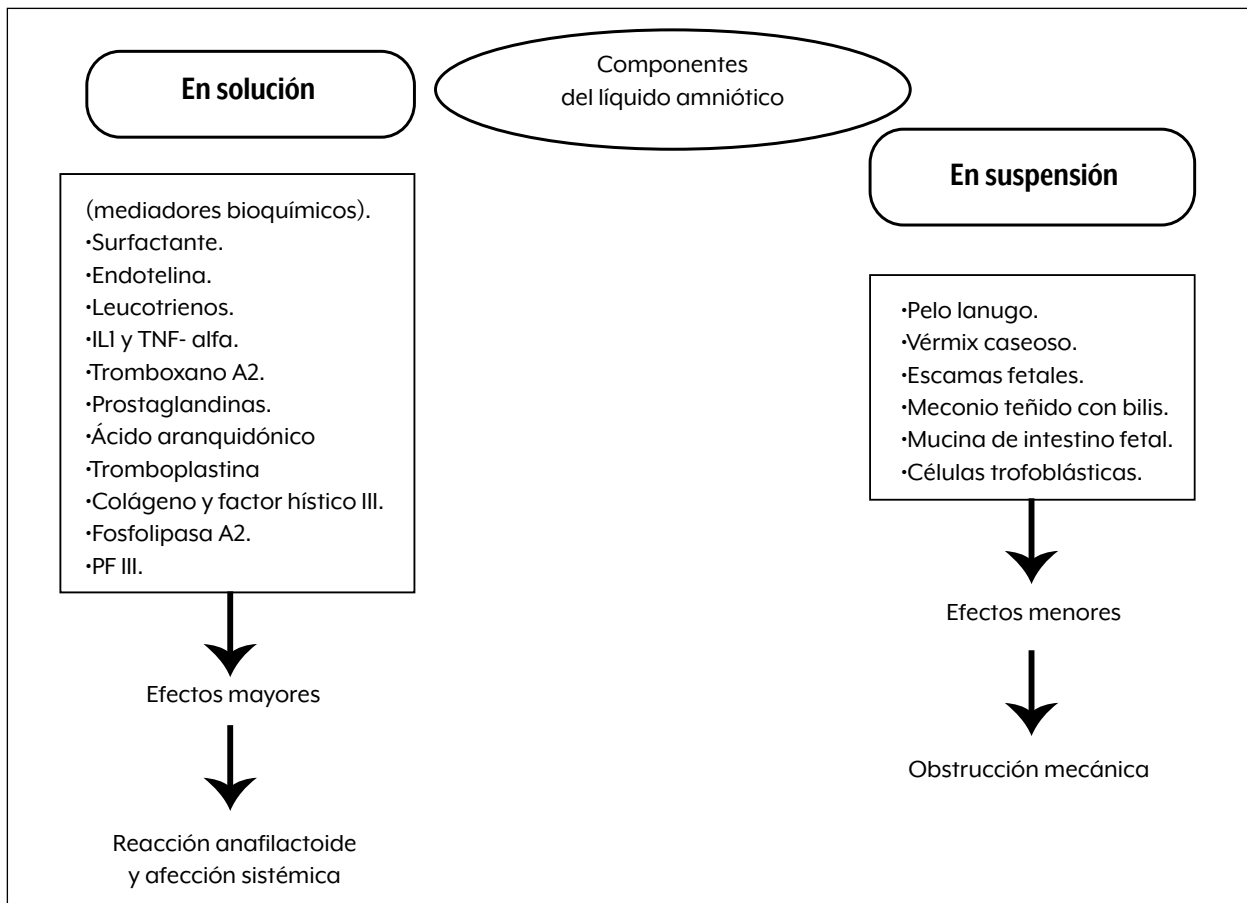
FISIOPATOLOGÍA

El líquido amniótico está compuesto por elementos en solución y en suspensión; los cuales son los responsables de los efectos menores y mayores al entrar en contacto con el torrente sanguíneo: al pro-

LOS COMPONENTES DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO Y LA PARTICIPACIÓN PARA SU EMBOLISMO

El surfactante aumenta la producción de leucotrienos C4, D4. La endotelina y las prostaglandinas E2 y F2 alfa causan vasoconstricción coronaria, efecto inotrópico negativo. Los leucotrienos inducen la hipertensión seguida de hipotensión arterial, efectos inotrópicos negativos pronunciados y broncoconstricción. La IL-1 y FNT alfa inducen la producción de endotelina, factores proinflamatorios y procoagulantes, activación de células mononucleares y polimorfonucleares. El Tromboxano A2 causa aumento de las resistencias vasculares coronarias y pulmonares. El colágeno y la tromboplastina inducen la activación plaquetaria.

Figura 1. Componentes del líquido amniótico y su participación para su embolismo.



REACCIÓN ANAFILACTOIDE

La respuesta inmunológica es clínicamente indistinguible de la anafiláctica. Sin embargo no es mediada por interacción antígeno - anticuerpo. Esta reacción puede desencadenarse por sustancias que actúan directamente sobre las células cebadas favoreciendo la liberación de sus mediadores de la inflamación.

Sobre los tejidos ocurre esta reacción inmunológica a través de la activación de la vía clásica del complemento. Además por bloqueo de la ciclooxigenasa, con el consiguiente aumento de la síntesis de leucotrienos y factor activador de plaquetas por la vía de la lipooxigenasa.

Los hallazgos serológicos sugieren un rol para la activación del complemento C3 y C4 en el mecanismo de embolismo por líquido amniótico. Los resultados de laboratorio en la serie reportada de nueve pacientes con embolismo por líquido amniótico no implicaron la degranulación de los mastocitos.

El embolismo de líquido amniótico puede ocurrir aún durante el primer trimestre del embarazo cuando la cantidad de líquido amniótico es mínima, refuerza la idea que existe un mecanismo similar al de la anafilaxia y/o el shock séptico que con sólo pequeñas cantidades del antígeno es capaz de desarrollar una respuesta exagerada como la descrita. A favor de esta hipótesis, Clark SL y colaboradores, comprobaron que un 41% de las pacientes que desarrollaron el síndrome tenían una historia previa de atopia o alergia a drogas.

En la lesión endotelial se han encontrado cambios reológicos de microcirculación, destrucción desmosomal, separación de células endoteliales, aumento en permeabilidad con fuga capilar, respuesta inflamatoria sistémica, alteración de fosfolípidos de la membrana del endotelio y células sanguíneas; liberación de la óxido-nítrico sintetasa, incremento apoptótico y liberación de factor tisular, factor VIII y factor liberador de plaquetas.

La magnitud de los síntomas o el intervalo con la cantidad de líquido amniótico y de partículas de meconio a muerte es directamente proporcional. Los vasos pulmonares pequeños pueden encontrarse sin sangre y llenos de líquido amniótico. Sin embargo el mayor daño sistémico y endotelial es por la reacción que el líquido amniótico genera al ingresar al torrente sanguíneo generando una potente reacción protrombótica, una respuesta inflamatoria sistémica y broncoconstricción.

El mecanismo de paso de líquido amniótico al torrente circulante puede ser a través de las venas del endocérvix, o por el sitio de implantación de la placenta, debido a la separación prematura; por la pared uterina en pacientes con ruptura prematura de membranas. Los factores que favorecen la hipoxia son: la desigualdad ventilación-perfusión, el edema cardiogénico y el edema no cardiogénico. Ver **Figura 2**

Los cambios hemodinámicos que se presentan en el embolismo por líquido amniótico son dependientes de los factores desencadenantes y que representan el tipo de choque, al tiempo de su aparición. Ver **Figura 3 y Figura 4**.

Figura 2. Contribución de diversos factores para la hipoxia

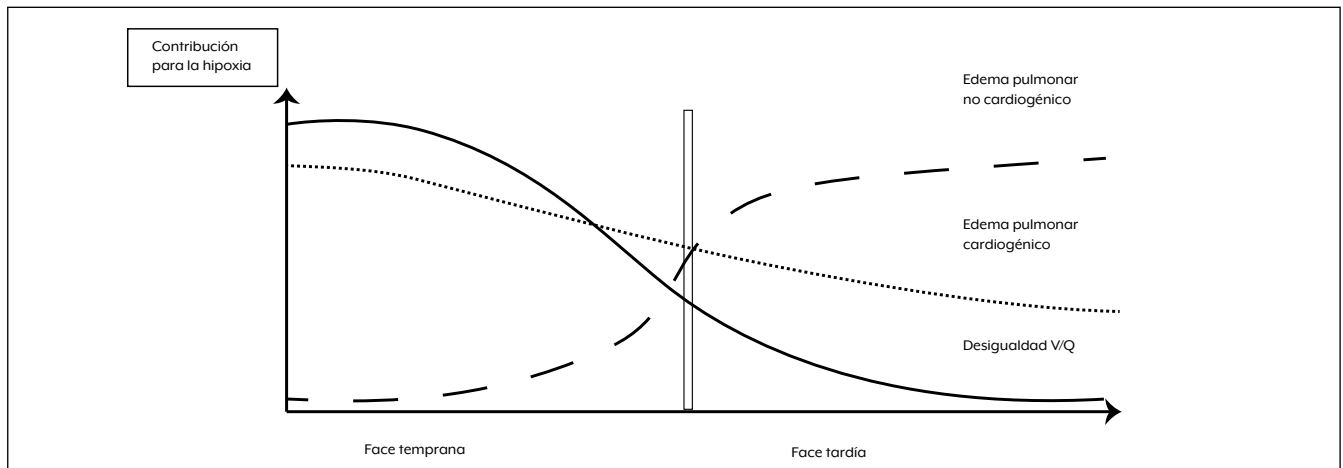


Figura 3. Tipo de choque por embolia de líquido amniótico

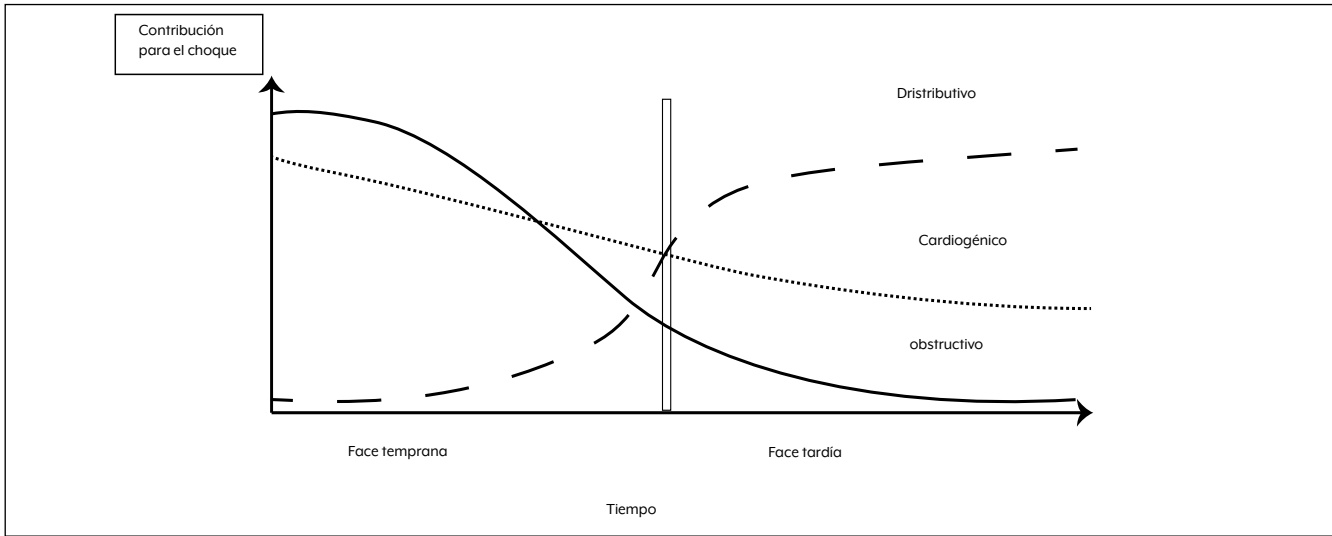
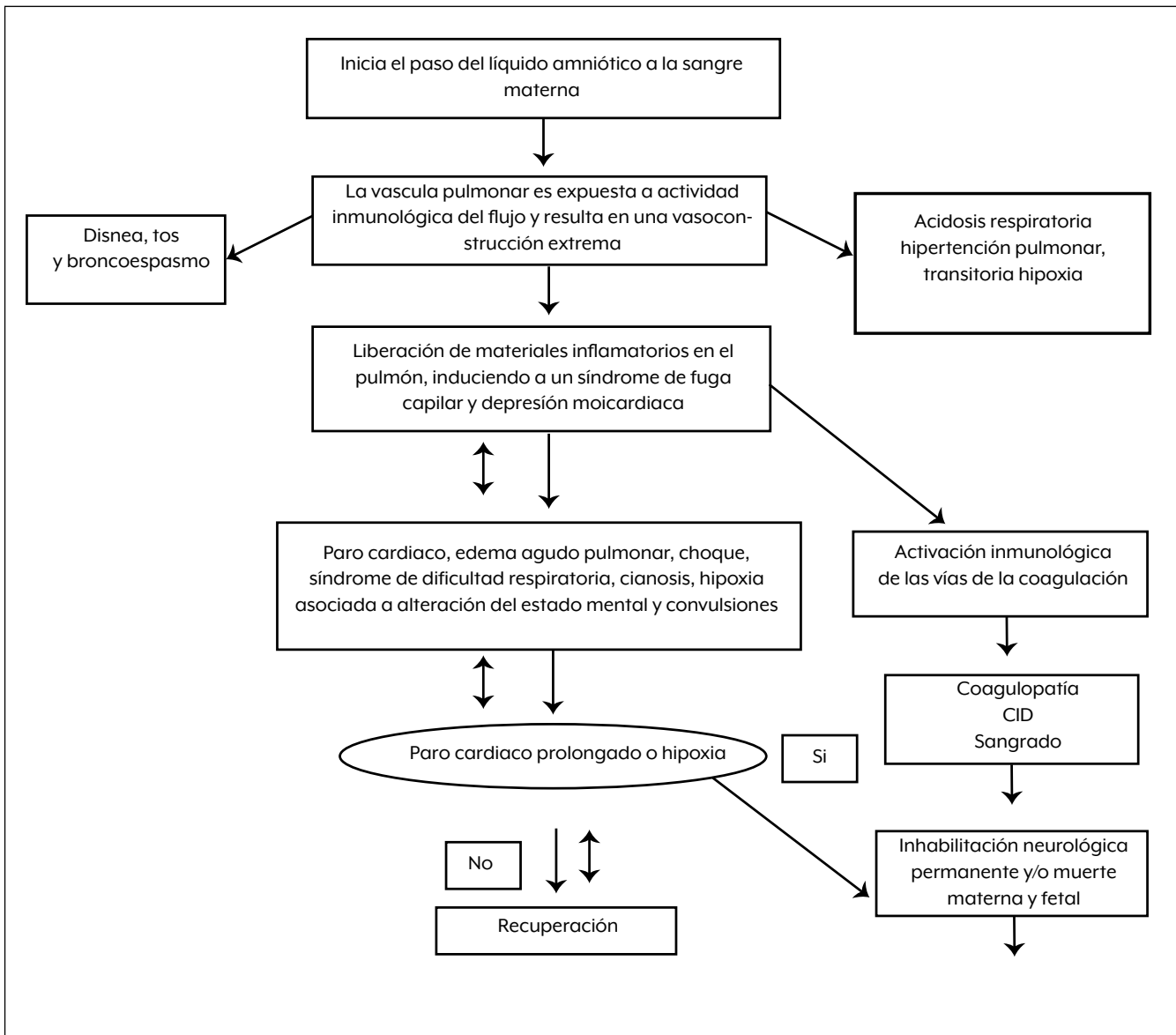


Figura. 4 Mecanismo de la patogénesis de embolismo por líquido amniótico. CID (coagulación intravascular diseminada)



Entre los trastornos que pueden originar el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) está el embolismo por líquido amniótico.

En la **Figura 5** se establece el mecanismo fisiopatológico: Si el daño se perpetúa puede ocurrir síndrome de disfunción multiorgánica. En la **Figura 6** se analiza su fisiopatología.

Figura 5. Fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria (SDRA)

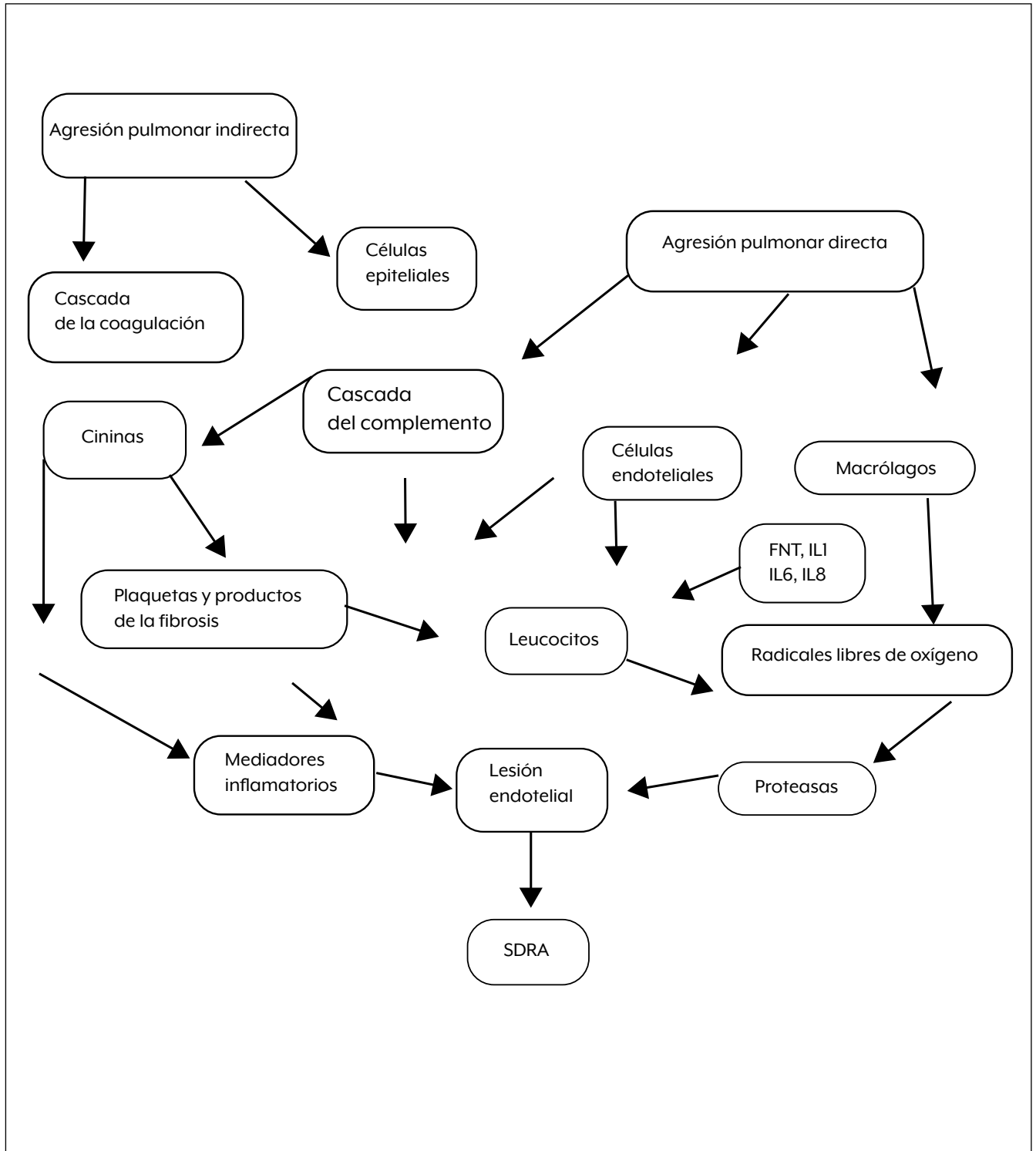
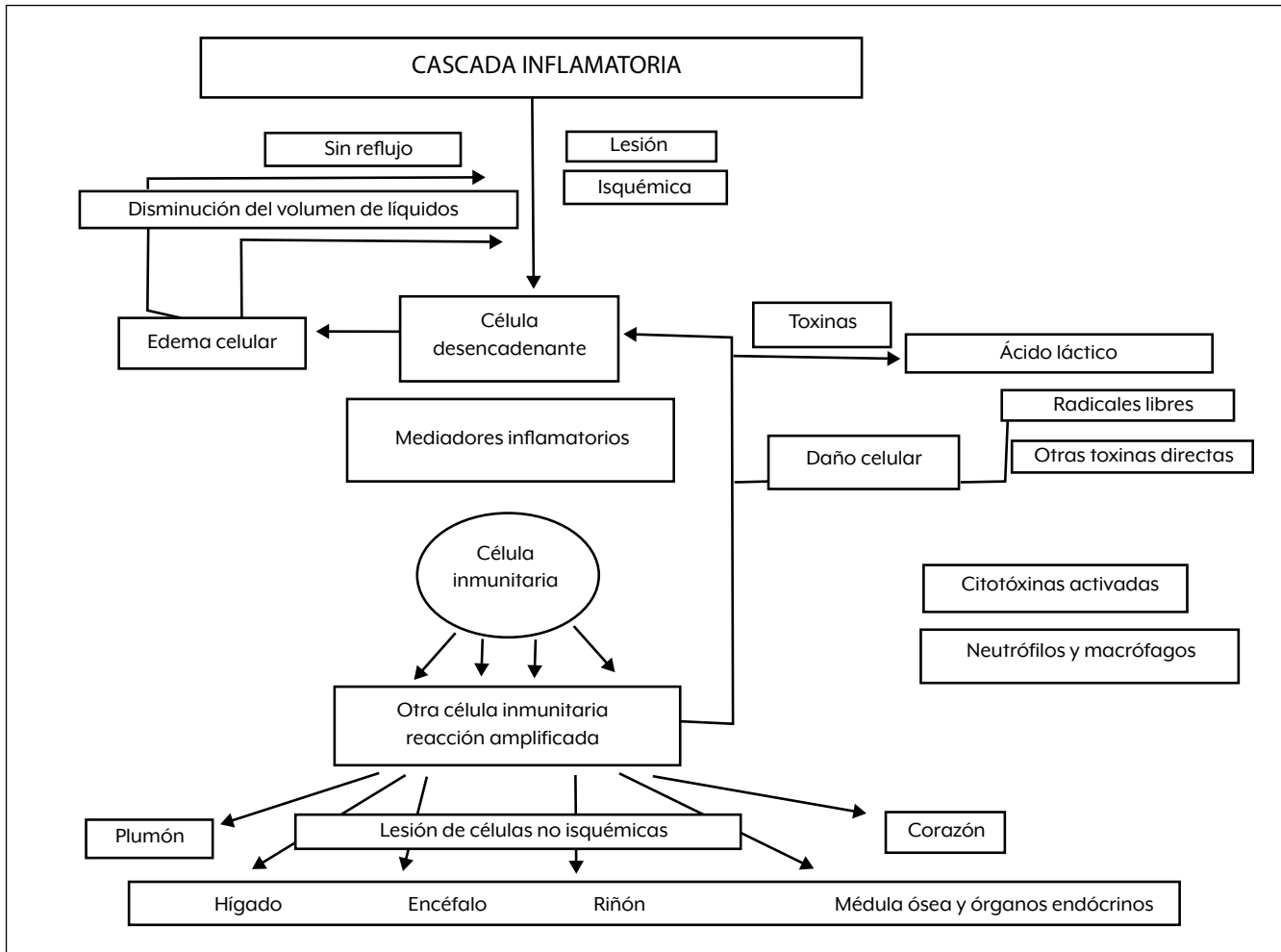


Figura. 6 Fisiopatología de la disfunción multiorgánica.



CUADRO CLÍNICO

La sospecha de embolismo por líquido amniótico se debe tener ante cualquier paciente embarazada o en puerperio que tiene un ataque súbito de insuficiencia respiratoria, colapso cardíaco, convulsiones, sufrimiento fetal inexplicable, y sangrado anormal.

- Otros (ruptura uterina, amnio – infusión terapéutica, traumatismo abdominal).

Frecuentemente los síntomas iniciales son el comienzo abrupto de escalofríos, ansiedad y tos.

OTROS DATOS CLÍNICOS

FACTORES DE RIESGO

- Edad materna avanzada.
- Multiparidad.
- Trabajo de parto intenso.
- Ruptura de membranas.
- Muerte fetal.
- Traumatismos.
- Distensión excesiva del útero.
- Uso de estimulantes uterinos.

- Hipoxemia.
- Choque típicamente de inicio obstructivo y posteriormente cardiogénico o distributivo.
- Coagulopatía / CID.
- Estado mental alterado / encefalopatía hipoxia. convulsiones, confusión mental, agitación.
- Fiebre, prurito, dolor de cabeza, náusea, vómito.
- Evidencia de distrés fetal (desaceleración tardía, bradicardia, muerte fetal).

CHOQUE Y LOS POSIBLES RESULTADOS

- A. Etapa inicial del choque compensado solo hay una pequeña disminución en el transporte de oxígeno, debido a la compensación del sistema cardiovascular. Como la instalación del choque es tan súbita, esta fase pasa desapercibida entrando rápidamente a:
- B. Choque descompensado: Se caracteriza por un defecto de aceleración en el transporte de oxígeno.
- C. Recuperación del choque descompensado, incluye el periodo hiperdinámico en la medida en que se mejora la deuda de oxígeno.
- D. Choque subagudo irreversible, se restaura la macro circulación, pero la hipoperfusión ha sido tan grave que no puede pagarse la deuda de oxígeno. Existe insuficiencia de órganos que es letal.
- E. Choque agudo irreversible: cuando no se recupera nunca el control hemodinámico. El paciente se mantiene con hipoperfusión tisular y muere en colapso cardiovascular por falla ventricular derecha.

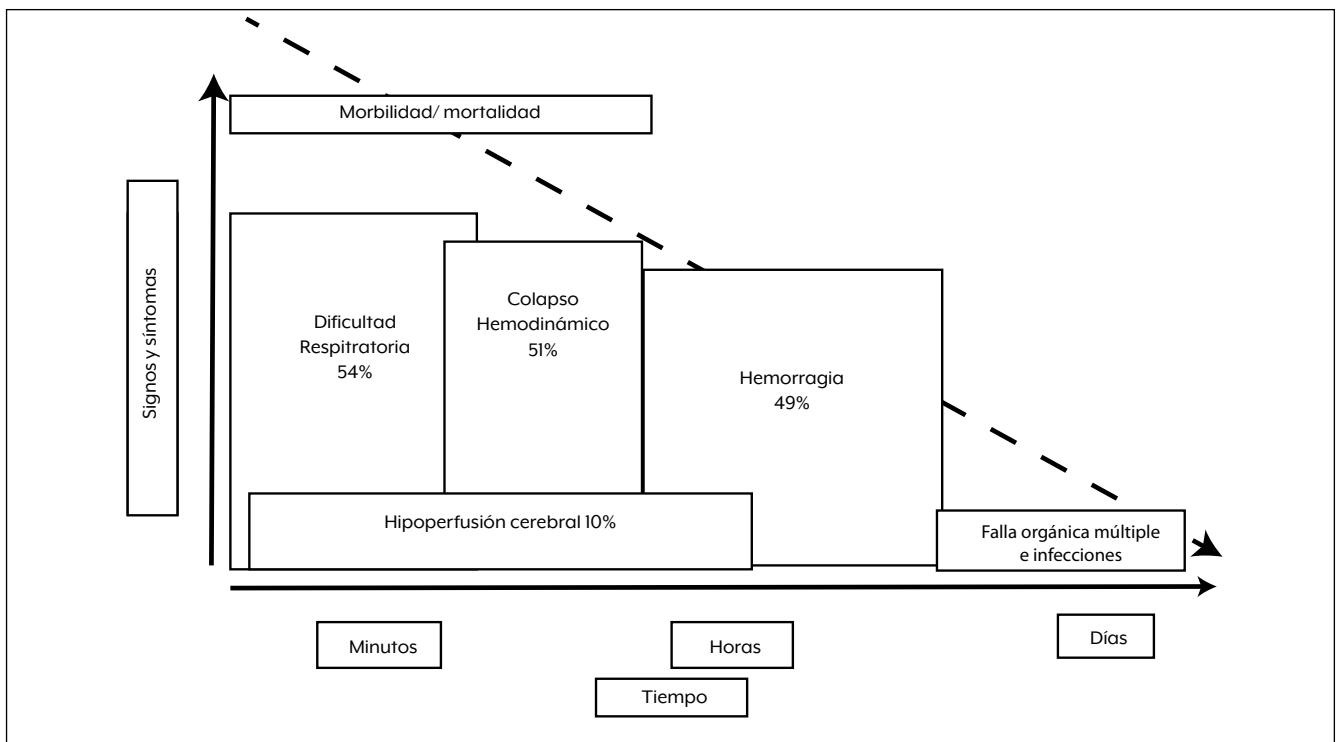
LA REACCIÓN ANAFILACTOIDE DE LA EMBOLIA DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO COMPRENDE TRES FASES CLÍNICAS.

1. Dificultad respiratoria y cianosis.
2. Alteración hemodinámica con edema agudo pulmonar y choque.
3. Hipoperfusión cerebral con crisis convulsivas, confusión o coma.

Más del 50% de las pacientes mueren en la primera hora. Y en la segunda fase mueren entre el 4 y el 50%. Aunque el dato inicial parece ser la falla ventricular izquierda, es el aumento de las resistencias pulmonares, hipertensión pulmonar con hipoxemia que desencadena falla ventricular derecha, generalmente letal.

En la cronología del embolismo de líquido amniótico se puede observar: falla respiratoria aguda, hipoperfusión cerebral, colapso hemodinámico, hemorragia, sepsis, disfunción multiorgánica y muerte. Ver **Figura 7**.

Figura. 7 Cronología e incidencia de signos y síntomas de la embolia por líquido amniótico.



DIAGNÓSTICO:

La presencia de componentes del líquido amniótico en la circulación pulmonar materna no es patognomónico de embolia por líquido amniótico, ni los signos en la telerradiografía de tórax; ni los datos electrocardiográficos; ni de ecocardiografía esofágica; ni marcadores bioquímicos o los estudios de ventilación-perfusión.

Sin embargo, todos en conjunto, orientan hacia el diagnóstico y dirigen la pauta terapéutica. El diagnóstico se realiza por exclusión

Tabla 1 y Tabla 2

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Tomografía o Gammagrama pulmonar de Ventilación-Perfusión:

Puede mostrar 2 defectos de perfusión moderados-importantes (>25% de un segmento pulmonar) con ventilación intacta. La telerradiografía de tórax puede estar clara, o mostrar ensanchamiento central de la arteria pulmonar, pérdida de vasos periféricos (signo de Westermark). Ensanchamiento del gradiente (A-a)O₂, PO₂ bajo y PCO₂ normal o alto. El electrocardiograma puede mostrar cambios en el ST-T no específicos, el eje eléctrico hacia la derecha, SI-Q₃-T₃, P-pulmonale. El Dímero-D > 1500 mg/ml.

Tabla 1 Diagnóstico y evaluación del choque

CLÍNICO (DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO)	Taquicardia, taquipnea, cianosis, oliguria, encefalopatía (confusión), hipoperfusión periférica (extremidades moteadas), hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mm hg, presión arterial media menor de < 65 mmhg).
LABORATORIO	Hemoglobina, glóbulos plaquetas, TP/TPT, electrolitos, gases arteriales, calcio, mg, BUN, creatinina, lactato sérico, ECG.
MONITOREO	ECG continuo, monitoreo respiratorio, catéter para presión arterial, catéter de flotación de arteria pulmonar, gasto cardiaco, presión pulmonar en cuña, saturación de oxígeno de sangre venosa mezclada (intermitente o continuo), demanda de oxígeno (DO ₂), consumo de oxígeno (VO ₂), oximetría, tensión de oxígeno transcutánea, pH gástrico intramucoso, ecocardiograma (valoración funcional)
IMAGENOLÓGÍA	Radiografía torácica, de abdomen, TAC (tomografía axial computarizada) de tórax y abdomen, ecocardiograma (valoración anatómica), escaneo de la perfusión pulmonar.

Tabla 2 Diagnóstico y evaluación del choque diagnóstico diferencial:

- Tromboembolia pulmonar.
- Embolia aérea.
- Hemorragia.
- Aspiración de contenido gástrico.
- Complicaciones anestésicas.
- Anafilaxia.
- Sepsis. Respuesta inflamatoria sistémica.
- Infarto de miocardio.
- Cardiomiopatía del embarazo.
- Eclampsia.
- Reacción transfusional.

TRATAMIENTO

Existen dos escenarios dentro del contexto clínico para el tratamiento; esto es: el tratamiento en la mujer embarazada y el tratamiento en el puerperio. **Figura 8.**

Nos muestra la base de esto (el feto). Es primordial el manejo y dominio sobre las maniobras de reanimación cardiopulmonar-cerebral y la monitorización de la paciente obstétrica críticamente enferma. **Figura 9.**

Figura 8. Manejo inicial en el embolismo de líquido amniótico

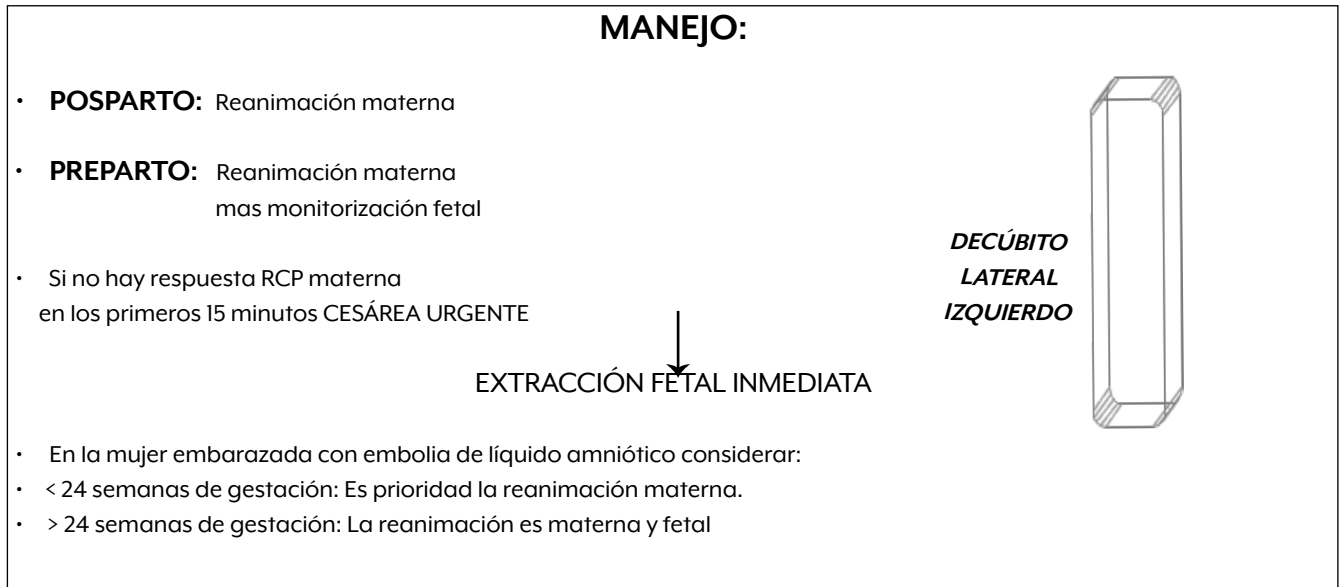
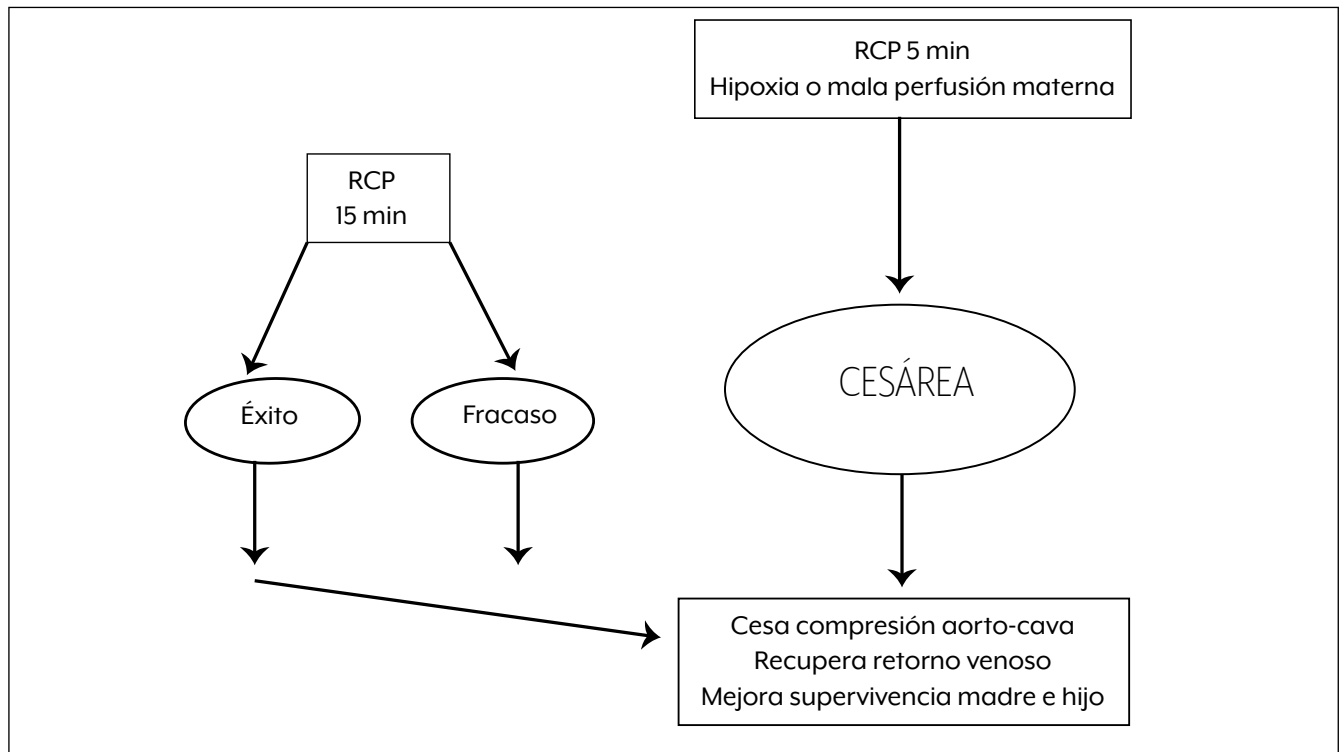


Figura 9. Actuación en la paciente obstétrica críticamente enferma.



Tratar la falla cardiaca con función ventricular deteriorada, edema pulmonar cardiogénico, arritmias e isquemia miocárdica e infarto es primordial. El tratamiento se debe enfocar también hacia la falla respiratoria con edema pulmonar no cardiogénico y broncoespasmo refractario.

El compromiso neurológico con convulsiones y alteraciones mentales requiere manejo avanzado incluyendo protección de la vía aérea. Y también considerar dentro del manejo integral la falla renal aguda oligúrica y no oligúrica. El compromiso hematológico que puede presentar coagulación intravascular diseminada, hemorragia o trombosis. La sepsis y la falla multiorgánica es el preludio a la muerte y hay que evitarse **Figura 10**.

LAS MEDIDAS DE SOPORTE GENERAL DEL TRATAMIENTO SON

- Tratar la hipoxia con oxígeno 100%, incluyendo manejo avanzado de la vía aérea en los casos que lo requieran.
- Tratamiento de la hipotensión con fluidos isotónicos y/o vasopresores.
- Tratamiento de la disminución de la contractilidad del ventrículo izquierdo con fluidos y terapia inotrópica.
- Tratamiento de la coagulación intravascular diseminada con plasma fresco, crioprecipitado, fibrinógeno y factores de reemplazo.
- Tratamiento de la hemorragia con eritrocitos y la trombocitopenia con plaquetas.

Figura 10. Reanimación y monitoreo en la paciente obstétrica críticamente enferma

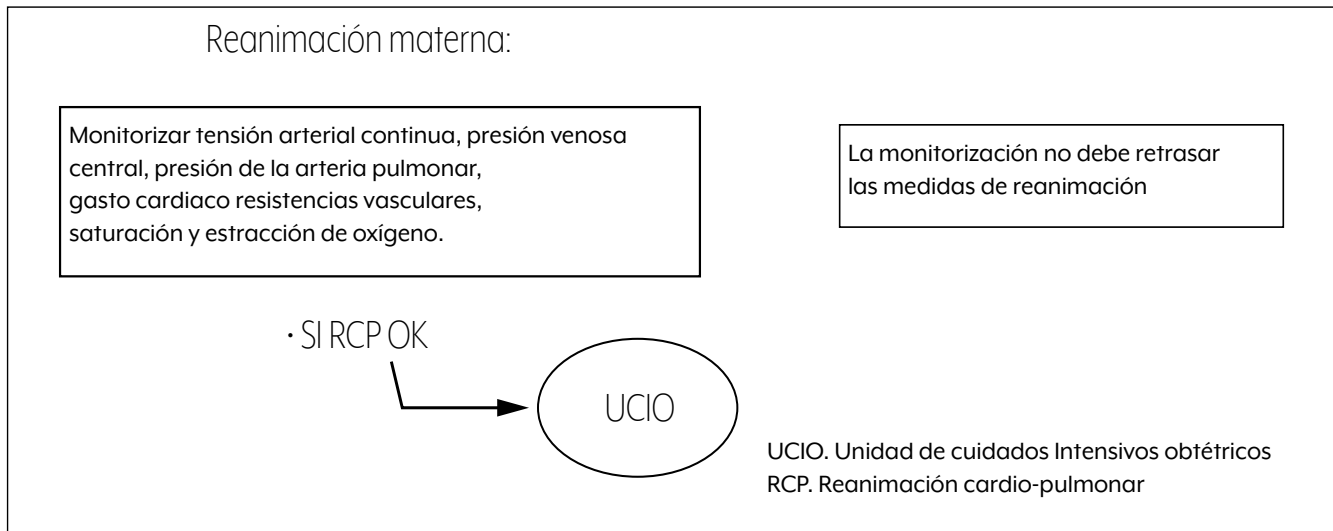


Tabla 3. Objetivos inmediatos del tratamiento inicial del choque.

Hemodinámico	Tensión arterial media > 60 - 65 mm Hg, mayor en presencia de enfermedad coronaria o hipertensión arterial crónica, Presión venosa central = 12 - 18 mmHg, (puede ser más alta en choque cardiogénico. Índice cardiaco > 2.1l/ min/ m ² (para choque cardiogénico y obstructivo).
Optimización de la demanda de O₂	Hemoglobina < de 10 g/dl, saturación arterial < 92%. pao 2 60 mmHg. SVO ₂ > 60%. Normalización de lactato sérico (a < 2.0meq/l)
Reversión de la falla orgánica multiple.	Reversión de encefalopatía. Mantener el gasto urinario > 0.5 ml /kg /hora Relación PO ₂ /FiO ₂ mayor a 200 Tensión arterial media mayor a 60 mmHg Evitar glucemias mayores de 150 mg/dL y menores de 70 mg/dL

Acelerar el parto lo máximo posible para mejorar la viabilidad fetal sin secuelas, porque aunque viven el 79% de estos nacidos, sólo el 39% mantienen la integridad neurológica, dicha integridad parece estar relacionada con el intervalo entre el paro cardíaco y el parto; asociado esto a la hipoxemia fetal. **Tabla 3.**

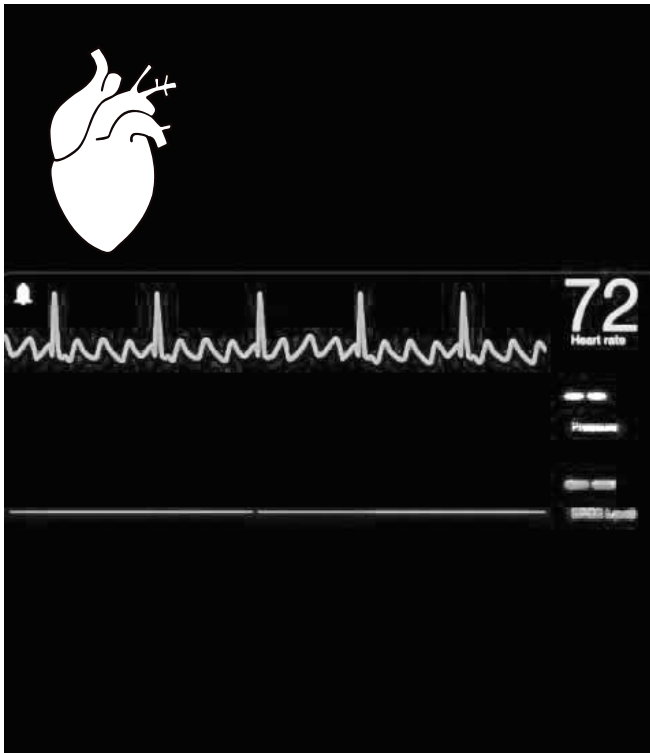
NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DE EMBOLISMO POR LÍQUIDO AMNIÓTICO

- Balón intraaórtico de contrapulsación.
- Membrana de oxigenación extracorpórea.
- Bypass cardiopulmonar.
- Embolización de arteria uterina.
- Hemofiltración continua.
- Recuperación celular combinada con Hemofiltración.

- Inhibidor de proteasa de serina.
- Óxido nítrico inhalado.
- Prostaciclina inhalada.
- Corticoesteroides a altas dosis.

El embolismo de líquido amniótico es un síndrome raro súbito e inesperado; es una complicación del embarazo que pone en peligro la vida del binomio madre e hijo. Tiene una patogénesis compleja e implicaciones serias para madre y feto que pueden ser fatales. Esta asociado con proporciones altas de mortalidad y morbilidad.

La embolia por líquido amniótico aunque no es previsible ni predecible, los factores predisponentes y de riesgo nos debe mantener en alerta constante para otorgar el tratamiento inicial de manera eficaz y eficiente en el momento de la sospecha diagnóstica, con las maniobras de reanimación cardiopulmonar y cerebral como parte del tratamiento agresivo y oportuno.



FIBRILACIÓN Y FLUTTER AURICULAR EN EL EMBARAZO

Mercedes del Pilar Álvarez Goris
Jesús Carlos Briones Garduño

INTRODUCCIÓN

Las arritmias durante el embarazo son una patología poco común y la incidencia al parecer se irá incrementando debido a la asociación de una edad materna avanzada y a la eficacia en el tratamiento de las enfermedades cardiacas; que ha permitido que, las mujeres cardiopatas logren un embarazo exitoso. Estos antecedentes sumados a que los cambios cardiovasculares del embarazo son pro-arrítmicos per se, nos obligan a estar capacitados para prevenir, diagnosticar y tratar oportunamente, los factores o comorbilidades que puedan poner en peligro la integridad del binomio, así como conocer cuáles son los factores de riesgo desencadenantes de la fibrilación auricular, los medicamentos y estrategias seguras para utilizar durante el embarazo con la mejor gradación de la evidencia.

DEFINICIÓN

La fibrilación auricular es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por una activación auricular incoordinada de 400 a 700 ciclos por minuto, que propicia el deterioro de su función mecánica. En el Electrocardiograma (EKG) se muestran solamente patrones RR irregulares que no siguen un patrón repetitivo.

Hay ausencia de ondas P y en su lugar presenta oscilaciones rápidas u ondas fibrilatorias (ondas f) que varían en forma, tamaño o intervalo asociada a una rápida respuesta ventricular cuando la conducción aurícula-ventricular está intacta. Alguna actividad eléctrica auricular aparentemente normal se podrá ver en algunas derivaciones del EKG, con mayor frecuencia en la derivación V1.

El flutter auricular es una taquiarritmia auricular producida por la recirculación de un impulso eléctrico alrededor de obstáculos anatómicos normales o la frecuencia de la taquicardia es muy elevada (generalmente cercana a 300 lpm), aunque normalmente la frecuencia cardiaca (ventricular) es menor porque el nodo auriculoventricular no suele tener capacidad para conducir todos los impulsos eléctricos a los ventrículos a esas frecuencias tan elevadas. El flutter puede ocurrir en las mismas situaciones que la fibrilación auricular, el cual es mucho más común.

El flutter puede ser un ritmo estable a diferencia de la fibrilación, o una arritmia puente entre el ritmo sinusal y fibrilación auricular. También puede estar asociado con una variedad de otras arritmias supraventriculares.

CLASIFICACIÓN

Clínicamente la Sociedad Europea de Cardiología clasifica la fibrilación auricular en 5 tipos basados en la presentación y la duración:

1. Diagnosticada por primera vez
2. Paroxística
3. Persistente
4. Persistente de larga evolución
5. Permanente

En 2001, la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad de Estimulación y Electrofisiología Norteamericano, propusieron una clasificación anatómica y electrofisiológica para el flutter auricular:

Flutter auricular tipo 1:

Fue clasificada como una taquicardia auricular macro reentrante

Flutter auricular tipo 2:

Se consideró no clasificada ya que los mecanismos no se entienden completamente.

ETIOLOGÍA

Para que aparezca la fibrilación auricular se necesitan múltiples factores, algunos actuarán como disparador y otros crearán el sustrato necesario para la persistencia de la arritmia o dispondrán el ambiente adecuado para favorecer su aparición y persistencia, estos factores podemos englobarlos en auriculares (cualquier tipo de alteración estructural) y electrofisiológicos (como el incremento del automatismo y la reentrada). En toda embarazada que presente fibrilación o flutter auricular deberá sospecharse de cardiopatía valvular o congénita, o bien de alteraciones metabólicas subyacentes como hipertiroidismo, tirotoxicosis o alteraciones electrolíticas, aunque estas arritmias pueden presentarse en mujeres con corazones sanos, es más común que se presenten en quienes tienen alguna alteración estructural.

EMBARAZO Y FIBRILACIÓN AURICULAR

Como hemos dicho el embarazo se considera un estado pro arritmico y esto es debido a que durante todo el periodo de la gestación el organismo presenta cambios fisiológicos, encaminados a proveer al producto de un ambiente adecuado para su desarrollo y crecimiento. Dentro de los cambios hemodinámicos y hormonales que ocurren durante el embarazo se encuentran un aumento del volumen plasmático y del gasto cardiaco secundario al incremento del volumen latido y en etapas avanzadas al aumento de la frecuencia cardiaca y reducción de la presión arterial, secundaria a la disminución en las resistencias vasculares periféricas. La elongación del miocardio auricular y ventricular contribuye a la arritmia, debido a que la elongación activa los canales de iones produciendo despolarización de la membrana, alenta la conducción y altera la dispersión de la refracción y la conducción.

Hay estudios que sugieren que la progesterona tiene un efecto pro arritmico facilitador al observar una relación con la incidencia de taquiarritmias que coinciden con el acmé de progesterona durante el ciclo menstrual, lo que es muy similar al acmé de progesterona observado durante el embarazo, sin embargo no se han dilucidado los mecanismos fisiológicos que lo expliquen. Todos estos cambios hemodinámicos y hormonales crean el sustrato idóneo para que la mujer gestante desarrolle cualquier tipo de arritmia cardiaca.

La incidencia durante el embarazo de fibrilación auricular es baja, es muy raro que la fibrilación auricular aparezca por primera vez en ausencia de factores de riesgo o cardiopatía preexistente. La fibrilación y el flutter auricular tienen una tasa de eventos de 2/100 000.

En pacientes que ya se conocían con antecedente de fibrilación auricular o alteraciones cardiacas estructurales se ha visto que hasta un 52% presentaron un episodio durante la gestación y que estas estarán más asociadas a complicaciones fetales. Sin embargo, se pueden dar casos donde la fibrilación auricular debute en gestantes de corazón sano, como un episodio aislado y benigno.

Cabe señalar que el embarazo supone una situación de aumento de riesgo trombótico veno-

so, ya que la hemostasis cambia para producir un estado de hipercoagulabilidad que ayuda a prevenir la hemorragia durante el parto. En él están presentes los tres elementos de la tríada de Virchow estasis venosa, hipercoagulabilidad y daño o lesión vascular. Durante el embarazo hay un aumento de los factores procoagulantes, tales como el factor de Von Willebrand, factor VIII, factor V y el fibrinógeno, que se producen junto con una resistencia adquirida a la anticoagulación endógena, la proteína C activada, y una reducción en la proteína S. Todo esto debe considerarse ya que en pacientes con fibrilación auricular el riesgo de formar trombos en la orejuela izquierda y su asociación con tromboembolismo periférico esta correlacionado con los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y es directamente proporcional a los factores de riesgo asociados, tales como este estado de hipercoagulabilidad que persiste durante todo el embarazo y hasta 8 semanas después del parto.

Otra complicación que se puede presentar rápidamente es el edema agudo pulmonar si la fibrilación auricular se encuentra asociada a estenosis mitral y la frecuencia ventricular es rápida, especialmente en etapas avanzadas del embarazo

DIAGNÓSTICO

Durante la exploración física, un pulso irregular siempre debe hacernos sospechar en fibrilación auricular, sin embargo se necesita de un EKG para realizar el diagnóstico. Los síntomas clínicos como disnea o palpitaciones deben ser suficientes para una monitorización con EKG de 12 derivaciones. La presentación clínica y las consecuencias hemodinámicas del flutter y la fibrilación auricular dependerán de muchos factores incluyendo las condiciones cardíacas subyacentes. En pacientes con antecedentes de fibrilación auricular previo al embarazo, el monitoreo se realizará con Holter y/o con EKG de 12 derivaciones realizados de manera regular. Ya que en las embarazadas estas taquiarritmias están asociadas a defectos estructurales del corazón todas las pacientes deberán tener un exhaustivo examen clínico encaminado a buscar factores desencadenantes, con examen cardíaco completo que incluya EKG y eco cardiograma transtorácico. Las indicaciones para realizar un ecocardiograma son: valorar la presencia de patología cardíaca estructural y/o valorar la presencia de trombos intracavitarios.

TRATAMIENTO

En general el tratamiento de la fibrilación y el flutter auricular en las pacientes embarazadas es similar que en las no embarazadas. Sin embargo se debe tener especial atención en los efectos adversos que los medicamentos antiarrítmicos pueden tener sobre el feto. Dado que en la mayoría de los casos hay un factor detonante para estas arritmias, la identificación correcta del factor causal y su tratamiento será la primera prioridad en nuestras acciones a seguir.

Si al corregirse la causa detonante la fibrilación auricular no presenta conversión espontánea a un ritmo sinusal, en general se puede considerar el manejo con medicamentos para el control del ritmo, control de velocidad, u optar por la cardioversión eléctrica.

La cardioversión eléctrica estará indicada como primera línea cuando haya inestabilidad hemodinámica; en pacientes estables con corazones estructuralmente normales se optará por la cardioversión farmacológica.

En las mujeres embarazadas con fibrilación auricular, el objetivo del tratamiento es la conversión a ritmo sinusal o controlar la frecuencia ventricular.

CARDIOVERSIÓN FARMACOLÓGICA

La cardioversión con fármacos anti arrítmicos de clase Ic, como flecanida, se han utilizado en el embarazo, pero la experiencia es limitada. Se ha utilizado para la conversión de arritmias fetales sin efectos negativos. La dosis inicial es de 300 mg vía oral seguidos por 100 mg c/12 horas.

Para terminar la arritmia y restablecer el ritmo sinusal, la quinidina y procainamida, anti arrítmico clase Ia deben ser considerados como opciones para la cardioversión farmacológica en pacientes termodinámicamente estables (Nivel de Evidencia C). La quinidina se ha utilizado con éxito desde 1930, sin efectos adversos asociados a corto plazo, sin embargo se recomienda considerar primero el uso de medicamentos reguladores como los betas bloqueadores por el efecto vagolítico que tiene en el nodo auriculo-ventricular.

Su dosis de administración sugerida por las guías de práctica clínica mexicana son 200 mgs cada 2-3 horas por 6 a 8 dosis vía oral, intravenoso

0.25 mgs /kg peso/ minuto con un mantenimiento de 300 a 400 mgs cada 8 horas vía oral, Gómez sugiere 200 mgs cada 8 horas vía oral. La quinidina continua siendo la droga de primera elección, porque tiene el record más largo de seguridad en embarazo.

Por su lado, a la procainamida no se le conocen efectos teratogénicos hasta la actualidad, sin embargo, por la alta incidencia de anticuerpos antinucleares y el síndrome "lupus-like" que se ha observado con su uso crónico, se sugiere reservar su uso para pacientes refractarios a los tratamientos o que no toleran bien la quinidina.

La amiodarona, antiarrítmico clase III, ha demostrado efectos fetales negativos cuando se utilizan en mujeres embarazadas, y sólo debe ser utilizada en situaciones de urgencia. Entre sus potenciales efectos adversos se reportan: hipotiroidismo neonatal, bradicardia, tamaño pequeño para la edad gestacional, prematuridad, y problemas de desarrollo neurológico.

Todas las drogas deben evitarse en lo posible durante el período de organogénesis, en el primer trimestre del embarazo.

CONTROL DE LA VELOCIDAD Y EL RITMO

En general se prefiere evitar el uso crónico de antiarrítmicos durante el embarazo, especialmente durante la etapa de embriogénesis (primeras 8 semanas), incluso en etapas más tardías (segundo y tercer trimestre) tampoco son recomendables, ya que su uso supone un riesgo tanto para la madre como para el feto.

Para controlar la velocidad de la respuesta ventricular en pacientes embarazadas con fibrilación auricular se recomienda: un bloqueador beta, la digoxina o un antagonista de los canales de calcio no dihidropiridínicos y se debe valorar el potencial riesgo beneficio en cada una de las opciones (Evidencia C).

Los bloqueadores pasan la placenta y están asociados a varios efectos adversos que incluyen: restricción del crecimiento intrauterino, depresión respiratoria neonatal, bradicardia, hipoglucemia, especialmente cuando el tratamiento comienza en embarazos tempranos (12-24semanas).

Debe tenerse en mente que al usar Verapamilo intravenoso, puede causar una posible caída de la presión materna con hipoperfusión secun-

daria lo cual podría ocasionar: bradicardia fetal, bloqueo AV de alto grado e hipotensión; todos estos posibles efectos deben tenerse en consideración para estar prevenidos en la necesidad de realizar maniobras de reanimación externa.

Cuando no se puedan utilizar los betas bloqueadores o los calcio antagonistas no dihidropiridínicos podemos usar digoxina cuya administración debe estar vigilada estrechamente porque la intoxicación de la madre se asocia a muerte fetal ya que atraviesa la barrera placentaria (Evidencia C). **(Figura 1)**.

CARDIOVERSIÓN ELÉCTRICA

La fibrilación auricular parece ser bien tolerada por la mayoría de las pacientes que no tienen una anomalía congénita o valvular. Normalmente es considerada una arritmia benigna y sus efectos hemodinámicos son debido a la pérdida de sincronía aurículo-ventricular. Sin embargo a finales del embarazo, no se tolera bien y la cardioversión eléctrica es una opción segura y razonable.

La cardioversión eléctrica se puede realizar de forma segura en cualquier periodo del embarazo en pacientes que presenten inestabilidad hemodinámica. (Nivel de evidencia: C), los requerimientos de energía son los mismos que en las mujeres no embarazadas y normalmente es exitosa con 50-100 joule; Se han reportado cardioversiones múltiples durante el mismo embarazo, así como, descargas hasta de 400 J sin efectos adversos para el feto, se recomienda el monitoreo fetal durante la misma.

La cardioversión eléctrica siempre debe de llevarse a cabo en modo sincronizado, y con la paciente con sedación tomando en cuenta que durante el tercer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de aspiración, edema de las vías respiratorias y disminución de la capacidad de reserva funcional, causando una rápida hipoxia. Por lo cual algunos anestesiólogos prefieren realizarla con anestesia general e intubación orofaríngea.

TERAPIA ANTITROMBÓTICA

El rol de la anticoagulación para prevenir tromboembolismos en pacientes sanas que presentan fibrilación auricular no está estudiado sistemáticamente aun.

La anticoagulación profiláctica no es necesaria si la cardioversión se realiza dentro de las primeras 48 horas después de su aparición en mujeres sin cardiopatía estructural.

La protección contra el tromboembolismo se recomienda durante el embarazo para todos los pacientes con antecedente de fibrilación auricular y con alto riesgo. (Excepto aquellos con fibrilación auricular aislada y/o de bajo riesgo tromboembólico) El tipo de terapia (anticoagulante o aspirina) debe ser elegido de acuerdo a la etapa del embarazo. (Nivel de evidencia: C).

La aspirina tiene potenciales efectos perjudiciales como cierre temprano del ductus arterioso, riesgo de sangrado fetal y restricción del crecimiento intrauterino, por lo cual la FDA lo considera un medicamento tipo D. La heparina de bajo peso molecular no atraviesa la barrera placentaria, y se ha utilizado con éxito sin observar efectos adversos fetales, se recomienda su uso durante el primer y tercer trimestre, por inyección intermitente por vía subcutánea en una dosis de 10 000 a 20 000 unidades cada 12 horas (Evidencia B). Para reducir el riesgo de sangrado la administración de heparina de bajo peso molecular, debe ser interrumpida 18 a 24 horas antes del nacimiento y sustituido por heparina fraccionada. Los anticoagulantes orales deben ser considerados durante el segundo trimestre del embarazo para pacientes embarazadas con fibrilación auricular y riesgo alto de tromboembolismo (Case IIb).

Los agonistas de la vitamina K (Warfarina) se consideran teratogénicos, se han asociado con embriopatía en un 6.4% de los nacidos vivos, por lo cual deben ser sustituidos en medida de lo posible en el primer trimestre por heparina fraccionada o de bajo peso molecular. En caso de ser estrictamente necesario su uso se recomienda limitarlo a partir del segundo trimestre y hasta un mes antes del nacimiento (Evidencia B) pero hay que considerar que la warfarina atraviesa libremente la barrera placentaria y el feto podría estar sobre expuesto aun cuando la madre se encuentre en rangos terapéuticos de INR.

Los nuevos anticoagulantes (dabigatrán, andrivaroxaban) no están recomendados durante el embarazo o la lactancia, ya que su seguridad no ha sido comprobada en el estudio abierto aleatorizado RE-LY, el embarazo fue un criterio de exclusión; Bapat realizó un estudio en cotiledones humanos en el cual se evidencio la transferencia directa de Dabigatrán y su profármaco a través de

la placenta de término hacia el feto, estos datos sugieren que, en espera de más estudios, dabigatrán no debe ser utilizado para la anticoagulación de las mujeres embarazadas, ya que el medicamento puede tener un efecto adverso sobre la coagulación de la sangre fetal.

En términos generales si la fibrilación auricular dura más de 48 horas o si el tiempo de duración es desconocido, la terapia antitrombótica debe mantenerse 3 semanas antes y 4 después de la cardioversión, y se sugiere realizar ecocardiograma para descartar la presencia de coágulos.

ABLACIÓN

En general se utiliza la misma terapéutica para la fibrilación auricular que para el flutter. Además en pacientes con episodios recurrentes de flutter auricular se puede considerar la ablación por Radio Frecuencia antes del embarazo. La ablación del flutter auricular y otras arritmias se suelen evitar durante el embarazo debido a la necesidad de fluoroscopia.

Para aquellos que experimentan una nueva aparición de arritmias adecuados para la ablación por radiofrecuencia, o el empeoramiento de las arritmias existentes durante el embarazo, la ablación generalmente se retrasa hasta después del parto.

Sin embargo, en casos raros, las mujeres con arritmias graves y resistentes a los medicamentos durante el embarazo pueden ser consideradas para un procedimiento de ablación. El riesgo de exposición a la radiación para el feto durante una ablación típica es pequeño (<1 mGy en todos los períodos de gestación).

Es importante recalcar la necesidad de conocer los antecedentes patológicos de la paciente embarazada ya que se ha visto que la fibrilación auricular preexistente o la cardiopatía congénita está asociada a aparición temprana de ésta durante el embarazo, a un mayor número de intervenciones clínicas y a un riesgo mayor de parto pretérmino. El manejo inicial debe estar encausado a documentar el ritmo antes del tratamiento, tratar prematuramente los ritmos con afectación hemodinámica, evaluar las causas reversibles y tratarlas y en lo posible evitar el uso de medicamentos que tengan posibles efectos adversos para el producto, sin embargo estar en la disponibilidad de usarlos siempre que sean necesarios

para la salud y bienestar de la madre y el feto. considerar la importancia de la anticoagulación y el manejo temprano, para prevenir las complicaciones más graves de la fibrilación auricular crónica, tales como muerte y trombo embolismos y recordar

que la cardioversión eléctrica es segura en cualquier momento del embarazo. No porque la fibrilación auricular tenga una incidencia baja durante el embarazo debe tomar al médico desprevenido.

Figura 1. Medicamentos usados en la Fibrilación auricular.

RECOMENDACIÓN					
FARMACO	FDA RIESGO FETAL	EMBARAZO	LACTANCIA	TERATOGENICO	
GLUCOSIDOS					
CARDIACOS					
DIGOXINA	C	+	Con precaución se excreta en la leche	No	Atraviesa la barrera placentaria Toxicidad se asocia a muerte fetal. Bajo peso fetal
CLASE IA					
QUINIDINA	C	+	No recomendada	No	Trombocitopenia
PROCAINAMIDA	C	CORTO TIEMPO	No recomendada	No	Síndrome lupus-like
DISOPIRAMIDA	C	POCOS DATOS	No recomendada	No	Contracciones uterinas
CLASE IC					
FLECAINIDE	C	+	No recomendada	No	Datos insuficientes
CLASE II					
BLOQUEADORES					
ADRENERGICOS					
PROPANOLOL	C	+	Con precaución se excreta en la leche	No	Pasan la placenta restricción del crecimiento intrauterino, Depresión respiratoria neonatal, bradicardia, hipoglucemia
METOPROLOL	C	+	No recomendada. Se excreta en leche	No	
ESMOLOL	C	+	No recomendada se desconoce excreción	No	
CLASE III					
SOTALOL	B		No recomendada. Se excreta en leche	No	Torsade de points, grandes cantidades en leche materna
AMIODARONA	D	NO	No recomendada. Se excreta en leche	??	Tiroidopatía, bradicardia, restricción de crecimiento, prematuridad, complicaciones del desarrollo neurológico
CLASE IV					
VERAPAMIL	C	+	No recomendada. Se excreta en leche	No	
DILTIAZEM	C	+	No recomendada. Se excreta en leche	No datos—	Bloqueo cardiaco, hipotensión No hay información

Categoría A: estudios controlados no muestran riesgo; Categoría B: No hay evidencia de riesgo en embarazadas. Aunque estudios en animales muestran riesgo pero estudios en humanos no, o estudios en animales no muestran riesgo pero no se han hecho estudios adecuados en humanos; Categoría C: estudios en embarazadas no son concluyentes y estudios en animales son positivos a riesgo o no concluyentes; Categoría D: evidencia positiva a riesgo.



REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR EN LA PACIENTE EMBARAZADA

Jesús Carlos Briones Garduño

REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR EN LA PACIENTE EMBARAZADA.

El paro cardiorrespiratorio (PCR) se define como el cese abrupto de la función cardiaca. El desarrollo de reanimación cardiopulmonar (RCP) desencadena una serie de maniobras encaminadas a réstablecer las funciones vitales de la embarazada, éstas maniobras se agrupan bajo la expresión reanimación cerebro-cardio-pulmonar (RCCP).

Durante el embarazo el paro cardiaco ocurre en una de cada 30,000 embarazadas a término. Las causas más frecuentes de PCR en el embarazo están dadas por: trastornos hipertensivos del embarazo (preeclampsia-eclampsia/síndrome HELLP), hemorragia obstétrica másiva, complicaciones tromboembólicas e infecciones graves. La mortalidad materna y perinatal posterior al PCR es superior que en la paciente no embarazada. Series reportan sobrevida materna de solo un 7 %, debido a cambios fisiológicos que dificultan el éxito de las maniobras de reanimación básica y avanzadas. **Tabla 1.**

Se ha descrito que hasta un 84 % de las pacientes obstétricas hospitalizadas que desarrollan colapso materno presentaba signos de deterioro 8 horas previas al PCR. De ésta manera, el manejo adecuado de las entidades que conducen al PCR materno es primordial, así como la existencia de criterios de activación de los sistemas de alarma y el apoyo de equipos de respuesta rápida en obstetricia.

Hoy en día se dispone del Sistema de Alerta Temprana Modificado para Obstetricia (Modified Early Obstetric Warning System-MEOWS), herramienta que permite detectar precozmente géstantes con deterioro de parámetros fisiológicos y disfunción orgánica que podrían desarrollar PCR materno con el fin de manejarlas de manera oportuna y en los sitios adecuados como: las unidades de cuidados intensivos obstétricos.

Tabla 1.- Principales causas de paro cardiorrespiratorio en el embarazo.

Causas Obstétricas	Causas no obstétricas
Hemorragia	Embolismo pulmonar
Trastornos hipertensivos	Sepsis severa-Choque séptico
Síndrome de HELLP	Enfermedad cardiaca
Embolismo de líquido amniótico	Toxicidad por anestésicos locales
Cardiomiopatía peri-parto	Trauma

Es muy importante que los profesionales de la salud involucrados en el manejo de embarazadas (obstetras, enfermeras, médicos generales y de urgencias, anestesiólogos, intensivistas, entre otros) conozcan los principios fundamentales y más actualizados en el manejo de PCR en éstas pacientes, entiendan que su tratamiento debe ser abordado de manera interdisciplinaria y que deben prepararse en escenarios de simulación para el personal de salud que labora en salas de trabajo de parto así como en salas de cirugía con el fin de obtener competencias técnicas y no técnicas orientadas a mejorar los desenlaces en el binomio madre-hijo.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO QUE DIFICULTAN SU REANIMACIÓN

Para el manejo óptimo de un paro cardíaco en la embarazada deben tenerse en cuenta los cambios fisiológicos del embarazo y su relación con la reanimación.

Vía Aérea: Las pacientes embarazadas por definición son vía aérea difícil, la intubación fallida tiene una incidencia de aproximadamente 1:300 y existe una relación con la morbilidad y mortalidad materna, esto ha dado lugar al desarrollo de estrategias especializadas de manejo de la vía aérea materna. Los cambios fisiológicos de la vía aérea superior incluyen hiperemia, hipersecreción y edema, estos cambios aumentan la friabilidad de la mucosa y puede resultar en la dificultad para la visualización de la vía aérea y hemorragia especialmente en manipulaciones repetidas. Además de que la vía aérea en el embarazo es pequeña por lo que se recomienda el uso de tubos endotraqueales pequeños durante la intubación.

LOS TRES PUNTOS IMPORTANTES A CONSIDERAR EN LA VÍA AÉREA EN LA EMBARAZADA SON:

1. Durante el soporte vital se debe optimizar la ventilación y la oxigenación y se debe diferir la necesidad de una vía aérea avanzada.
2. La colocación de la vía aérea avanzada es difícil en un paro cardíaco materno. Por lo tanto, es importante tener un carro de vía aérea difícil para cualquier complicación.

3. La intubación endotraqueal la debe realizar personal de la salud experto en vía aérea.

Ventilación:

Durante el embarazo hay un incremento del riesgo de desaturación, por la disminución de oxígeno de reserva ya que existe un incremento de consumo de oxígeno y una reducción de la capacidad funcional residual, aumento de los cortos circuitos intrapulmonares y aumento del espacio muerto, por lo que presentan muy poca tolerancia. Por lo tanto durante un paro cardíaco, especialmente antes de la intubación, la oxigenación debe ser optimizada en la paciente embarazada; y deben ser conscientes del riesgo de vasoconstricción uterina y la hipoxemia fetal que puede ocurrir con alcalosis respiratoria materna como resultado de la ventilación excesiva. Durante el embarazo por la elevación del diafragma se requieren bajos volúmenes pulmonares por lo que se debe evitar la hiperinflación y disminuir el riesgo de broncoaspiración además de que existe una disminución del tono del esfínter esofágico inferior. Los cuatro puntos importantes a considerar en la ventilación en la embarazada son:

- Mantener y monitorizar la oxigenación
- Evitar la alcalosis respiratoria
- Ajustar volúmenes pulmonares bajos
- Siempre tener en cuenta el riesgo elevado de broncoaspiración.

Circulación:

La principal consideración durante el paro cardiorespiratorio de la embarazada es la compresión cava-aorta del útero grávido. La compresión del útero grávido puede comprimir la vena cava y disminuir la precarga y el volumen de choque sobre todo después de la semana 20 de gestación, sin embargo se ha observado que el útero grávido desde la semana 12 de gestación ya tiene efectos mecánicos de volumen sobre la cava.

Optimización hemodinámica durante el paro cardíaco materno requiere una descompresión cava-aortica eficaz. La mejor manera para llevar a cabo de descompresión cava-aortica es la técnica del desplazamiento uterino hacia la izquierda, que permite permanecer en posición supina y continuar con las compresiones torácicas alta calidad. **(Figura 1).**

Anteriormente se recomendaba la inclinación lateral izquierda para descompresión cava-aorta sin embargo, se ha demostrado que la inclinación reduce la calidad de la compresión en el pecho con un impacto negativo en la sobrevida.

MANEJO DEL PARO CARDIO RESPIRATORIO

Lo ideal sería que el paro cardíaco durante el embarazo fuera siempre presenciado que las pacientes se encontraran adecuadamente monitorizadas, con un adecuado acceso venoso, oxígeno, fármacos de emergencia, y un desfibrilador disponible de manera inmediata. Sin embargo, no es una entidad que se presente de manera frecuente por lo que la velocidad con la que se realiza el diagnóstico y la consistencia en el manejo apropiado varía. Toda vez que una causa potencialmente reversible de PCR se presume, se tiene que iniciar una resucitación agresiva y prolongada. Es importante recordar que aunque el PCR en el embarazo es poco frecuente, se debe tener un resultado favorable al menos en el 80% de los casos. Los ritmos cardíacos asociados con el PCR está dividido en dos grupos : ritmos desfibrilables (fibrilación ventricular (FV), Taquicardia ventricular (TV)) y ritmos no desfibrilables, asistolia (actividad eléctrica sin pulso). La principal diferencia en el tratamiento de estos dos grupos de arritmias es la necesidad de una desfibrilación pronta y oportuna en aquellos pacientes con FV/TV. Los actos subsecuentes incluyendo compresiones torácicas de alta calidad y mínima interrupción, manejo de la vía aérea y una adecuada ventilación, acceso venoso con la administración de adrenalina y la corrección de las alteraciones reversibles, son comunes en el tratamiento para ambos grupos.

Existe un algoritmo de reanimación que es aplicable para todos los eventos de PCR independientemente del tipo de paciente o del área hospitalaria o pre hospitalaria en donde suceda. (**Figura 1**). La intervención que de manera incontestable mejora el pronóstico después del PCR es una rápida y efectiva aplicación de las maniobras básicas de reanimación, compresiones torácicas de alta calidad e ininterrumpidas, y una desfibrilación temprana en FV/TV. El uso de adrenalina ha demostrado un incremento en la posibilidad de que el paciente tenga un retorno a la circulación Espontanea (RCE) sin embargo la no utilización de fármacos de resucitación o medidas avanzadas de la vía aérea incrementa la sobrevida tras ser egresados del hospital.

RITMOS DESFIBRILABLES

En el 25% de los casos de PCR, el primer ritmo identificado dentro y fuera del hospital es FV/TV.

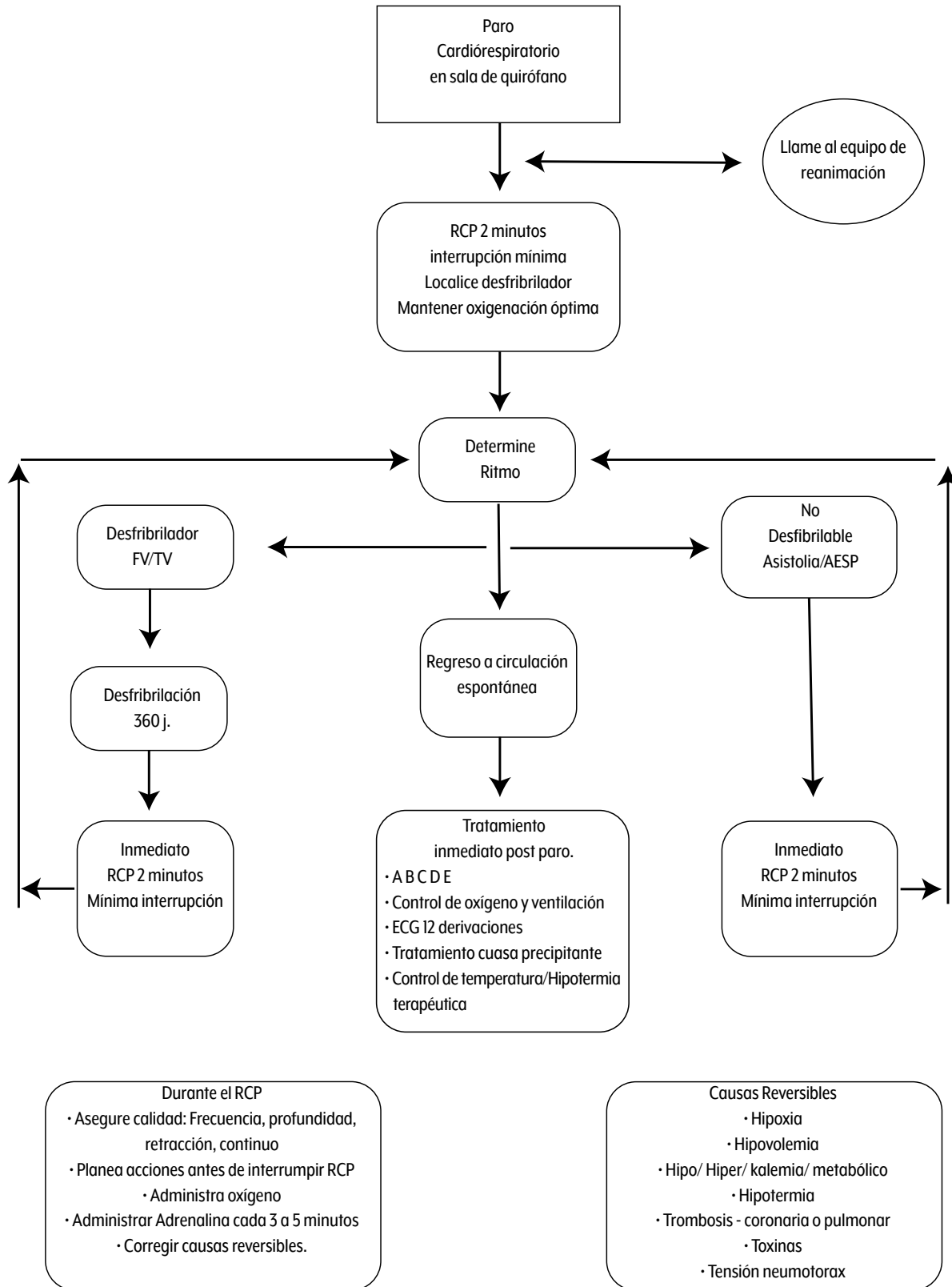
Cuando inicialmente se documenta asistolia o actividad eléctrica sin pulso, en el 25% de los casos se detecta FV o TV durante la reanimación. Una vez confirmado el PCR, previa solicitud de ayuda (incluyendo acercamiento del desfibrilador), e iniciar la RCP, el inicio con compresiones torácicas que en el caso del paciente en sala de quirófano (con vía aérea segura) será durante 2 minutos a una velocidad de mínimo 100 compresiones por minuto. Cuando el desfibrilador llega, se deben continuar las compresiones mientras se aplica las paletas o parches adhesivos, se identifica el ritmo y se trata de acuerdo a el algoritmo recomendado en las guías ACLS (Advanced Cardiovascular Life Support) en su última revisión en el 20 de Octubre del 2013.

Si la FV/TV es confirmada, se debe cargar el desfibrilador mientras otro reanimador continúa las compresiones torácicas. Se administra una descarga (360 joules monofásico ó 150 a 200 joules bifásico). No existe evidencia suficiente que demuestre aumento en la sobrevida entre desfibriladores monofásicos o bifásicos.

Es importante minimizar el tiempo de retraso entre la suspensión de compresiones y la descarga, incluso un retraso entre 5 a 10 segundos puede reducir la oportunidad de que la descarga sea satisfactoria. Se debe reiniciar las compresiones torácicas inmediatamente después de la descarga, sin volver a evaluar el ritmo o la sensación de pulso. Aun cuando la descarga haya sido efectiva en réstaurar el ritmo de perfusión, toma cierto tiempo hasta que la circulación pos-descarga es establecida, y es muy raro obtener un pulso palpable inmediatamente después de la descarga.

Si se presenta un signo de vida (movimiento, respiración, tos) se observa el monitor, si existe un ritmo organizado, se verifica el pulso, si este es palpable se deben continuar los cuidados postparo, y trate la arritmia peri - PCR. Si no hay pulso continúe con RCP.

Figura 1. – Algoritmo sugerido para la atención del paro cardiopulmonar.



VÍA AÉREA

Se debe siempre tener la disponibilidad de instrumentos avanzados para el manejo de la vía aérea. El tubo traqueal es considerado el método óptimo para el manejo de la vía aérea durante el PCR y el personal encargado de la anestesia debe estar entrenado apropiadamente para este propósito. En el contexto del paciente en quirófano, se debe tener la suficiente habilidad para lograr realizar una intubación orotraqueal efectiva sin suspender las compresiones torácicas, con una pausa instantánea mientras el tubo endotraqueal pasa entre las cuerdas vocales, sin exceder de 10 segundos.

En un paciente intubado las compresiones torácicas se deben mantener a una frecuencia de 100 lpm sin pausas durante la ventilación. Una pausa en las compresiones torácicas hace que caiga substancialmente la presión de perfusión coronaria.

Acceso Intravenoso

Los pacientes en el área de quirófano deben tener un acceso venoso establecido siempre. Sin embargo la concentración máxima de los fármacos es más alta y el tiempo de circulación más corta cuando son aplicados por un acceso venoso central comparado con un catéter periférico. La colocación de un catéter central implica la interrupción de las compresiones torácicas, y se asocia a distintas complicaciones. Por lo que se recomienda la colocación del mismo hasta obtener un RCE, ya que será necesario para la monitorización adecuada del paciente. Después de aplicar un medicamento por una vía periférica, se debe de aplicar al menos 20 ml. de solución y elevar la extremidad por 10 a 20 segundos para facilitar la liberación del medicamento a la circulación central.

Existen otras opciones para obtener un acceso venoso, en caso que los previos sean complicados o imposibles. El acceso intraóseo se considera como una alternativa regularmente en niños, y poco efectiva en adultos. La inyección intraóseo de medicamentos demuestra una adecuada concentración plasmática comparada con la aplicación del mismo medicamento a través catéter central.

Las concentraciones plasmáticas de los fármacos son impredecibles cuando se utiliza la vía traqueal, y las dosis óptimas de los mismos com-

pletamente desconocidas. Generalmente no es recomendable ésta vía en la atención de PCR.

Adrenalina

A pesar del amplio uso de la adrenalina durante la reanimación en muchos estudios se involucra a la vasopresina, no existe un estudio controlado que demuestre el uso de rutina de alguno de ellos durante el RCP mejorando así el pronóstico neurológico a su egreso hospitalario. A pesar de la falta de datos consistentes, el uso de adrenalina continúa siendo recomendado, basado en el incremento a corto plazo de la sobrevivencia en humanos y a estudios experimentales en modelos animales. La acción alfa-adrenérgica de la adrenalina causa vasoconstricción, lo cual incrementa presión de perfusión cerebral y coronaria. Un mayor flujo sanguíneo coronario incrementa la frecuencia y la amplitud de la forma de las ondas en FV, y puede mejorar la oportunidad de reestaurar la circulación al momento de la desfibrilación. La dosis óptima de adrenalina no está establecida, y no existe información que respalde el uso de dosis repetidas. La duración ideal de la RCP y el número de descargas que deben ser administradas antes de los medicamentos también es desconocida. En FV/TV se debe dar adrenalina después de la tercera descarga una vez que se hayan iniciado las compresiones torácicas, y se repetirá cada 3 a 5 minutos durante el PCR. No se debe interrumpir RCP para administrar medicamentos.

Fármacos antiarrítmicos

En comparación con placebo y lidocaína, el uso de amiodarona en FV refractaria a descargas mejora a corto plazo los resultados al momento de la admisión hospitalaria. En estos estudios la terapia antiarrítmica fue administrada en FV/TV persistente después de al menos tres descargas. Entonces si la FV/TV persiste después de 3 descargas, se debe administrar 300 mg en bolo intravenoso. Una dosis adicional de 150 mg puede ser administrada en caso de FV/TV recurrente o refractaria, seguida de una infusión de 900 mg para 24 hrs. La lidocaína a dosis de 1 mg/kg puede ser utilizada de manera alternativa en caso de no contar con amiodarona. El magnesio en el PCR solo está indicado en caso de alta sospecha de "Torsades de Pointes". La administración de bicarbonato de sodio durante el PCR o después de la recuperación espontánea de la circulación no está indicado. Se debe administrar bicarbonato de sodio (50 mmol) si el PCR está asociado con

hipercalemia, o intoxicación por antidepresivos tricíclicos, puede repetir la dosis de acuerdo a la condición clínica del paciente y los resultados demostrados en la gases sanguíneos. Durante el PCR la gasometría arterial no demuestra el real estado ácido-base de los tejidos, realmente el pH tisular suele estar por debajo de lo que se encuentra en la sangre arterial. Si se cuenta con un catéter venoso central, el análisis de los gases de la sangre venosa central nos provee un estimado más cercano de lo que realmente está pasando a nivel tisular.

FV/TV persistente

Si la TV/FV persiste, se debe considerar como primera medida cambiar las paletas del desfibrilador de posición, así como revisar y tratar todas causas potencialmente reversibles. FV/TV persistente posiblemente sea indicación para intervención coronaria percutánea o trombolisis, sin embargo en estos casos se debe contar con un dispositivo mecánico para mantener una reanimación de calidad y por periodo prolongado.

La duración de cualquier intento de reanimación es determinado por juicio clínico, tomando en consideración las circunstancias y la proyección de un desenlace satisfactorio. Si se considera apropiado iniciar la resucitación, se debe considerar continuarla por lo menos mientras el paciente se mantenga en FV/TV.

Monitorización de parámetros Fisiológicos.

Si se encuentra disponible la monitorización continua con capnografía o capnometría, puede servir de manera efectiva como retroalimentación de las compresiones torácicas.

Ritmos No Desfibrilables.

La actividad eléctrica sin pulso (actividad eléctrica sin pulso) es definida como un paro cardíaco con la presencia de actividad eléctrica que normalmente estaría asociado a un pulso palpable. Estos pacientes a menudo tienen algunas contracciones miocárdicas, pero son demasiado débiles para producir un pulso detectable o presión arterial. La actividad eléctrica sin pulso regularmente es causada por condiciones reversibles, y puede ser tratada si éstas condiciones son correctamente identificadas. Sin embargo la sobrevivencia asociada a asistolia y a actividad eléctrica sin pulso es menor, a menos que se identifique la causa y sea tratada efectivamente.

Si el ritmo inicial identificado en el área de quirófano es actividad eléctrica sin pulso o Asistolia, se debe iniciar RCP por dos minutos sin pausas durante la ventilación, y administrar 1 mg de adrenalina inmediatamente. En caso de asistolia, sin detener la RCP debe verificar la correcta colocación de las derivadas del monitor. Al término de los primeros dos minutos debe verificar el ritmo, si se mantiene la asistolia, debe reiniciar compresiones de manera inmediata, si se obtiene un ritmo organizado, se debe detener brevemente para verificar el pulso. Ante la duda de la presencia del pulso debe reiniciar las compresiones, y administrar alternadamente durante cada ciclo 1 mg de adrenalina. En el momento que obtenga el pulso debe iniciar cuidados post-resucitación. Si durante la reanimación regresa algún signo de vida, cheque el ritmo, y palpe el pulso. Siempre que se haga el diagnóstico de asistolia, verifique el ECG cuidadosamente en busca de ondas "p", ya que este posiblemente responda a marca-paso cardíaco. Si existe alguna duda sobre si el ritmo es asistolia o un FV fina, no realice la desfibrilación, mantenga las compresiones y la ventilación. Mantener la reanimación de buena calidad, puede mejorar la amplitud y la frecuencia de la FV y mejorar la posibilidad de una adecuada desfibrilación que nos lleve a un ritmo de perfusión, y administrar múltiples descargas en una FV fina incrementa el daño miocárdico, directamente en el sistema de conducción e indirectamente en el flujo coronario.

Durante el tratamiento de asistolia o actividad eléctrica sin pulso, si después de un ciclo de 2 minutos de RCP, el ritmo cambia a FV/TV debe seguir el algoritmo de ritmos desfibrilables. De otra manera mantenga la RCP y de adrenalina cada 3 a 5 minutos hasta identificar el pulso.

Atropina

Existen estudios que demuestran mejoría en la sobrevivencia cuando la atropina es administrada en combinación con adrenalina durante la asistolia o actividad eléctrica sin pulso.

CONSIDERACIONES ESPECIALES DE LA REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR DURANTE EL EMBARAZO.

En general los algoritmos de resucitación durante la parada cardiorespiratoria son los mismos independientemente de si la paciente ésta o no

embarazada. Sin embargo es fundamental que se consideren las siguientes excepciones:

Las maniobras de Heimlich ésta contraindicado en el embarazo después de las 20 semanas, si es necesario liberar la vía aérea puede aplicar compresiones torácicas.

Se debe desplazar el útero a la izquierda para incrementar el retorno venoso, esto se logra de diferentes maneras; puede ser un desplazamiento manual del útero por algún miembro del equipo de reanimación, posicionar al paciente inclinándola del lado izquierdo en la mesa de operaciones, colocar una toalla o una sábana del lado de la cadera derecha del paciente, utilizar una cuña o la parte desmontable posterior de una silla, o utilizar una cuña tipo Cardiff. Ésta cuña ésta hecha específicamente para la RCP en mujeres embarazadas con un ángulo calculado de 27 grados, ángulo calculado de manera experimental cuando Rees y Willis midieron la fuerza de resucitación en maniqués en la posición supina para que fuera el 67% del peso corporal comparado con el 36% en la posición supina lateral. A 27 grados de inclinación la fuerza de resucitación fue de 80%, la misma que se puede alcanzar en la posición supina por completo.

El manejo Agresivo e inmediato de la vía aérea es fundamental, se debe realizar presión del cartílago cricoides para evitar aspiración.

Se debe incrementar la fuerza de compresión torácica. Se debe liberar el producto en los primeros 5 minutos, si el feto es viable. Se debe mantener volumen Intravascular efectivo, tan pronto como sea posible y de manera cautelosa. No se debe administrar Bicarbonato de Sodio (NaHCO_3): de acuerdo a estudios animales el bicarbonato cruza fácilmente la placenta de manera lenta. Con una corrección rápida de la acidosis metabólica materna la compensación respiratoria del paciente puede detenerse cuando se normalice la presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2). Por lo tanto la PCO_2 del feto puede incrementar, llevado a una reducción del pH fetal. Por lo que una ventilación y réstauración de la perfusión adecuada recuperará el equilibrio ácido base.

Terapia trombolítica:

Muchos reportes de casos han indicado que los activadores tisulares del plasminogeno (ATP) pueden éstar indicados en algunas situaciones. Sin embargo incrementan exponencialmente el riesgo de sangrado.

No se debe utilizar la vena femoral o alguna otra vena de las extremidades para accesos venosos, debido a que la administración de medicamentos puede no tener una adecuada distribución hasta que el feto nazca.

CAUSAS REVERSIBLES DEL PARO CARDIORESPIRATORIO

Los factores agravantes para los que existe un tratamiento específico, debe ser considerado durante cualquier PCR. Para una adecuada y fácil identificación y corrección se han dividido en dos grupos de acuerdo a su letra inicial : “H y T”.

LAS CUATRO “H”

Se debe minimizar el riesgo de hipoxia asegurando que el paciente esté ventilado adecuadamente con oxígeno al 100% durante la reanimación. Asegure que haya una adecuada elevación del pecho, y ventilación bilateral. Verifique la adecuada colocación del tubo endotraqueal, que no se encuentre en un solo bronquio o en el esófago.

La actividad eléctrica sin pulso causada por hipovolemia, es asociada principalmente por hemorragia grave. La cual puede éstar precipitada por trauma, sangrado gastrointestinal, o ruptura aneurismática de la aorta. El volumen intravascular debe ser repuesto rápidamente con soluciones, aunado a cirugía reparadora de daños. Hipercalemia, hipocalcemia, hipocalcemia, acidemia y el resto de las alteraciones metabólicas son detectadas fácilmente por estudios bioquímicos, o asociados a la historia médica del paciente, como insuficiencia renal. Un ECG de 12 derivaciones puede ser útil en el diagnóstico. En el caso de hipercalemia, hipocalcemia y sobredosis de calcio-antagonistas la administración de gluconato de calcio ésta indicada.

LAS CUATRO “T”

Un neumotórax a tensión puede ser la primera causa de actividad eléctrica sin pulso, y puede éstar relacionado directamente con la colocación de un catéter venoso central. El diagnóstico se realiza clínicamente. Descomprimir rápidamente con una aguja de toracocentesis, y después inserte un tubo de drenaje torácico.

El Tamponade cardiaco es difícil de diagnosticar por qué los signos clínicos clásicos como la distensión de las venas yugulares y la hipotensión son enmascaradas por el paro cardiorespiratorio. Si el paciente tiene antecedente de trauma torácico penetrante es muy sugestivo de tamponade y tiene indicación de pericardiocentesis.

En ausencia de una historia específica, la ingestión de sustancias terapéuticas o tóxicas debe ser aclarada por investigaciones de laboratorio para aplicar los antídotos necesarios.

La causa más común de obstrucción mecánica de la circulación son los embolismos másivos pulmonares. En caso de sospecha debe administrarse tratamiento fibrinolítico de acuerdo al protocolo establecido para tal caso.

USO DEL ULTRASONIDO PORTÁTIL DURANTE LA REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR

En múltiples estudios se ha demostrado el beneficio del uso del ultrasonido durante el PCR para detectar las causas potencialmente reversibles. Aunque no se ha demostrado impacto en la sobrevivencia, no existe duda que el ecocardiograma tiene el potencial para detectar las causas reversibles del paro cardiaco. (tamponade cardiaco, embolismo pulmonar, isquemia, disección aórtica, hipovolemia, neumotorax). Por lo que es imprescindible un adecuado entrenamiento y la disponibilidad de éstas herramientas en todas las áreas hospitalarias incluyendo el quirófano. La integración del ultrasonido dentro del soporte de vida avanzado requiere un entrenamiento adecuado para disminuir la interrupción de las compresiones torácicas. Se recomienda la ventana sub-xifoidea. La colocación del transductor justamente antes de suspender las compresiones para la evaluación del ritmo, permite a un operador adecuadamente entrenado obtener adecuadas imágenes en tan solo 10 segundos.

SÍNDROME POST-PARO CARDIORRESPIRATORIO

El Síndrome post paro cardiorrespiratorio es una entidad única que combina procesos fisiopatológicos, y que incluyen el daño cerebral secundario,

disfunción miocárdica secundaria, y la respuesta sistémica isquémica/ reperfusión. Este estado siempre complicado por un cuarto componente el proceso patológico no resuelto que causó el PCR. Existe un enfoque más fisiológico para definir las fases del PCR después de lograr la RCE de acuerdo al tiempo. La fase inmediata post-PCR se define dentro de los primeros 20 minutos tras obtener RCE, la fase temprana es desde estos 20 minutos hasta los siguientes 6 a 12 hrs, este es el momento en que el tratamiento temprano da más oportunidad de que sea efectivo. Una fase intermedia se identifica entre las 12 y 72 hrs. cuando los mecanismos de daño se mantienen aún activos y se requiere un tratamiento agresivo. Finalmente un periodo que se considera después de los 3 días, se considera la fase de recuperación, en ésta fase el pronóstico es confiable, y se pueden determinar las secuelas. (Figura 2).

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME POST-PARO CARDIORRESPIRATORIO.

Éstas alteraciones se resumen en los 4 componentes principales del síndrome post-PCR, que son el daño neurológico, Disfunción miocárdica y la respuesta sistémica a la isquemia / reperfusión. La fisiopatología de este síndrome es complicada y parcialmente desconocida. Parece ser, que se encuentra dominado globalmente por el fenómeno de isquemia - reperfusión, afectando a todos los órganos, y activando una respuesta inflamatoria sistemática grave pero muy inespecífica. Durante la isquemia, la reducción del suministro de oxígeno es compensado por la disminución en las necesidades metabólicas.

Sin embargo, si el metabolismo celular exige mayor demanda o el tiempo de isquemia es prolongado, existe una disminución de la síntesis de ATP lo cual conduce a una despolarización de la membrana plasmática, abriendo canales dependiente de voltaje en el sarcolema, cayendo considerablemente el potencial de membrana de la mitocondria.

Este fenómeno resulta en un incremento de la concentración de calcio intracitoplasmático responsable directo del daño celular. Esto sucede durante la fase de "no flujo" en donde ocurre el daño celular inicial. La fase de reperfusión (Fase de bajo flujo) así como la fase de restauración del flujo sanguíneo (creada por las compresiones

o de manera espontánea), son las responsables de la formación de radicales libres como el anión superóxido(O₂⁻), peróxido de hidrógeno(H₂O₂) y el radical hidroxilo(*OH). Este último particularmente citotóxico, conlleva las peores lesiones estructurales y funcionales causando muerte celular, de hecho altera los citocromos modificando el transporte transmembrana de proteínas, condicionando un fenómeno de peroxidación lipídica de la membrana.

El daño al endotelio vascular explica como este fenómeno de isquemia/reperusión evoluciona hacia una inflamación sistémica, caracterizada por: producción de citocinas (IL- 1, IL-6, IL-8, TNF-α), síntesis de metabolitos del ácido araquidónico, activación del complemento, expresión de moléculas de adhesión leucocitaria y quimiotaxis de neutrófilos polimorfonucleares como el origen de la respuesta inflamatoria. El secuestro de los neutrófilos activados en los pulmones y demás órganos es el principal motor para el desarrollo de falla orgánica múltiple. Es posible que las infecciones de origen digestivo estén involucradas, en relación a la traslocación bacteriana por las alteraciones a nivel micro circulatorio de la mucosa gástrica. Esto explicaría el alto nivel de endotoxinas evidenciados en la mayoría de los pacientes críticamente enfermos.

La activación de la respuesta inflamatoria sistémica asociado con los cambios en la coagulación, genera un segundo daño endotelial, responsable de la trombosis y del incremento de la permeabilidad capilar.

Las anomalías de la coagulación identificadas, incluyen una activación significativa de los factores de coagulación, mientras que los anticoagulantes endógenos (proteína C y S, antitrombina) disminuyen. Ésta coagulación Intravascular implicada es la génesis de anomalías microvasculares, que a su vez conducen a más lesiones viscerales. Éstas alteraciones son comunes en aquellos pacientes que fallecen rápidamente después del choque post-resucitación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Regularmente el síndrome post PCR tiene múltiples formas de manifestarse. Su intensidad varía y es proporcional a la duración de la fase de “no flujo “ y “bajo flujo”, así como las dificultades encontradas al final de la resucitación. La disminución del flujo cerebral, causado por las alteraciones hemodinámicas, pueden empeorar el pronóstico neurológico de los pacientes.

Choque post- PCR: Inicialmente descrito en 1975 por Negovsky, es un choque mixto, con componentes cardiogénicos y vasodilatación, y está caracterizado por una disfunción sistólica grave pero reversible. Regularmente la disfunción del ventrículo izquierdo inicia de manera temprana, minutos después del RCE y revierte tras 48 a 72 horas.

Figura 2.- Fases de el síndrome de Post reanimación

		Fase
Retorno de la Circulación Espontanea (RCE)		Inmediato
		Temprano
6 a 12 hrs		
		Intermedio
72 hrs		
		Recuperación
Disposición		
		Rehabilitación

Limitar daño
Soporte Multiorgánico

Pronóstico

Prevenir Recurrencia

Falla Neurológica:

El daño neurológico anoxo-isquémico es la principal causa de muerte ocurridas en pacientes que fueron resucitados tras un PCR. Ésta discapacidad neurológica puede usualmente ser detectada desde el tercer día después de la resucitación.

Fallas orgánicas:

Si no se aplica un tratamiento específico, el choque post-PCR regularmente lleva a FOM y muerte. La lesión renal aguda y la lesión pulmonar aguda ocurre aproximadamente en el 40 a 50% de los pacientes resucitados tras un PCR. La Hipoxia (a consecuencia del edema pulmonar, contusión pulmonar, atelectasias o aspiración), el choque cardiogénico, la lesión renal aguda, y la insuficiencia hepática cursan con peor pronóstico y retrasan la recuperación neurológica. El daño a el tracto digestivo asociado a las alteraciones circulatorias y, es una fuente de falla orgánica a través de la traslocación bacteriana y la endotoxemia secundaria.

Enfermedades infecciosas:

Existen muchos mecanismos que pueden ocurrir después de un PCR, y que a su vez predispongan a complicaciones infecciosas. La pérdida de la protección de la vía aérea, el coma, contusión pulmonar, accesos vasculares, ventilación mecánica, y el fenómeno de isquemia/ reperfusión. La hipotermia terapéutica juega un papel importante dual, promoviendo el proceso infeccioso y alterando los mecanismos de defensa del huésped además de presentar criterios inusuales de infección sistémica

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME POST PARO CARDIORESPIRATORIO

El manejo médico de el síndrome post-paro cardiorespiratorio tiene dos principales metas: el tratamiento inicial del choque y fallas orgánicas, y la optimización de la protección cerebral.

Manejo de la Vía Aérea y Ventilación.

Es importante considerando ya la intubación orotraqueal, la sedación y el control de la ventilación en todos los pacientes con alteraciones de la función cerebral. Debe asegurarse que el tubo traqueal esté posicionado de manera adecuada

por encima de la carina. La Hipocapnia causa vasoconstricción cerebral y disminuye el flujo sanguíneo cerebral. Posterior a el PC, la hipocapnia inducida por la hiperventilación causa isquemia cerebral. No existe información consistente sobre una cifra específica arterial de pCO₂ después de la resucitación, pero se debe ajustar la ventilación a manera de lograr normocapnia, y el seguimiento de éste usando el PCO₂ al final de la espiración, y los valores de los gases arteriales.

Se debe colocar una sonda nasogástrica para descomprimir el estómago, causado por la ventilación previa ya que dificulta la ventilación por restricción contra el diafragma. Una sedación adecuada disminuye el consumo de oxígeno. Puede ser necesaria la administración de bolos de bloqueadores neuromusculares, sobre todo si se toma la decisión de inducir hipotermia terapéutica, pero se debe evitar la infusión de estos fármacos ya que pueden enmascarar convulsiones. Obtenga una radiografía de tórax para verificar la posición del tubo endotraqueal y los accesos venosos centrales, además de evaluar edema pulmonar y las complicaciones asociadas a las compresiones torácicas como neumotórax o fracturas costales.

Circulación.

La imposibilidad de una valoración neurológica temprana justifica la introducción del soporte orgánico durante la fase inicial post-resucitación. El choque post-resucitación regularmente es reversible dentro de las primeras 48 a 72 hrs. y el tratamiento difiere poco de el choque inflamatorio asociado a insuficiencia cardiaca.

La Disfunción miocárdica causa inestabilidad hemodinámica la cual puede manifestarse como hipotensión, índice cardiaco bajo, y arritmias. Una ecocardiografía temprana permitirá cuantificar el grado de disfunción miocárdica. Además de la necesidad de una línea arterial para la monitorización continua de la tensión arterial.

Con respecto a la disfunción miocárdica el tratamiento es el mismo que el utilizado en insuficiencia cardiaca por otra causa. De manera inicial la dobutamina a confirmado en estudios experimentales mejorar la función sistólica y diastólica. Sin embargo al réstaurar la contracción ventricular ésta viene acompañada de taquicardia dosis dependiente, lo que ocasiona un aumento en el consumo miocárdico de oxígeno. El uso de epinefrina y norepinefrina es necesario frecuentemente en la mayoría de casos graves de choque después del PCR, porque la disfunción ventricular ésta

asociado a vasoplejia grave. Al momento, las combinaciones en estos casos de norepinefrina y dobutamina son las más recomendadas. En ésta situación la corrección de la hipovolemia relativa o absoluta es crucial y deberíamos a la medida de lo posible preceder a los vasoconstrictores. Existen otros vasoconstrictores que han sido probados con buenos resultados como los inhibidores de fosfodiesterasa y Levosimendan, con buenos resultados, sin embargo no existe un estudio en el que hayan demostrando al momento mayor eficiencia.

El tratamiento en general con líquidos, inotrópicos y vasopresores debe ser guiada en base a la presión arterial, frecuencia cardíaca, gasto urinario, el grado de depuración de lactato y la saturación venosa central. (SVO₂). Los monitores cardíacos no invasivos pueden ayudar en guiar el tratamiento. Si el tratamiento con líquidos y vasopresores es insuficiente para dar un adecuado soporte de la circulación, debe considerar la aplicación de un balón intraaórtico de contrapulsación.

Existe controversia sobre las metas de presión arterial para un mejor desenlace en el paciente después de un PCR, algunos estudios randomizados no obtuvieron diferencia, entre presiones arteriales medias (PAM) mayor a 100 mmHg o menor de 100 mmHg 5 minutos después de la RCE. Sin embargo se asocia una recuperación funcional adecuada con presiones arteriales altas durante las primeras dos horas después del PCR. En ausencia de un parámetro definitivo establecido, de momento se sugiere mantener una TAM que permita un adecuado gasto urinario (1 ml/kg/hr), y un decremento satisfactorio de los niveles plasmáticos de lactato sérico.

Se está nutriendo la experiencia con el uso de soporte circulatorio por una membrana extra corpórea de oxigenación después del PCR, demostrando resultados prometedores e impacto sobre la mortalidad.

El síndrome coronario agudo es la principal causa de PCR en quien lo sufre fuera del hospital. Existen cambios agudos en la placa coronaria de 40 a 86% de los casos después de un PCR y del 15 al 64% en la necropsias. Está reconocido que los pacientes con síndrome post-PCR con elevación del segmento ST, deberían ingresar a una coronariografía temprana y angioplastia percutánea, sin embargo el dolor torácico y/o la elevación del segmento ST son predictores pobres de una oclusión coronaria aguda en estos pacientes. Por lo que en

todos los pacientes post-PCR con factores de riesgo o sospecha de enfermedad coronaria se debe realizar angioplastia. Muchos estudios indican que la combinación de hipotermia terapéutica y la angioplastia percutánea es factible y segura después de un PCR ocasionado por un IAM.

Neuroprotección.

La existencia de daño cerebral durante la fase de reperfusión ha animado a múltiples estudios en beneficio de tratamientos dirigidos a limitar las secuelas neurológicas de el síndrome post-pa-ro cardiorrespiratorio.

Perfusión cerebral:

Inmediatamente después del RCE existe un periodo de hiperemia cerebral. La autorregulación de el flujo sanguíneo cerebral es mejorado un poco de tiempo después de el PCR, lo que significa que la presión cerebral varía de acuerdo a la presión de perfusión cerebral ligado a la actividad neuronal. Por lo que se debe mantener una presión arterial media normal reflejado en una adecuada presión de perfusión normal.

Control de la Hematosis:

En todos los casos se debe evitar la hipoxemia, incrementando la fracción inspirada de oxígeno para mantener una saturación de oxígeno por arriba del 92%, para que permanezca un adecuado transporte de oxígeno a los tejidos periféricos. La hipocapnia debe ser evitada ya que reduce el flujo sanguíneo cerebral. Y la hiperventilación puede ser la responsable de incremento en la presión intracraneana debido a un aumento en la presión positiva al final de la expiración. Contrariamente la hipercapnia produce vasodilatación cerebrovascular e incrementa también la presión intracraneana, por lo cual se debe evitar. Lo recomendable es una monitorización estrecha del CO₂ expirado y de gases arteriales con el fin de mantener una PaCO₂ dentro de los límites normales.

Sedación:

No existe evidencia sobre el tiempo idóneo de sedación, ventilación y bloqueo neuromuscular después del PCR. Se necesita una sedación adecuada durante el tratamiento con hipotermia. Usualmente se recomienda la combinación de opioides e hipnóticos. Los fármacos de acción corta (propofol, fentanil, remifentanil) permitirán una valoración neurológica más rápida. Una se-

dación óptima reducirá también el consumo de oxígeno.

Control de Convulsiones:

Las crisis convulsivas y las mioclonías ocurren en 5 al 15% de los pacientes que logran una RCE y el 10 al 40% de aquellos que persisten en estado de coma. Las convulsiones incrementan el metabolismo cerebral 3 veces, y pueden producir mayor daño cerebral, por lo que se deben tratar de manera inmediata con benzodiazepinas, fenitoina, valproato de sodio, propofol, o barbitúricos. Puede ser complicado manejar las mioclonías, la fenitoina en estos casos es casi siempre inefectiva. La mejor opción de tratamiento para estos casos es el clonazepam, como segunda línea se puede utilizar levetiracetam, valproato de sodio, o propofol. Se debe iniciar una terapia de mantenimiento después del primer evento y una vez que se descarte un factor precipitante (Hemorragia intracraneal, desequilibrio hidroelectrolítico).

No hay evidencia sobre la necesidad de anticonvulsivantes profilácticos después de un PCR.

Control Glucémico:

Existe una fuerte asociación entre niveles séricos de glucosa altos y un pobre desenlace neurológico después de la resucitación tras un PCR. Así mismo la hipoglucemia grave está relacionada con mayor mortalidad en pacientes críticos, y los pacientes en coma tienen mayor riesgo de hipoglucemia no reconocida. Por lo que en base a la literatura disponible se aconseja mantener los niveles séricos de glucosa menor de 180 mg/dl y mayor a 140 mg/dl. El control estricto de glucosa no debe ser implementado en los pacientes con RCE, ya que incrementa el riesgo de hipoglucemia.

Fármacos neuroprotectores:

A pesar de los ensayos realizados, ningún medicamento ha demostrado eficacia en la fase temprana o tardía para reducir las consecuencias del daño cerebral anoxo-isquémico después de un PCR. Existen algunos estudios en los que se demostró la habilidad de la ciclosporina para inhibir la apertura de los poros permeables de transición de la mitocondria, la eritropoyetina también está en estudio, como posible neuroprotector.

Control de la Temperatura:

Un periodo de hipertermia es común dentro de las primeras 48 horas después del PCR, no existen estudios que demuestren una adecuada relación entre ésta y el desenlace del paciente, pero si con una recuperación más tardía, por lo que es prudente tratarla una vez identificada con antipiréticos o medios físicos fríos.

Hipotermia:

Dentro de varios estudios experimentales se ha demostrado que la hipotermia inducida puede ejercer efectos neuroprotectores a través de múltiples mecanismos de acción: disminuye el metabolismo cerebral (reduce el 6% del metabolismo por cada reducción de 1°C de temperatura), reduce la apoptosis y la disfunción mitocondrial, disminuye la respuesta inflamatoria local, disminuye la producción de radicales libres y disminuye la permeabilidad vascular y de membrana. En el año 2002 dos estudios marcaron históricamente el tratamiento del síndrome post-paro cardiorrespiratorio, en ambos, la implementación de la inducción de la hipotermia demostró mayor porcentaje de sobrevivida sin mayores secuelas neurológicas en 40 a 50% de la población estudiada (pacientes con coma).

La hipotermia fue inducida en ambos casos por métodos externos de enfriamiento (paquetes de hielo, cubierta fría), asociada a uso rutinario de agentes bloqueadores de la placa neuromuscular. Una vez alcanzados los niveles deseados de hipotermia (32 a 34°C) los efectos adversos fueron mínimos.

Por lo tanto los beneficios de la hipotermia son mejores si ésta se inicia de manera temprana. Los criterios de elegibilidad para inducirla actualmente aceptados son los siguientes:

- Estado de Coma después de la RCE, con una Escala de Coma de Glasgow menor de 6 antes de la sedación.
- Que se hayan descartado otras razones obvias de coma, como hipoglucemia
- Que no tenga Sangrado no controlado
- Hemodinámicamente estable, sin evidencia de arritmias no controladas, choque cardiogénico grave o hipotensión refractaria a pesar de tratamiento adecuado con líquidos y vasopresores. Que el paciente no tenga FOM preexistente, sepsis grave, o comorbilidades que condiciones mínima probabilidad de sobrevivida. Algunas contraindicaciones comunes descritas son : PCR de más de 60 minutos, trombocitopenia o coagulopatías conocidas y embarazo.

La aplicación práctica de la hipotermia terapéutica está dividida en tres fases: inducción, mantenimiento y recalentamiento. La meta a alcanzar es una temperatura de mantenimiento de 32 a 34°C dentro de las primeras 4 horas y mantenerla así por 24 horas desde el inicio del enfriamiento. La temperatura se debe monitorizar preferencialmente con sondas esofágicas o vesicales. Se debe iniciar Analgesia y sedación a la par la cual se logra principalmente con propofol y fentanil, titulando las mismas con un monitor de índice bispectral.

Se pueden utilizar técnicas de enfriamiento internas o externas al inicio de la terapia. Una infusión de 30 ml/kg de Solución Salina o Hartmann a 4°C, disminuye aproximadamente la temperatura central en 1.5°C. El resto de los métodos se pueden utilizar ya sea para inducir o mantener la temperatura.

Paquetes de Hielo/ toallas Mojadas: Se considera una técnica económica, sin embargo requiere mayor utilización de los recursos humanos, puede resultar en fluctuaciones de la temperatura, y mucha dificultad para la fase del recalentamiento.

- Mantas de enfriamiento
- Vaporización fría transnasal
- baipás Cardiopulmonar

En la mayoría de los casos es fácil enfriar a los pacientes, después de la RCE, porque normalmente la temperatura disminuye dentro de la primera hora. La fase inicial en realidad también es facilitada por el bloqueo neuromuscular y la sedación, con lo que además se previene el temblor, se puede agregar sulfato de magnesio ya que tiene la capacidad de reducir el umbral del temblor. Durante la fase de mantenimiento un sistema de enfriamiento con una monitorización adecuada de la temperatura que evite las fluctuaciones de la misma es lo preferido. Esto se logra de manera adecuada con sistemas externos o internos que incluyan una retroalimentación continua de la temperatura para mantener la meta.

La fase de calentamiento se realiza usualmente en un periodo de 12 horas, sin embargo la concentración sérica de electrolito y el volumen Intravascular efectivo pueden cambiar rápidamente, por lo que se sugiere realizar de manera lenta, aunque no se tiene un consenso sobre el patrón de calentamiento ideal se recomienda una elevación de 0.25-0.5°C por hora.

Cesárea perimortem.

La sangre es secuestrada por la baja resistencia, la unidad uteroplacentaria de alto volumen, lo que obstaculiza que se practique una RCP efectiva. Los reportes de cesáreas perimortem han encontrado

que los mejores resultados en cuanto al pronóstico fetal fueron logrados si la cesárea se realizó dentro de los primeros 5 minutos de la muerte materna. El nacimiento conlleva a una disminución de la obstrucción aorto – cava, incrementando la efectividad de las compresiones e incrementando el gasto cardiaco materno en más de 25%. En algunas revisiones recientes el Dr. Katz reportó 12 de 22 casos con mejoría dramática en pacientes sin pulso después de la evacuación uterina. Sin embargo los desenlaces óptimos se obtuvieron dentro de los primeros 4 o 5 minutos de la asistolia materna.

Siempre que se considere realizar una cesárea perimortem, se deben tomar rápidamente en consideración múltiples factores, incluyendo la edad gestacional y características de el PCR. Mientras el útero grávido tenga más de 20 semanas de gestación ya condiciona compromiso del retorno venoso, aunque la viabilidad fetal se considera después de la semana 24. Por lo que se consideran las siguientes sugerencias:

Si la edad gestacional es menor a 20 semanas una histerotomía de emergencia es poco probable que mejore la situación

Edad gestacional de 20' a 23 semanas : una histerotomía puede mejorar la sobrevivencia de la madre, aunque la sobrevivencia fetal es muy poco probable.

Edad gestacional de más de 24 semanas: la cesárea de emergencia puede mejorar la sobrevivencia del binomio.

Las características relacionadas con las causas del PCR pueden mejorar la sobrevivencia del feto después de una cesárea perimortem, de las cuales se incluye:

- Un periodo corto entre el PCR y el nacimiento.
- Que no exista una hipoxia sostenida previo al PCR.
- Que no existan datos clínicos de sufrimiento fetal antes del PCR.
- Que se realice una RCP agresiva y efectiva a al madre desde el inicio del PCR.
- Que exista unidad de cuidados intensivos neonatales disponibles.

El escenario de la cesárea perimortem es esencial para incrementar la sobrevivencia de la madre y del feto. Es necesario contar con el equipo apropiado y personal médico entrenado para el binomio. (unidad de cuidados intensivos neonatales y de adultos). Si el personal considera que la cesárea perimortem es factible, se debe activar la alerta de manera inmediata ante la presencia del PCR, para realizar el procedimiento en los primeros 5 minutos, debiendo mantener la reanimación durante el acto quirúrgico.



POSPARO CARDÍACO EN OBSTETRICIA CRÍTICA

José Antonio Viruez Soto
Jesús Carlos Briones Garduño

INTRODUCCIÓN

Se reporta que hasta el 70% de pacientes que presentan paro cardiorrespiratorio (PCR), fallecen a los pocos días, sin embargo, existe una amplia variabilidad en la sobrevida, lo cual podría relacionarse a las diferencias en el cuidado después del PCR, por lo que se ha propuesto un último eslabón en la cadena de atención de este, los cuidados posreanimación. Se conoce como síndrome de posparo cardiorrespiratorio (SPPCR) o enfermedad posreanimación a la entidad clínica que se produce como consecuencia de la aplicación de maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) que consiguen el retorno a la circulación espontánea (RCE) después de un PCR. La intensidad y gravedad de las manifestaciones del SPPCR se encuentran en relación con el tiempo de PCR sin recibir RCP y con el intervalo de tiempo entre el PCR y el RCE, ya que si se logra obtener rápidamente el RCE, el SPPCR incluso podría no presentarse. Dentro de la fisiopatología del SPPCR se incluyen las características propias del PCR (maniobras, fármacos y otros), así como la patología causante y las comorbilidades del paciente.

LAS ESTRATEGIAS DE MANEJO DURANTE EL SPPCR INCLUYEN:

- **Ventilación:**

Aunque existen reportes que la autorregulación cerebral se encuentra alterada, aún existe respuesta al dióxido de carbono (CO_2) como mecanismo de vasoreactividad. No existen datos que apoyen una presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) objetivo específica, sin embargo debe evitarse una intensa hiperventilación que produzca vasoconstricción cerebral que a su vez provoca isquemia y por otro lado también debe evitarse hipoventilación con hipercapnea que pueda incrementar la presión intracraneal. Por lo tanto, lo recomendable es mantener una PaCO_2 en valores normales para cada latitud.

- **Oxigenación:**

Las guías de RCP sugieren la administración de oxígeno al 100%. Sin embargo, después del RCE existe evidencia de daño neuronal por hiperoxia y estrés oxidativo. Por lo que se sugiere ajustar la fracción

inspirada de oxígeno (FiO₂) para mantener una saturación periférica de oxígeno (SpO₂) al 95%.

• **Optimización hemodinámica:**

Optimizar tanto la precarga, la contractilidad, la poscarga y el contenido arterial de oxígeno (O₂). Se sugieren como objetivos terapéuticos: presión venosa central (PVC) 8-12 mmHg, presión arterial media (PAM) de 65-90 mmHg, saturación venosa central de oxígeno (SatcO₂) > 70%, hemoglobina (Hb) > 10g%, diuresis > 0.5mL/kg/h, lactato < 2mmol/L, índice cardiaco (IC) 2.6L/min/m² y disponibilidad de oxígeno (DO₂) > 600mL/min/m². En relación al apoyo circulatorio, en casos extremos se puede recurrir al uso de balón de contrapulsación aórtico o al bypass cardiopulmonar.

• **Hipotermia terapéutica:**

Los estudios prospectivos realizados en pacientes que caen en PCR fuera del hospital por fibrilación ventricular que permanecen con trastornos del estado de alerta al despertar y que son manejados con hipotermia, muestran un mejor pronóstico, aparentemente relacionado a cambios en el metabolismo corporal y cerebral en general, así como la apoptosis, la entrada de calcio en las células, la acidosis intracelular y extracelular, la acumulación del neurotransmisor excitotóxico glutamato, la liberación de glicina, la inflamación y la producción de óxido nítrico y radicales libres; por lo que debe considerarse como parte del manejo estandarizado de todo paciente que sobrevive a las maniobras de RCP. No existen estudios prospectivos en otro tipo de PCR, pero al compararse con controles históricos también se observan beneficios.

• **El abordaje para la hipotermia terapéutica se divide en tres fases:**

1. Inducción:

Con soluciones cristaloides intravenosas a 4°C a dosis de 30 ml/kg. Puede ser necesario también el uso de compresas heladas en cabeza, cuello e ingles. De manera general, se recomienda disminuir la temperatura corporal 1-1.3°C por hora.

2. Mantenimiento:

De preferencia monitorizar la temperatura central (intravesical, intrarrectal o timpánica). La temperatura objetivo es de 32 a 34°C que deberá mantenerse durante 24 horas, sin embargo en caso de complicaciones derivadas de la hipotermia puede reducirse a 12 horas.

3. Recalentamiento:

Con soluciones intravenosas o mantas de aire caliente. El incremento de la temperatura deberá ser lento a razón de 0.25 - 0.5°C por hora.

DURANTE EL SPPCR Y SU TRATAMIENTO
SUELEN PRESENTARSE DIVERSAS
SITUACIONES

• **Neurológicas:**

Si se logra RCE y a los 10 minutos no existe un estado de alerta normal se deberá proceder a sedación, ventilación mecánica e hipotermia terapéutica, buscando disminuir el consumo de oxígeno (VO₂). Los fármacos recomendados para tratar las convulsiones que se presentan en un 5-15% después del RCE y hasta en 40% de los que permanecen en coma, incluyen fenitoina (DFH) y valproato para las crisis convulsivas así como clonazepam y midazolam para las mioclonías. Cuando no sea posible realizar la hipotermia, por lo menos se debe evitar a toda costa la hipertermia, ya que el riesgo de empeorar el pronóstico neurológico aumenta cuando la temperatura supera los 37°C.

• **Cardiovasculares:**

Durante la fase de inducción y mantenimiento de la hipotermia terapéutica puede existir un incremento de las resistencias periféricas, con caída del gasto cardíaco, por lo que es preferible el monitoreo hemodinámico avanzado para optimizar estos parámetros. También pueden presentarse arritmias. Durante la fase de recalentamiento puede asociarse vasodilatación con caída de la PVC que muchas veces requiere incrementar los líquidos intravenosos.

• **Renales:**

La Hipotermia puede provocar disminución en la liberación de la hormona antidiurética, por lo que en caso de presentarse poliuria con hipovolemia, hipokalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia (trastornos electrolíticos que pueden favorecer la aparición de arritmias) deberá considerarse el manejo respectivo de líquidos y electrolitos.

• **Metabólicas:**

Existe una disminución en la liberación y en la sensibilidad a la insulina que lleva a hiperglicemia, deletérea para el cerebro.

- **Inmunológicas:**

Existe disminución en la respuesta inmunológica la cual, asociada con la necesidad de ventilación mecánica, hace muy frecuentes las neumonías.

- **Farmacológicas:**

El metabolismo puede reducirse hasta en un 30% lo cual retrasa la eliminación de sedantes y bloqueadores neuromusculares. Importante para la evaluación neurológica posterior.

- **Calosfríos:**

En caso de no poder controlarse con la sedación, se podrá considerar la administración de bloqueadores neuromusculares para evitar el incremento en el consumo de O₂, incluso en infusión continua.

PARO CARDIORRESPIRATORIO EN EL EMBARAZO

Es una devastadora emergencia que se encuentra en aumento y se reporta en diferentes estudios en aproximadamente 1 en 20 000 en el 2002, a 1 en 30 000 embarazos en el 2005.

La tasa de supervivencia a esta condición es realmente pobre, aproximadamente 6.9%. Se presenta un escenario único en el que están incluidos dos pacientes: la madre y el feto. El manejo de este escenario requiere de un equipo multidisciplinario incluyendo especialistas en medicina crítica, anestesia, obstetricia, neonatología, cardiología y en ocasiones cirugía cardíaca. Los protocolos de soporte vital básico y soporte cardíaco avanzado deben ser implementados, sin embargo, dados los cambios anatómicos y fisiológicos que ocurren en el embarazo, algunas modificaciones en los algoritmos son fundamentales. Los cambios anatómicos son posiblemente los más importantes especialmente en el tercer trimestre, el aumento en el volumen de las mamas puede hacer las compresiones torácicas más complicadas, el edema de la vía aérea y el aumento general de peso pueden hacer que la intubación sea más difícil. Cuando el útero está por encima de la cicatriz umbilical provoca compresión de la vena cava inferior disminuyendo el retorno venoso principalmente cuando

la paciente está en decúbito supino por lo que se deberá colocar a la paciente inclinada hacia la izquierda para disminuir ésta compresión. El PCR en el embarazo es un evento que ocurre en pacientes con alto riesgo, es importante que todo el personal de salud tenga conocimiento del protocolo de manejo y que exista entrenamiento en el mismo, con esta medida es posible que los casos que se presentan sean manejados de manera apropiada y de esta forma reducir la fatalidad del evento, sin embargo, con las recomendaciones actuales de la American Heart Association (AHA) es posible obtener mejores resultados en el manejo de estas pacientes.

La evidencia existente acerca del manejo del paro cardíaco en obstetricia es relativamente insuficiente, sin estudios aleatorizados, por lo tanto las recomendaciones se basan en pequeños estudios de cohorte y reportes de casos.

La incidencia de pacientes que presentaron PCR durante la gestión 2014 en la UCIGO es de 6 casos del total de 259 ingresos, resultante en una tasa de únicamente 1.67%. Cabe resaltar que ninguna de las pacientes que presentó PCR falleció posteriormente, en contraste con la literatura que reporta hasta un 70% de fallecimientos a los pocos días del PCR, con posible relación a la administración de adecuados e inmediatos cuidados posPCR.

Las causas de PCR en las pacientes obstétricas se encuentran claramente relacionadas a causas no arritmogénicas, tal como reporta la literatura. Las pacientes que presentaron PCR en el presente trabajo son jóvenes, sin comorbilidades importantes, lo cual, evidentemente se asocia a la mayoría de resultados aceptables. Se recomienda el manejo multidisciplinario ya que en la atención de las pacientes de la UCIGO se involucran médicos intensivistas, materno-fetales, ginecoobstetras, anestesiólogos y cirujanos, entre otros.

El presente trabajo apoya la administración de PCR y cuidados posreanimación en pacientes atendidas en la Unidad de Cuidados Intensivos de Gineco obstetricia, en base a los resultados neurológicos aceptables.



MÓDULO III

PATOLOGÍA RENAL



3.1

PATOLOGÍA RENAL



CAMBIOS FISIOLOGICOS RENALES DURANTE EL EMBARAZO

Mónica Elizabeth Linarte Basilio

INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo, el sistema renal presenta adaptaciones anatómicas y fisiológicas. La modificación más importante es la dilatación del sistema colector, cálices, pelvis renal y uréteres, que puede persistir hasta el final del puerperio; probablemente debido a la acción relajante de la progesterona sobre el músculo liso.

El riñón aumenta de tamaño 1–1.5 cms de longitud, llegando a su tamaño normal hasta dentro de 6 semanas postparto, consecuencia del incremento al volumen vascular renal, existe una “hidronefrosis fisiológica del embarazo” que es, la dilatación del sistema colector, debido a la mayor secreción de prostaglandinas, que a su vez contribuye al reflujo vesicoureteral, que persiste hasta 12 semanas postparto. Existe un estado de hiperdinamia renal debido a un incremento en el flujo plasmático (FPR) renal del 50-80% (836ml/min) en el segundo trimestre, que disminuye en el tercer trimestre.

Se presenta hidronefrosis del 43 al 100% de las mujeres, se observa por USG un máximo de incidencia a las 28 sdg, la dilatación del sistema colector puede llegar a contener hasta 200-300 ml de orina, con éxtasis de la misma y consecuentemente un incremento del 40% de riesgo de desarrollar pielonefritis.

La progesterona reduce el tono del uréter, el peristaltismo, sin embargo la hidronefrosis se ha atribuido a la compresión mecánica de los uréteres, con mayor prevalencia del lado derecho en un 86%, debido que el uréter derecho cruza los vasos ilíacos y ováricos en ángulo antes de entrar en la pelvis, mientras que el uréter izquierdo viaja a un ángulo menos agudo y viaja en paralelo con la vena ovárica.

El llamado hidroureter fisiológico del embarazo se caracteriza por un notable incremento del diámetro interior del uréter, que se acompaña de hipotonía e hipomotilidad de sus músculos.

En el embarazo se llevan a cabo una serie de adaptaciones hemodinámicas renales. El volumen de los uréteres en el embarazo puede aumentar hasta 25 veces y retener hasta 300 ml de orina.

Filtrado glomerular (FG):

Aumenta entre 40-60% desde el primer trimestre y se mantiene hasta las 36 semanas de gestación; existe un estado de hiperfiltración, cuyo mecanismo fisiológico es el siguiente:

Aumento del Gasto Cardíaco (GC) e incremento del Flujo Plasmático Renal (FPR), desde el primer trimestre el FPR aumenta hasta 809 ml/min; se mantiene alrededor de 695 ml/min en las últimas 10 semanas; y en el posparto alrededor de 482 ml/min.

- Menor presión oncótica y hemodilución.
- Menor resistencia vascular renal (RVR).

En el embarazo, la presión oncótica se reduce sustancialmente debido a la expansión del volumen de plasma, contribuyendo así a un aumento de la TFG8. Al haber un aumento del FG hay disminución de los niveles plasmáticos de urea y creatinina, por ello el FGR no se puede calcular por las fórmulas de estimación.

• Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona (SRAA)

Se incrementa aproximadamente 8 veces los niveles séricos de renina y el angiotensinógeno se incrementa de tres a cuatro veces, por lo cual la actividad de Renina Plasmática (ARP) y la Prorenina se incrementan hasta 15 veces. Posiblemente exista un doble mecanismo de estimulación-síntesis de PGE2. La Angiotensina II (AII) incrementa la síntesis de PGE2 y ésta a su vez incrementa el FPR por lo que, la AII a nivel de circulación renal y placentaria no tiene acción vasoconstrictora.

En el embarazo normal la renina se libera de fuentes extrarrenales, específicamente de los ovarios y la decidua, por otro lado la placenta produce grandes cantidades de estrógenos, que aumenta la síntesis de angiotensinógeno por el hígado, lo que produce un incremento en la Angiotensina II (ANG II), sin embargo, a pesar de esto, la presión arterial sistólica disminuye.

Los niveles de aldosterona se incrementan a partir de la semana 8, continúan elevándose de 3 a 6 veces con un límite de normalidad (80-100 ng/dL) en el tercer trimestre. resultando en una ganancia neta de 1.1 a 1.6L y un aumento del 30% al 50% del volumen sanguíneo.

Síntesis de Prostaglandinas (PG), la placenta y la arteria umbilical pueden producir de 10 a 100 veces más PG que otras arterias, lo cual no sucede en mujeres embarazadas con preeclampsia, aun se desconoce dicho mecanismo.

• Función tubular :

La hiperfiltración condiciona alteraciones en la función tubular. El umbral para estimular los osmoreceptores para la hormona antidiurética

(ADH) y la sed se reducen durante el embarazo. La osmolalidad plasmática aproxima a 270 MOsm/kg, y los niveles séricos de sodio disminuyen un promedio de 4 a 5 mEq/L. Este cambio puede estar mediado por B-gonadotropina coriónica humana.

• Sodio (Na):

La FG se encuentra aumentada en un 50%, por lo cual se reabsorben aproximadamente 20-30 mEq/semana, más que en las mujeres no embarazadas, ésta reabsorción se lleva a cabo a lo largo del túbulo renal. Éste se verá reflejado en aumento de peso y edema. En el último trimestre puede aumentar como consecuencia de la compresión de la vena cava inferior y la reducción de la presión coloidosmótica. Hiponatremia leve ocurre al mismo tiempo que existe un aumento en la aldosterona y su efecto antinatriurético. Aunque la ganancia total de sodio durante el embarazo es estimado en 900 a 1000 mEq.

• Potasio:

Se encuentra ligeramente elevado debido a la acción mineralocorticoide de la progesterona, se incrementan aproximadamente 320 mEq al final de la gestación. La excreción de potasio se mantiene constante durante el embarazo, con cambios en la reabsorción tubular.

• Calcio:

Se favorece la absorción a nivel intestinal debido al incremento del Calcidiol (25-OH-D3), existe mayor carga filtrada y también mayor incidencia de litiasis, a pesar de excretar citrato y magnesio que son inhibidores. Las tasas de 1,25-(OH)D3 están significativamente elevadas posiblemente debido a que el gen CYP24A1, responsable de la 24-hydroxylasa, esta reducido en la placenta, mientras que el gen CYP27B1 de 1 alfa hydroxilasa esta aumentado.

• Ácido úrico:

Se mantiene la síntesis de uratos de manera constante durante todo el embarazo, sin embargo, su aclaramiento aumenta ocasionando hipouricemia (2,5 a 4 mg/dl), en el primer trimestre, pero en el tercer trimestre coincidente con el descenso del FPR, volviendo a su tasa normal.

• Glucosa:

Se filtra libremente en el glomérulo y se reabsorbe casi por completo a nivel del túbulo proximal

y una pequeña parte se reabsorbe a nivel del túbulo colector. Glucosuria ya que se supera la capacidad de reabsorción a nivel tubular, con variabilidad en la excreción de glucosa, remitiendo ésta de 8 a 12 semanas postparto.

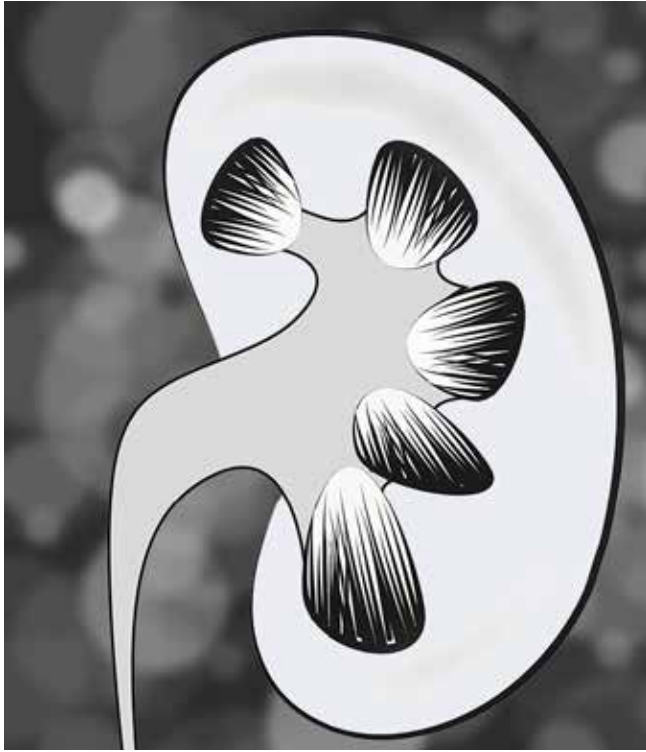
- **Proteínas:**

Aumenta la excreción de albúmina especialmente a partir de la 20 semanas de gestación, existe proteinuria que se atribuye al aumento de la TFG. En mujeres embarazadas con preeclampsia se rompe el diafragma ranurado y puede explicar las elevaciones tardías de la proteinuria.

La proteinuria anormal en mujeres embarazadas se define como niveles de proteína de 300 mg / 24 horas o más, que es doble del límite normal en mujeres no embarazadas. La excreción generalmente no excede de 200 mg / 24 horas.

La ADH aumenta en la semana 10 debido a una enzima producida por la placenta, la vasopresinasa, su actividad enzimática máxima es durante el tercer trimestre permaneciendo elevada durante el trabajo de parto, el parto y en el puerperio inmediato, posteriormente disminuyen gradualmente hasta niveles indetectables a las 2 a 4 semanas posparto, sin embargo, las concentraciones plasmáticas de ADH se encuentran dentro de niveles normales debido al aumento de la secreción.

Algunas pacientes desarrollan poliuria debido a la diabetes insípida transitoria (DI), manifestado por polidipsia, poliuria, sodio anormalmente elevado en suero y osmolalidad urinaria baja, en estas embarazadas pueden existir niveles más elevados de vasopresinasa, que las mujeres sin DI.



INSUFICIENCIA RENAL AGUDA: CLASIFICACIONES, FISIOPATOLOGÍA, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Manuel Antonio Díaz de León Ponce
Jesús Carlos Briones Garduño

INTRODUCCIÓN

La Insuficiencia Renal Aguda (IRA) es un síndrome que se presenta por múltiples causas que provocan una injuria y se caracteriza por la disminución abrupta de la filtración glomerular, la cual resulta por la incapacidad del riñón para excretar los productos nitrogenados y para mantener la homeostasis de líquidos y electrolitos. Esta alteración en la función renal ocurre posterior a la lesión renal en túbulos, vasos, intersticio y glomérulos y excepcionalmente sin una lesión demostrable por microscopia de luz o puede ser consecuencia de la agudización en un paciente con enfermedad renal previa.

La manifestación clínica primaria de la IRA es la causa desencadenante y posteriormente por la acumulación de los productos nitrogenados, (urea y creatinina) y el desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-base. Se caracteriza, además, por alteraciones del flujo urinario; cuando es menor a 400 ml en 24 horas se le denomina insuficiencia renal aguda clásica, oligúrica o anúrica, y cuando es mayor a 400 ml en 24 horas, se le llama no oligúrica, no clásica o de gasto alto y los volúmenes pueden ser de hasta más de 2,000 ml en 24 horas. Los pacientes con IRA no oligúrica tienen un mejor pronóstico que aquellos con IRA oligúrica. La mortalidad de la IRA sigue siendo inaceptablemente elevada. Es posible que, inclusive un breve episodio de IRA pueda contribuir a largo plazo a la disfunción orgánica permanente y a mayor morbilidad y mortalidad en estos pacientes. La mortalidad del síndrome de la IRA como consecuencia única con las terapéuticas dialíticas actuales debería ser del cero por ciento y ésta aumenta a medida que acompaña a la falla de otros órganos vitales, desarrollando lo que se conoce como síndrome de falla orgánica múltiple. Existe una necesidad urgente de establecer medidas preventivas con el fin de disminuir la incidencia de la IRA, en especial su progresión a Insuficiencia Renal Crónica.

FISIOPATOLOGÍA

La causa más frecuente de IRA es la llamada prerenal o funcional que se produce por disminución del gasto cardíaco o hipovolemia, sabemos que el riñón recibe el 25% del gasto cardíaco y del volumen sanguíneo llamado flujo sanguíneo renal, 1250 ml/min.

Sin embargo, no todas las causas que producen esta injuria conllevan a la IRA, pero si alteran su función y disminuye el flujo sanguíneo renal. El riñón puede auto-regular su flujo intra-renal, al disminuir el flujo en la corteza y solo mantener sus funciones en las nefronas medio corticales y yuxtamedulares, que solo necesitan del 30 al 40% del flujo, esto clínicamente se manifiesta por disminución de la uresis y aumento de elementos azoados (urea, creatinina), sin embargo, nunca disminuye la depuración de creatinina menos de 15ml/min y en la embarazada de 30ml/min; esto es lo que se llama disfunción renal. La disfunción renal no es IRA y es lo que anteriormente se conocía como insuficiencia pre-renal o funcional. La IRA poliúrica o de gasto alto se caracteriza porque los pacientes pueden mantener flujo urinario normal o aumentado asociado a la depuración de creatinina menor de 15ml/min más algún marcador elevado; esto quiere decir que para que exista IRA debe haber una causa que produzca una injuria, esto lesiona el riñón en los diferentes componentes de la nefrona y se manifiesta por la insuficiencia o la falla renal, esto puede llevar a la muerte a los pacientes graves si se acompaña del síndrome de falla orgánica múltiple.

Cuando la IRA no se asocia a ninguna otra falla orgánica la recuperación de la función renal es total y solo puede quedar con daño cuando es una agudización en un paciente con enfermedad renal crónica, pues evoluciona de una necrosis cortical renal bilateral a la enfermedad renal crónica.

HISTOPATOLOGÍA

La lesión renal por isquemia-reperusión es, quizá, la causa más común, aunque también se puede presentar por la presencia de pigmentos como la hemoglobina y la mioglobina cuando existe hemólisis o destrucción muscular; esto da como resultado disminución del flujo sanguíneo renal que disminuye el transporte de oxígeno y nutrientes. Como resultado de este desequilibrio, las células del epitelio tubular renal sufren lesión estructural y, dependiendo de la magnitud de la lesión, inclusive funcional, condiciona la reducción en la producción de ATP intracelular que favorece la muerte celular ya sea por apoptosis o necrosis. Todos los segmentos de la nefrona pueden verse afectados durante un evento isquémico, pero la célula que con mayor frecuencia se lesiona es la del epitelio tubular proximal, posteriormente, el resto del túbulo, el intersticio, con aumento

de sodio y por lo tanto, la presión osmolar y se le llama difusión retrograda, trombosis en vasos peritubulares y lesión glomerular.

Una característica distintiva de la lesión renal isquémica es la pérdida del borde en cepillo apical de la célula tubular proximal. La alteración y desprendimiento de las microvellosidades de la superficie apical de la célula tubular proximal conducen a la formación temprana de "ampollas" en la membrana y posterior a la lesión por isquemia. El desprendimiento y la pérdida de las células tubulares exponen áreas desnudas de la membrana basal que resultan en áreas focales de dilatación capilar proximal y en la formación de cilindros tubulares distales capaces de reducir la tasa de filtrado glomerular de esa unidad funcional.

El citoesqueleto de actina tiene un papel integral en el mantenimiento de la estructura y función celular, polaridad, endocitosis, transducción de señales, motilidad, movimiento de los organelos, exocitosis, división celular, migración, función de barrera de los complejos de unión y de adhesión con la matriz celular. La preservación de la integridad del citoesqueleto es sumamente importante para las células tubulares proximales porque la amplificación de la membrana apical a través de las microvellosidades es decisiva para la función celular normal. La pérdida del ATP intracelular interrumpe de manera inmediata a la F-actina apical por despolimerización mediada, en parte, por la colina, y la redistribución de la F-actina nuclear. Este problema vuelve inestable a la membrana de superficie y se forman vesículas en la membrana de unión extracelular, que se exfolian hacia el lumen tubular o internalizan para, potencialmente, reciclarse.

Otra de las consecuencias relevantes derivadas de la pérdida del citoesqueleto de actina, es también la de las uniones estrechas y adherentes, lo que incrementa la permeabilidad intersticial y la fuga intersticial de la orina por daño de la membrana basal tubular, esto puede ocurrir en los primeros 10 minutos de la lesión al citoesqueleto de espectrina-actina. Esto provoca que las bombas causen transporte bidireccional de sodio y agua a través de la porción apical y basolateral de la célula.

El incremento en la concentración de sodio en el filtrado glomerular alcanza el túbulo distal, a través de este mecanismo se reduce la tasa de filtración glomerular (retroalimentación glomerular tubular), además la estimulación de la

macula densa que media la vasoconstricción arteriolar. Las células endoteliales y musculares lisas de la microcirculación juegan un papel crítico en la fisiopatología de la lesión renal aguda, a través de las alteraciones regionales en el flujo sanguíneo renal que se producen durante la lesión renal aguda. El flujo sanguíneo que llega a la médula externa se reduce en forma desproporcionada.

El endotelio lesionado y las pequeñas arteriolas renales de los vasos rectos del riñón isquémico sufren un efecto vasoconstrictor, como respuesta al incremento de endotelina-1, angiotensina II, tromboxano A2, prostaglandina H2, leucotrienos C4 y D4 y adenosina en las concentraciones tisulares, así como en la estimulación nerviosa simpática. Esta vasoconstricción se amplía debido a la producción de catecolaminas, la barrera endotelial separa el lumen del vaso sanguíneo del tejido circundante, y controla el intercambio entre las células y el líquido de estos dos compartimientos. La permeabilidad microvascular incrementada que se observa en la lesión renal aguda, es quizá, condicionada por una combinación de factores, como la disrupción de la monocapa endotelial y del citoesqueleto de actina, el rompimiento de la matriz perivascular, alteraciones en las uniones estrechas entre las células endoteliales del glucocalix, así como la expresión de moléculas de adhesión que aumentan la migración de leucocitos.

La respuesta inmunológica de la lesión renal aguda afecta a las células del sistema inmunitario innato y adaptativo. Aunque en numerosos estudios se ha demostrado el papel perjudicial condicionado por las diferentes células del sistema inmunitario, en investigaciones recientes se ha descubierto cierto papel protector y terapéutico de algunas células inmunitarias en la lesión renal aguda. En los humanos la inflamación renal es una característica común de esta lesión aguda; el análisis detallado en modelos histopatológicos de pacientes humanos con lesión renal aguda demuestra un importante infiltrado con células mononucleares y neutrófilos. En contraste, las células T reguladoras CD4 FoxP3 pueden proteger al riñón de la IRA por isquemia y la inducida por toxinas en modelos animales.

CLASIFICACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA IRA

La lesión renal aguda, hasta el año 2004 implicaba un reto diagnóstico debido que existían

reportes en la bibliografía médica con 25 nombres y, al menos, 35 definiciones diferentes del padecimiento, lo que impedía realizar estudios comparativos y establecer estándares diagnósticos y de tratamiento.

El diagnóstico de la IRA se ha tratado de efectuar con las clasificaciones de RIFLE, AKIN y la cinética, las cuales se basan en la retención azoada y la disminución de los volúmenes urinarios; que producen la causa y la injuria.

CLASIFICACIÓN RIFLE

Con el motivo de estandarizar los criterios para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la IRA, inicialmente llamada disfunción renal aguda; en mayo del 2004 Ronco y su grupo de colaboradores realizaron en la ciudad de Vicenza, Italia, el segundo consenso internacional del grupo ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative); una revisión sistemática de la bibliografía médica relacionada con la insuficiencia renal aguda y un consenso de dos días, que tuvo como resultado el reemplazo del término “insuficiencia” por el de “lesión renal aguda” y se obtuvo la clasificación RIFLE acrónimo de: R: risk (riesgo), I: injury (injuria), F: failure (falla), L: lesión y E: endstage kidney disease (enfermedad renal en etapa terminal).

Esta clasificación toma en cuenta el incremento de las concentraciones de creatinina sérica, descenso en el volumen urinario y posteriormente se le agregó la tasa de filtración glomerular pero no se utilizó ningún biomarcador y no se especificó el valor de la depuración que deberían tener los pacientes para considerarla IRA.

CLASIFICACIÓN AKIN

Para ampliar el consenso a las sociedades científicas y organizaciones de salud, se creó la clasificación AKIN Y Cinética. Diversas sociedades nacionales e internacionales de nefrología y cuidados críticos respaldaron esta iniciativa.

Una de las tareas de AKIN fue hacer más clara la definición de IRA. En 2007 se publicó la versión modificada de la clasificación RIFLE, conocida como la clasificación AKIN. En esta clasificación se realizaron cuatro modificaciones:

1. Las etapas riesgo, lesión e insuficiencia, se reemplazaron por las etapas 1, 2 y 3, respectivamente.
2. Se añadió un aumento absoluto de creatinina de al menos 0.3 mg/dl a la etapa 1, pero nuevamente no se especificó el valor de la depuración de creatinina y el uso de biomarcadores.
3. Los pacientes que inician terapia de reemplazo renal automáticamente se clasifican como etapa 3, independientemente de la creatinina y el gasto urinario.
4. Se eliminaron las categorías de pérdida y enfermedad renal en etapa terminal.

Los estudios realizados para comparar la mortalidad y prevalencia de la lesión renal aguda utilizando RIFLE y AKIN, han mostrado resultados similares y no mejoran la sensibilidad en las primeras 24 horas después de la admisión en la unidad de cuidados críticos. Ambas clasificaciones revolucionaron la forma de tratar al paciente con IRA y representaron un gran avance en el estudio de esta enfermedad; sin embargo, como se refiere en párrafos posteriores estas clasificaciones no lo gran efectuar con precisión el diagnóstico de IRA.

PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN ADQI 2013

Esta clasificación, aún en estado de propuesta, sugiere la inclusión de los nuevos biomarcadores asociados con daño renal, como la lipocalina asociada con la gelatinasa del neutrófilo (NGAL), la molécula de daño renal tipo 1 (KIM-1), la interleucina 18 (IL-18) y la proteína de origen hepático de unión a ácidos grasos (L-FABP).

Sin embargo, una de sus limitantes es que aún no hay estudios que apoyen los valores de corte que puedan considerar las etapas de la IRA.

DESCRIPCIÓN DE LOS MARCADORES DE IRA

Un biomarcador es un indicador medible de un estado biológico específico o una característica que es objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. Es importante señalar que el biomarcador ideal de IRA aún no existe; sin embargo, se han descrito varios que han demos-

trado su utilidad para el diagnóstico, seguimiento y predicción de la IRA, así como para ayudar en la toma de decisiones para la implantación temprana de la terapia de reemplazo de la función renal, de estos destacan:

- Lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos. La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos es una proteína de 25 kDa, aislada de los gránulos de neutrófilos, con amplia distribución. Es una proteína de células epiteliales. Se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal. Por lo tanto, el aumento de la excreción urinaria sugiere un daño tubular proximal con la reabsorción alterada o aumento de la síntesis y excreción primaria por segmentos de la nefrona distal. Es un biomarcador que predice la lesión renal con mayor sensibilidad y especificidad.
- Interleucina 18. La IL-18 es una citocina proinflamatoria que sintetizan las células epiteliales tubulares proximales en respuesta a una lesión. Después de la lesión renal, la IL-18 es secretada en la orina antes de una disminución significativa en la función renal.
- Molécula de lesión renal (KIM-1). La molécula de lesión renal es una glicoproteína de membrana que se expresa en las células epiteliales tubulares renales en respuesta a la lesión celular. KIM-1 dirige la fagocitosis de las células apoptóticas en el lumen tubular epitelial y no se expresa en riñones sanos.
- L-FABP. Este grupo de proteínas del citosol son consideradas marcadores de lesión renal que facilitan la beta-oxidación.
- Cistatina C. Esa molécula tiene una media de peso molecular de 13 kDa, se filtra libremente por el glomérulo y casi nunca se detecta en la orina de pacientes con función renal normal. Sin embargo, en la lesión tubular puede resultar en concentraciones urinarias susceptibles de medirse.

B2 MICROGLOBULINA UNA VIEJA MOLÉCULA COMO BIOMARCADOR DE IRA

En 1968 Berggard y Bearn aislaron de la orina de pacientes con enfermedad de Wilson, caracterizada por daño tubular proximal, la beta 2 microglobulina (B2MG), que es un polipéptido de bajo peso molecular (aproximadamente 11.8 kd), de alrededor de 100

aminoácidos, y no contiene hidratos de carbono asociados en su molécula.

Es sintetizada en todas las células nucleadas del organismo, y forma parte de la cadena liviana del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-I), siendo importante en el proceso de reconocimiento celular, es filtrada por el riñón y reabsorbida por el túbulo contorneado proximal. El incremento en los niveles plasmáticos de B2MG, es verificable en dos situaciones: una, por disminución de la filtración glomerular, lo que la hace de gran utilidad en la detección de IRA y por lo tanto se puede utilizar precisamente para monitorear dicha función, por ejemplo en pacientes obstétricas o en lactantes con sepsis, y dos, por el aumento en la síntesis, como ocurre en patologías en las que el sistema inmunológico está involucrado como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, mieloma múltiple, linfoma de células B, y en algunas infecciones virales y neoplásicas, donde la determinación cuantitativa de esta molécula se puede hacer bajo el método ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) beta 2 Microglobulina, bioMérieux, con valores de referencia de 0.8 a 2.19 mg/L.

Desde el 2005 nuestro grupo utilizó como biomarcador de IRA a la B2MG y con varios estudios demostramos que posee una sensibilidad de 93% y una especificidad de 100% en el diagnóstico de IRA en pacientes obstétricas críticas. En Japón se ha utilizado este biomarcador para estatificar la Enfermedad Renal Crónica.

Nuestro equipo en más de tres décadas ha efectuado el diagnóstico de IRA con base a lo siguiente:

1. Que exista una causa desencadenante.
2. Alteraciones del flujo urinario (anuria, oliguria o poliuria).
3. Alteraciones de las pruebas funcionales renales: depuración de creatinina menor de 15ml/min y en mujeres embarazadas menor de 30ml/min, U/PmOsm > 1 y 2 microglobulina > 7.4 mg/dl.
4. Biopsia renal solo en caso de anuria de más de 4 semanas y si se efectúa por un estudio esta debe ser aprobada por el comité de ética y científico del hospital.

TRATAMIENTO DE LA IRA

El tratamiento ideal es la Terapia de Reemplazo Renal (TRR), el tratamiento médico no tiene ningún valor en la actualidad. El criterio para iniciar la TRR, según la Acute Dialysis Initiative (ADQI) es el siguiente:

- Oliguria o anuria.
- Ácidos metabólica con pH menor de 7.1.
- Hiperazoemia con BUN igual o mayor de 80mg/dl.
- Hipercalemia mayor de 6.5 mEq/l
- Hiponatremia menor de 115 mEq/l o hipernatremia mayor de 160 mEq/l.
- Hipertermia.
- Anasarca.
- Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM).

Esta clasificación determina, si existe un punto de los 8, se debe pensar en TRR, si se presentan dos puntos es obligatoria la TRR y si hay 3 es de urgente que se realice la TRR.

Como se observa, las condiciones del paciente con cualquiera de estos 8 puntos son muy graves y aumenta la morbimortalidad al llegar a ellas para iniciar la TRR. Nuestro criterio es que si existe una causa y la depuración de creatinina es menor de 15ml/min, en las embarazadas menor de 30ml/min y -2 microglobulina mayor de 7.4 mg/dl se inicia TRR sin importar el volumen urinario y la concentración de creatinina en sangre.

No es indispensable utilizar las máquinas de flujo continuo, cualquier intensivista o nefrólogo puede utilizar la hemodiálisis intermitente, la diálisis peritoneal, la plasmaféresis; lo importante es que conozca las ventajas de una u otra y las complicaciones que puede presentar.

CONCLUSIONES

Por lo expuesto, las clasificaciones de RIFLE, AKIN y Cinética se pueden utilizar siempre y cuando se le agreguen las modificaciones que pertinentemente hemos sugerido en varios congresos y eventos académicos nacionales e internacionales, como el acontecido en el año 2000 en el marco de la reunión de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva y en el III Joint AMMCTI-SCCC Meeting, donde se insistió que el RIFLE era una clasificación incompleta y que es pertinente agregarle la depuración de creatinina y un biomarcador.

En el 2012 y ante la presencia del Dr. Ronco en el seno de la Academia Nacional de Medicina, en el simposio sobre clasificaciones de la IRA se insistió nuevamente en la ausencia de los parámetros referidos con anterioridad en las clasificaciones propuestas, esto causó probablemente que los tres trabajos que publicó Ronco en el 2013 agregara la depuración de creatinina.



3.2 ETIOPATOGENIA



INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN OBSTETRICIA

Manuel Antonio Díaz de León Ponce
Jesús Carlos Briones Garduño
Carlos Gabriel Briones Vega

INTRODUCCIÓN

Las primeras descripciones de la Insuficiencia Renal Aguda (IRA) en el siglo XX fueron durante el terremoto de Messina, Italia en 1908. La Insuficiencia Renal Aguda fue causada por necrosis tubular aguda en los pacientes con síndrome de machacamiento por los derrumbes de los edificios con las bombas V2 lanzadas por los alemanes en Londres y otras ciudades de Inglaterra durante la segunda guerra mundial.

La insuficiencia renal aguda fue y continúa siendo una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos y servicios de Nefrología en nuestro país, pues afecta del 1 al 25% de los pacientes de estos servicios. Esto motivó al doctor Aristondo y colaboradores a realizar un estudio basado en 15 trabajos publicados entre 1965 y 1980, en el se dieron a la tarea de analizar la etiología y mortalidad de la IRA en México. Dicho trabajo, publicado en 1981, reportó como principales causas de IRA a la sepsis y al choque. La mortalidad fue del 16 al 18.7% cuando la IRA se trató como falla única, sin embargo en pacientes con síndrome de disfunción orgánica múltiple, esta se elevó hasta el 46.7%.

Entre 1985 y 2006 se publicaron 18 trabajos sobre IRA en México, de los cuales solo dos reportaron mortalidad. Piñón y colaboradores durante 2004 reportaron una mortalidad del 52%, sin embargo, es importante enfatizar que no menciona si la mortalidad corresponde a la IRA como falla única o a la complicada con falla orgánica múltiple. Manzo en un estudio de 1989 reportó una mortalidad del 22.7% en pacientes con rhabdomiólisis secundaria a oclusión arterial infra-renal revascularizados.

En el 2009, Carrillo y Castro utilizando la escala de RIFLE fundamentan el impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la lesión renal, sin embargo, podemos concluir que esto no indica que los pacientes tuvieron insuficiencia renal aguda (IRA), porque lesión no es sinónimo de (IRA), si no que es un diagnóstico histológico, que se efectúa con biopsias renales en pacientes que se sospecha que tienen IRA. Chávez y Sánchez, en el 2010, con esta misma clasificación diagnosticaron 4888 pacientes con IRA sin embargo, hay divergencia en sus resultados porque 602 tuvieron riesgo y 768 tuvieron lesión y solo confirman que 3518 tenían IRA.

Por lo anterior, se debe entender que riesgo, injuria, lesión y falla no son sinónimos de IRA porque esto puede provocar diagnósticos falsos positivos o negativos y retardo en la TRR. En obstetricia la frecuencia es del 9 al 16% de ingresos a las unidades de cuidados intensivos especializadas en obstetricia o una por cada 5000 partos o 1000 abortos.

DEFINICIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome que se caracteriza por disminución abrupta (horas a días) de la filtración glomerular, que resulta de la incapacidad del riñón para excretar productos nitrogenados y para mantener la homeostasis de líquidos y electrolitos. Esta alteración en la función renal ocurre con lesión renal en los túbulos, vasos, intersticio y glomérulos y excepcionalmente sin lesión demostrable o puede ser producto de la agudización en un paciente con enfermedad renal previa. La manifestación clínica primaria de la IRA es la de la causa desencadenante y posteriormente por la acumulación de productos nitrogenados, principalmente urea y creatinina. Además se caracteriza por alteraciones del flujo urinario que cuando es menor a 400 ml en 24 horas se le denomina insuficiencia renal aguda clásica, oligúrica o anúrica, cuando es mayor a 400 ml en 24 horas se le llama no oligúrica, no clásica o de gasto alto y los volúmenes pueden ser hasta de más de 2000 ml en 24 horas. Los pacientes con IRA no oligúrica tienen mejor pronóstico que aquellos con IRA oligúrica.

La mortalidad del SIRA única con las terapéuticas dialíticas actuales debe ser del cero por ciento y esta aumenta a medida que acompaña a la falla de otros órganos vitales y puede ser del 100% cuando existen más de cuatro.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La disminución del volumen sanguíneo o del gasto cardíaco provoca baja del flujo sanguíneo renal y como consecuencia de la filtración glomerular que se refleja con volúmenes urinarios menores sin que necesariamente esto indique que el paciente tenga IRA si no que tiene la llamada disfunción renal, insuficiencia prerrenal o insuficiencia renal

fisiológica. Se desconoce el porque en algunos pacientes la IRA se puede presentar en minutos u horas posterior al riesgo o la injuria y en otros estas pueden durar varias horas o días y no se desarrolla la IRA. Para algunos autores se considera que la capacidad de la autorregulación renal es diferente para cada individuo y también depende del estado de volemia previo a esto y de que no exista otro factor causal.

La hipovolemia genera una caída en la presión arterial media, la cual es detectada por barorreceptores cardíacos y carotídeos cuya activación genera una serie de respuestas neuronales y humorales que se caracterizan por la estimulación del sistema nervioso simpático, del sistema renina-angiotensina-aldosterona y liberación de la hormona antidiurética. La adrenalina, la noradrenalina, la angiotensina II y la hormona antidiurética estimulan la vasoconstricción de lechos vasculares no esenciales como la circulación esplácnica y musculocutánea en su intento por mantener la presión sanguínea y preservar la perfusión cardíaca y cerebral. También disminuyen la pérdida de sodio y agua mediante la inhibición de las glándulas sudoríparas; como consecuencia de la hipoperfusión disminuye la presión de perfusión renal, sin embargo, la perfusión glomerular, la presión de ultrafiltrado y la tasa de filtración se preservan debido a la presencia de receptores en las arteriolas aferentes que se activan en respuesta a la reducción de la presión intraglomerular.

Esta respuesta se caracteriza por vasodilatación de la arteriola aferente debido a un reflejo miogénico local. Otro mecanismo que genera dilatación de la arteria aferente es la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras, principalmente la prostaglandina E2 y la prostaciclina. La dilatación máxima de la arteriola aferente se da con una presión arterial media de 80 mmHg, por lo tanto cifras menores a dicho valor se asocian a disminución crítica de la presión de ultrafiltrado glomerular y de la tasa de filtrado glomerular. La angiotensina II induce la constricción de la arteriola eferente. La suma de estos mecanismos compensadores ayudan a mantener la presión intraglomerular, sin embargo en la hipoperfusión severa estos mecanismos se ven superados y se presenta la IRA por lesión renal que puede ser a nivel tubular, intersticial, vascular o glomerular.

Las causas o riesgos que provocan lesión en las estructuras renales generalmente se deben a isquemia o a nefrotoxicidad, ambos mecanismos

culminan en la necrosis tubular aguda (NTA), la cual es una entidad anatomoclínica que se caracteriza morfológicamente por destrucción de las células del epitelio tubular y clínicamente por la pérdida de la función renal. La NTA originada por isquemia o por nefrotoxicidad comparte fenómenos fisiopatológicos esenciales como la lesión tubular, así como trastornos graves y duraderos del riego sanguíneo. La IRA por isquemia se caracteriza por necrosis y apoptosis focales del epitelio tubular en varios puntos a lo largo de la nefrona con extensas zonas entre ellas que conservan la normalidad y se acompañan a menudo de ruptura de la membrana basal (tubulorrexis) y oclusión por cilindros de las luces de los túbulos. Se presenta cuando la hipoperfusión induce lesión isquémica a las células del parénquima renal, principalmente al epitelio tubular.

La lesión isquémica es más importante en la porción recta del túbulo proximal y la rama gruesa ascendente del asa de Henle en la médula renal. Los segmentos mencionados tienen mayor propensión a la lesión isquémica por que tienen gran concentración de transportadores activos dependientes de ATP y están localizados en la zona del riñón que es relativamente isquémica aún en condiciones básicas. Además existen otros factores que predisponen a los túbulos a la lesión celular como la presencia de una extensa superficie de reabsorción tubular dotada de carga eléctrica y la capacidad para concentrar eficazmente la orina.

Figura 1.

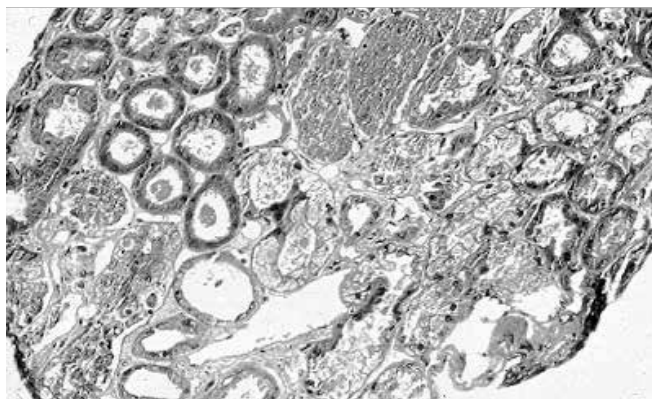


Figura 1 : Microfotografía de necrosis tubulointersticial

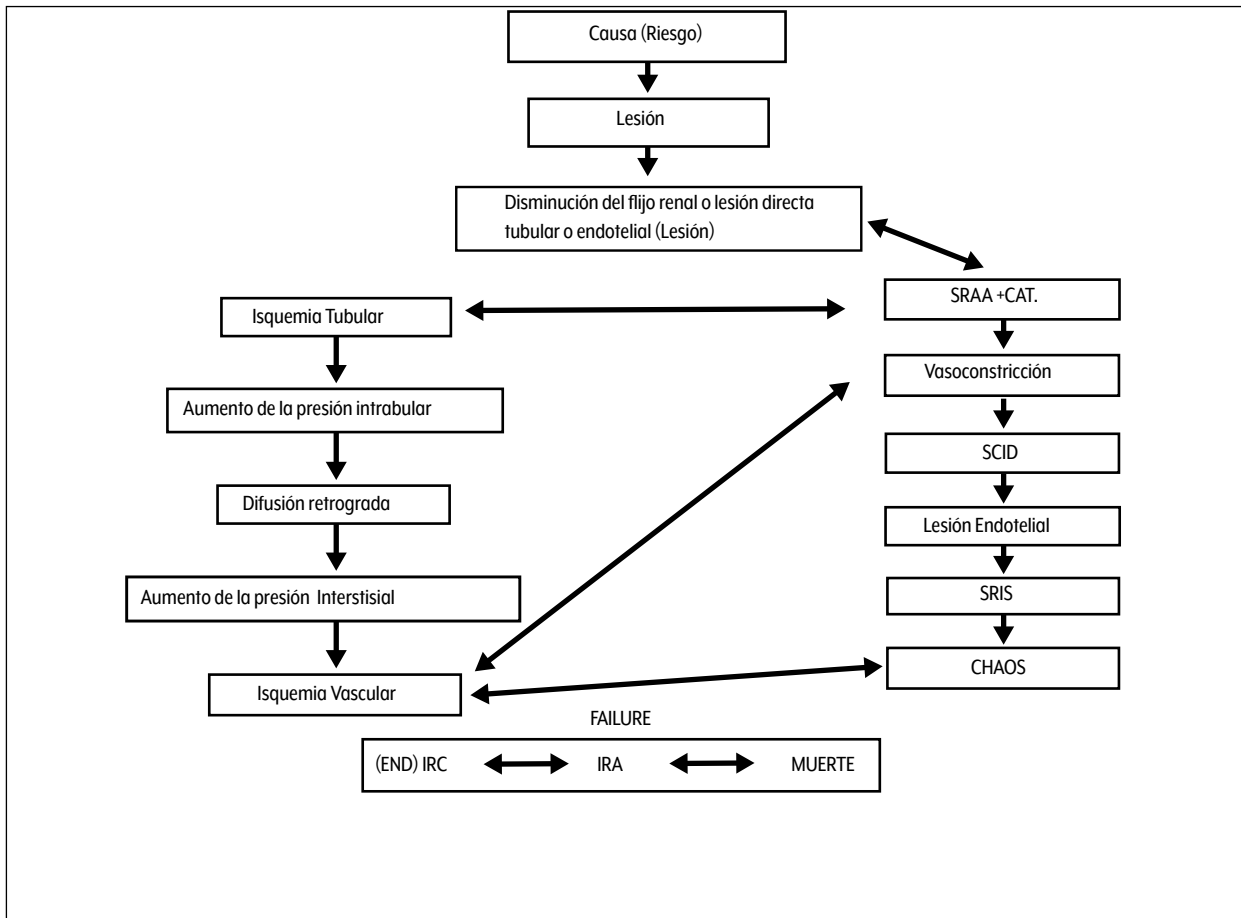
La hipoxia genera diversas alteraciones celulares como el agotamiento del ATP y con ello la energía necesaria para el funcionamiento de los mecanismos de transporte de membrana y mitocondriales, lo que genera acidosis intracelular, inhibición del transporte activo de sodio y otros

iones, edema celular, ruptura del citoesqueleto, alteración en la polaridad celular, desprendimiento de las células, acumulación del calcio intracelular y finalmente activación de enzimas fosfolipasas y proteasas. El conjunto de estas alteraciones finalmente conducen a la apoptosis o necrosis causando IRA, (**Figura 2**) en la que se compara la clasificación de RIFLE con nuestra fisiopatología que llamamos neoclásica y en ella vemos que no hay correlación ya que el riesgo lleva a la injuria y esta puede provocar lesión y al presentarse produce IRA que si provoca apoptosis importante por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica provoca IRA.

Esto se presenta en la paciente con preeclampsia porque hay insuficiencia hemodinámica que se manifiesta por bajo gasto cardiaco y aumento de las resistencias periféricas y se puede desarrollar desde la semana 22 del embarazo hasta su término, posteriormente se agrega hipovolemia por la fuga capilar secundaria a la baja presión coloidosmótica por la pérdida de albumina por la orina secundaria a la endoteliosis glomerular provocada por el depósito debajo del endotelio de complejos fibrinógeno-fibrina que es consecuencia del estado de hipercoagulabilidad que presenta la embarazada normalmente pero que en la preeclampsia no hay el fenómeno compensador de una fibrinólisis adecuada y esto puede provocar trombosis en los capilares de ambos riñones cuando se presenta además el síndrome de anemia hemolítica microangiopática (AHMT) así como daño en los túbulos renales por la acción tóxica de la hemoglobina libre, la frecuencia de IRA más AHMT es del 22.2% y la mortalidad puede llegar al 50% si no se aplica terapia sustitutiva renal. **Figura 3.**

Las nefrotoxinas endógenas más comunes son el calcio, mioglobina, hemoglobina, urato y oxalato. La hipercalcemia puede comprometer la filtración glomerular mediante la inducción de vasoconstricción intrarrenal. La mioglobina y la hemoglobina o cualquier otro compuesto derivado de la destrucción del músculo o de eritrocitos causan necrosis tubular aguda por lesión tóxica de las células epiteliales. La hemoglobina y la mioglobina son inhibidores potentes del óxido nítrico, lo que promueve vasoconstricción e isquemia. La hiperuricosuria y la hiperoxaluria producen obstrucción intratubular, como ya se mencionó en el párrafo anterior.

Figura 2 Fisiopatología neoclásica de la IRA correlacionandola con la de RIFLE



La IRA por causas glomerulares se puede producir por cualquier lesión glomerular severa, sin embargo, la glomerulonefritis rápidamente progresiva es la causa más común. Esta entidad se caracteriza por proliferación de células epiteliales en el espacio urinario junto con una mezcla de fagocitos mononucleares, ocasionalmente neutrófilos y precipitación de fibrina. La lesión puede variar según su tamaño y va de focal y segmentaria a extensa y oclusiva. En la fase extensa existe daño fibrocelular, mientras que en la focal solo hay adhesiones capsulares. **Figura 3**

El 5% de los casos de IRA son posrenales y en obstetricia es del 0.5% y se caracteriza porque después de una histerectomía por sangrado uterino incontrolable que se puede presentar en la preeclampsia a las pocas horas de la obstrucción la filtración glomerular es normal y se continua formando orina y esto provoca en los ureteros, en la pelvícula renal, cálices y túbulos dilatación de todas estas estructuras con aumento de la presión intratubular por arriba de 25 a 30 Torr lo que desencadena disminución de la presión

efectiva de filtración glomerular y que se manifiesta desde la primera hora de la injuria por anuria, además de dolor intenso en la región lumbar lo que permite al clínico sospechar este diagnóstico y corroborarlo con ultrasonido de riñones y ureteros y resolución por medio de ultrasonido de cateterización de las pelvículas renales o por medio de cirugía para quitar la causa obstructiva con lo que se recupera rápidamente la función renal.

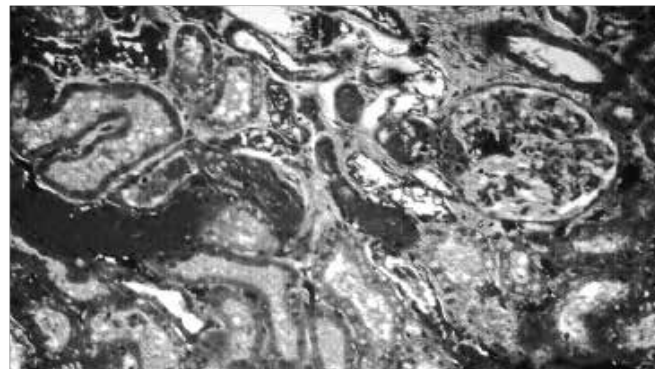


Figura 3 Microfotografía que muestra lesion glomerular y vascular en una paciente con IRA y AHMT

CUADRO CLÍNICO DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Las diversas formas de presentación de la IRA tienen diferentes signos y síntomas dependiendo de la causa desencadenante y es hasta las 48 o 72 horas que se inician las manifestaciones de la falla renal propiamente dicha que son secundarios a la retención de productos nitrogenados, al desequilibrio hidroelectrolítico y alteraciones del equilibrio ácido base.

DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

El diagnóstico de insuficiencia renal aguda se ha tratado de efectuar con las clasificaciones

de RIFLE, AKIN la cual se basa en la retención azoada y los volúmenes urinarios lo que puede dar falsos positivos, falsos negativos y lo que es más peligroso retardar el tratamiento de la IRA.

Ya que no se toma en cuenta que la hipovolemia, la disminución del gasto cardiaco y las otras causas que pueden producir injuria renal pueden dar disminución de los volúmenes urinarios y discreta retención azoada sin modificar la filtración glomerular ni los mecanismos de concentración y reabsorción tubular y lo único que provoca es una disfunción renal o la llamada insuficiencia renal funcional por mecanismos compensatorios, lo que me permitió realizar algunas modificaciones a estas clasificaciones para evitar lo antes referido.

Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3.

Tabla 1 Clasificación de RIFLE modificada por Díaz de León para indicación de TRR

DIÁLISIS T E M P R A N A	R Riesgo	Ficticio: < Volumen urinario 0.5 ml/kg/ hora por 6 horas. > Creatina sérica x 1.5 < Filtración glomerular 25% Verdadero: Filtración glomerular < 15ml/min
	I Injuria (lesión) Daño	Ficticio: < Volumen urinario 0.5 ml/kg/ hora por 12 horas. > Creatina sérica x 2 < Filtración glomerular 50% Verdadero: Filtración glomerular < 15ml/min
	F Falla Insuficiencia	Ficticio: < Volumen urinario 0.3 ml/kg/ hora por 12 horas ó más Verdadero: > Creatinina sérica x 3 < Filtración glomerular 75% Verdadero: Filtración glomerular < 15ml/min
	L Lesión	Ficticio: Si no hay biopsia renal no se puede determinar la lesión Verdadero: Biopsia renal para determinar el tipo de lesión cuando hay oligúria o anuria por más de 4 semanas
DIÁLISIS CRÓNICA TRASPLANTE	E Fin de la Ficción	Enfermedad renal previa: Filtración glomerular disminuida previa con manifestaciones de uremia posterior a riesgo, injuria o falla con más de tres meses de duración, Gabinete (US, gamagrama renal) riñones disminuidos de tamaño y biopsia renal demostrando daño glomerular.

Tabla 2 Clasificación de AKIN (modificada por Díaz de León)

ESTADIO	CREATININA (mg/dl)	DIURESIS ml/kg/hora	COMENTARIO
I	Cr x 1.5 ó Cr > 0.3	< 0.5 durante 6 hrs.	Disfunción Renal
II		< 0.5 durante 12 hrs.	Disfunción Renal
III	Cr x 3 ó bien Cr > 4 con aumento > 0.5 ó pacientes con TRS	< 0.3 durante 24 hrs. Anuria por 12 horas	Probable insuficiencia

Tabla 3 Clasificación cinética (Modificada por Díaz de León)

ESTADIO	>Cr en 24 horas	>Cr en 48 horas	COMENTARIO
I	0.3 mg/dl	0.5 mg/dl	Disfunción renal
II	0.5 mg/dl	1 mg/dl	Disfunción renal
III	1 mg/dl	1.5 mg/dl	Disfunción renal a descartar insuficiencia

Tabla 4 Pruebas de función renal y marcadores para diagnóstico de IRA

Fórmulas y Marcador	Normal	Anormal	Pre-eclampsia
$DCr = UCr \text{ mg/dl} \times V \text{ ml/min} / PCr \text{ mg/dl}$	120 a 140 ml/min	< 15 ml/min	< 30 ml/min
$DmOsm = UmOsm \times V \text{ ml/min} / PmOsm$	2 a 3 ml/min	1.5 ml/min	< 0.5 ml/min
$D \text{ agua} = V \text{ ml/min} - DmOsm$	-1.5 a -0.5 ml/min	>0 ml/min	-0.1 a 0.5 ml/min
$U/PmOsm = \text{Osmolaridad urinaria} / \text{Osmolaridad plasmática}$	1 a 1.8	< 1	< 1
$FeNa = UNa \text{ mg/dl} \times V \text{ ml/min} \times 100 / PNa \text{ mg/dl} \times DCr$	0.3 a 1%	> 2%	> 1.2 %
$FeK = \text{mg/dl} \times V \text{ ml/min} \times 100 / PK \text{ mg/dl} \times DCr$	< 50 %	> 60 %	> 50 %
$IFR = U/PNa \times 100 / U/PCr$	1.0%	> 1%	> 1%
BETA 2 MICROGLOBULINA	0.8 2.1 mg/l	> 7.4 mg/l	> 7.4 mg/l

El diagnóstico de IRA se efectúa con base en cuatro puntos:

1. Causa o riesgo que provoca una injuria. Alteraciones del flujo urinario en disminución o en aumento ya que se debe recordar que puede existir IRA de gasto alto.
2. Alteraciones de las pruebas funcionales renales o determinación de marcadores. **Tabla 4.**
3. Biopsia renal percutánea cuya indicación médica se debe efectuar cuando exista oliguria o anuria de más de 4 semanas o en trabajos de investigación aprobados por los comités de ética, y de investigación.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA.

El tratamiento ideal de la IRA es el dialítico y el médico en la actualidad no tiene ninguna aplicación en los países con capacidad científica adecuada. Pero este se sigue utilizando en los países subdesarrollados que no cuentan con el personal capacitado y con los equipos de diálisis adecuados.

El otro problema es el que para establecer la terapia de reemplazo renal tratan de cumplir los criterios de Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) que son los siguientes:

- Oliguria o anuria menor de 200 ml en 12 horas
- Acidosis metabólica grave, con pH menor de 7,1
- Hiperazotemia grave, con BUN igual o mayor de 80 mg/dl
- Hipercalemia igual o mayor de 6,5 mEq/l
- Signos clínicos de toxicidad urémica
- Hiponatremia o hipernatremia grave, con Na menor de 115 o mayor de 160 mEq/l
- Hipertermia
- Anasarca o sobrecarga de líquidos importante
- Insuficiencia orgánica múltiple que incluye lesión renal.

Esta clasificación establece que si se cumple un criterio se debe plantear la terapia de reemplazo renal (TRR), si existen dos es obligatoria y si hay más de tres la TRR es de urgencia.

Lo anterior lo único que provoca es aumento en la morbilidad y mortalidad de la paciente preecláptica con IRAO al no aplicarse en forma temprana la terapia de reemplazo renal que se debe hacer cuando la depuración de creatinina sea menor de 30ml/min y la determinación de Beta 2 microglobulina mayor de 7.4 mg/l.

TIPOS DE TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL

Hay varios tipos básicos de terapias de reemplazo renal: Diálisis peritoneal (DP), hemodiálisis intermitente (HI), terapia de reemplazo renal continuo (TRRC).

En muchos hospitales la DP Y HI continúan siendo la modalidad más frecuentemente utilizada y en otros se utilizan las TRRC. Sin embargo, la mortalidad sigue siendo muy alta debido a que se utiliza en forma tardía o siguiendo las instrucciones de la ADQI o las clasificaciones de RIFLE, AKIN y la CINETICA.

Un buen nefrólogo o intensivista que maneje todas estas modalidades de diálisis y que conozca el momento idóneo de su aplicación, los riesgos de cada uno de ellos y los beneficios de cada procedimiento de acuerdo a la patología desencadenante de la IRA obtendrá mayores beneficios al disminuir la morbilidad y mortalidad de este síndrome y esto se logra al efectuar un diagnóstico temprano que se basa en una depuración de creatinina endógena con orina de una, dos, tres, seis y hasta 24 horas menor de 15ml/min, U/PmOsm menor de 1 y Beta 2 microglobulina de 7.4mg/l sin importar los volúmenes urinarios del paciente ni la retención azoada y si existe inestabilidad hemodinámica del paciente la debe mantener con sustancias vasoactivas, volumen, inotrópicos y monitoreo no invasivo por medio de bioimpedancia, lo cual mide todos los parámetros que permiten una homeostasis adecuada para lograr un éxito en la terapia. **Figura 4.**

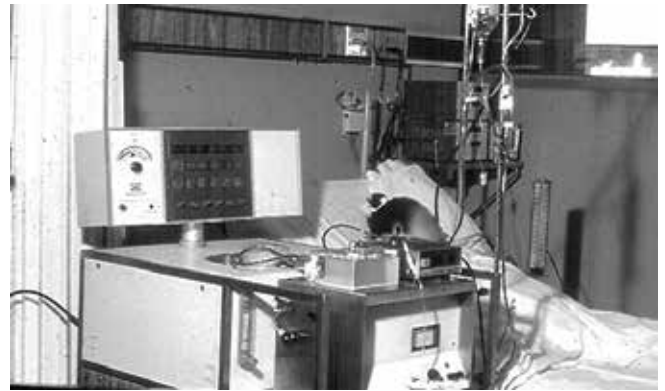


Figura 4 Paciente preecláptica con hemodiálisis temprana en el año 1975 en la uci del hospital de ginecoobstetricia no 2 del CMN IMSS



ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN EL EMBARAZO

Elba O. Medina Hernández
Rafael Valdez Ortiz

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema de salud pública en México y en el mundo con un incremento en su incidencia y prevalencia debido a la elevada carga de diabetes, hipertensión y obesidad. La National Kidney Foundation define ERC como el daño renal de duración igual o mayor a tres meses, caracterizado por anomalías estructurales o funcionales con o sin descenso de la tasa de filtración glomerular, mientras que el grupo “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO: por sus siglas en inglés) estableció una clasificación de ERC con seis categorías de acuerdo a la tasa de filtrado glomerular (TFG) y con tres categorías de acuerdo con la cuantificación de albúmina en la orina. La clasificación de la ERC en seis diferentes estadios se muestra en la **Figura 1**.

PREVALENCIA DE ERC EN EL EMBARAZO

Se estima que la ERC está presente en alrededor del 3% de todos los embarazos con una tasa de 1750 mujeres embarazadas potencialmente afectadas por ERC entre los estadios 3 a 5 de la clasificación KDIGO. El estudio italiano Torino Cagliari Observational Study (TOCOS por sus siglas en inglés), reportó una de las más largas cohortes de ERC en el embarazo, demostrando una prevalencia de ERC con un comportamiento epidemiológico similar al comportamiento que se presenta en la población general, esto es, de las mujeres embarazadas un 76.3% presentaban criterios para ERC en estadio 1, un 15% para estadio 2, un 6.6% para estadio 3 y un 1.6% para en estadios 4 y 5 de la clasificación KDIGO, respectivamente. Sin embargo, a pesar de estos datos, se sospecha de posible subregistro diagnóstico de ERC, esto debido, a que durante el embarazo se presentan cambios fisiológicos de adaptación estructural y de la hemodinámica glomerular que favorece un estado de hiperfiltración, que modifica la TFG real y quizás enmascare un posible daño renal establecido y altere la correcta estratificación KDIGO de la ERC. Uno de los puntos más importantes en la definición de ERC es conocer la TFG del paciente, para realizar una correcta estratificación de acuerdo a la clasificación KDIGO. Lamentablemente, las fórmulas que actualmente se utilizan para estimar la TFG, no han sido validadas en mujeres embarazadas y los estudios que cuantifican directamente la TFG (gammagrama renal utilizando isotopos radioactivos) no están recomendados en mujeres embarazadas.

Figura 1. Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica.

Categorías, descripción y rangos de la tasa de filtrado glomerular		Categorías, descripción y rangos de albuminuria		
		A1 Normal a ligero aumento	A2 Aumento moderado	A3 Aumento grave
		< 30 mg/g	30-300 mg/g	>30 mg/g
G1	Normal o alta > o = 90			
G2	Levemente disminuida 60-89			
G3a	Leve moderada disminución 45-59			
G3b	Moderada a severa disminución 30-44			
G4	Disminución severa 15-29			
G5	Falla renal <15			

La Enfermedad Renal Crónica es definida variablemente en la literatura con el valor de corte de creatinina sérica y estudios más recientes son basados en la medición de depuración de creatinina o TFG calculada.

Como tal la ERC en estadios tempranos puede ser definida como una elevación de creatinina sérica inferior de 1.4 mg/dL (124 µmol/L), un nivel de depuración de creatinina mayor de 70 ml/min o estadio 1 a 2 de ERC; donde la enfermedad renal crónica avanzada ha sido definida como un nivel de creatinina sérica superior a 1.4 mg/dL (124 µmol/L). Subclasificado en moderado de 1.4 a 2.4 mg/dL (124-220 µmol/L), TFG entre 40 y 70 ml/min (ERC estadio 2-3) o insuficiencia renal severa mayor de 2.4 mg/dl (>220 µmol/L), depuración de creatinina menor de 40 mL/min (ERC estadio).

IMPACTO DE LA ERC EN MUJERES EMBARAZADAS

El riesgo a eventos adversos relacionados al embarazo incrementa conforme la TFG disminuye y es afectado por la proteinuria y la hipertensión. Riesgos específicos son reportados en varias enfermedades como nefropatía lúpica o nefropatía diabética. Mientras que el trasplante renal restaura al menos parcialmente la fertilidad en la enfermedad renal terminal, el embarazo en diálisis es cada vez más reportado. En estadios tardíos, la fertilidad puede estar dañada; por lo que la incidencia de embarazo en casos severos puede ser menor de lo esperado, tomando en cuenta la prevalencia de la enfermedad en la población.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN EL EMBARAZO

Tabla 1. Los principales fármacos antihipertensivos en el embarazo:
+efectos adversos potenciales y específicos en pacientes con ERC.

Fármaco	Principales características con respecto a los efectos secundarios en ERC.	“Clásico” FDAEtiquetado	SOGC
	Usualmente considerados fármacos de primera elección		
Alfa - metil - dopa	Es ampliamente usado en el embarazo, sin reporte de efectos negativos sobre el feto o en su desarrollo subsecuente. Puede no ser capaz de corregir hipertensión severa en ERC. Es asociado con manifestaciones autoinmunes.	B	1-A
Nifedipino	Fármaco de larga acción más comúnmente usado durante el embarazo. Edema periférico como evento adverso puede ser más relevante en pacientes con ERC y aún más en presencia de proteinuria	C	1-A
Labetalol	Usualmente bien tolerado, podría ser evitado en pacientes con asma. El mareo y la hipotensión ortostática como evento adverso puede ser particularmente relevante.	C	1-A
	Usualmente considerados fármacos de segunda elección		
Beta bloqueador	El principal inconveniente en los estudios más antiguos fue la restricción del crecimiento fetal. Los betabloqueantes beta 1 selectivos (atenolol) son más frecuentemente involucrados. Los beta bloqueadores pueden ser más eficaces que la alfa metildopa en hipertensión, como monoterapia o en terapia combinada. En el parto puede inducir hipoglucemia, hipotensión y bradicardia. Bradicardia puede ser un factor de confusión en caso de hipercalemia, y la taquicardia puede aparecer después de la interrupción.	D atenolol B pindolol C metoprolol	1-B
Clonidina	Depresión y fatiga. Las crisis hipertensivas por discontinuación pueden imitar a preeclampsia. Los rebotes hipertensivos en la interrupción son comunes. Disminución en el crecimiento fetal es reportada de forma ocasional.	C	
Alfa bloqueadores	Hipotensión ortostática puede ser importante, en particular en pacientes con daño neurológico incluyendo nefropatía diabética o LES. Otros fármacos deben ser preferidos ya que faltan estudios controlados.	C	
Diuréticos	Son usualmente evitados en el embarazo, excepto cuando tienen indicación nefrológica o cardiológica. Los diuréticos tipo tiazida podrían continuar en pacientes con tratamiento previo. En casos seleccionados con síndrome de Gitelman, amilorida puede ser empleado.	B hidroclorotiazida amilorida	
	Deben ser evitados		
Nifedipino de corta acción	Contraindicado debido al riesgo de hipotensión severa. Con efectos perjudiciales sobre los flujos placentarios.	D	
IECAS	Contraindicado debido al riesgo de malformaciones mayores, incluyendo sistema cardiovascular, sistema nervioso central,	C 1er	LI 2E
ARAS	renal, óseo.	D 2do 3er	

FDA sitio de Food and Drug Administration; FDA: A estudios controlados en humanos no muestran riesgo; B, no hay evidencia de riesgo en estudios, C: el riesgo no puede ser descartado, D: evidencia positiva de riesgo; X: contraindicado en el embarazo; NC: no clasificado.

El efecto de ERC, aún con función renal normal, ausencia de hipertensión y proteinuria, es confirmado por el incremento significativo en resultados adversos maternos-fetales, desde etapas tempranas incluyendo preeclampsia, hipertensión inducida del embarazo y parto pretérmino, este soporte necesita de un seguimiento multidisciplinario. Los riesgos maternos son muerte y progresión de la ERC, incluyendo también incremento en la proteinuria, deterioro del control o inicio de la hipertensión, eventualmente persistente después del parto. Los riesgos del feto-recién nacido son muerte perinatal, malformaciones, parto pretérmino, deficiencias intelectuales y enfermedades en la edad adulta. Este riesgo parece estar más relacionado con la enfermedad que por el grado de deterioro de la función renal.

Los estadios de la ERC, la hipertensión y la proteinuria están interrelacionados, pero ellos también son factores de riesgo independientes para resultados adversos del embarazo. Las razones por las cuales una mujer con un único riñón (o riñón con cicatrices renales, glomerulonefritis en remisión, etc.) con una función renal normal, no proteinuria o hipertensión podrían compartir un alto riesgo para embarazos adversos durante el embarazo no ha sido elucidado.

Es conocido que las pacientes embarazadas con ERC secundario a nefropatía diabética, pueden aumentar abruptamente las cifras de proteinuria haciendo el diagnóstico diferencial muy difícil. El asesoramiento prenatal es fundamental para reducir los riesgos relacionados al mal control glucémico y optimizar el seguimiento multidisciplinario. Mientras que el embarazo en mujeres con enfermedad poliquística autosómica dominante tendrán un mayor riesgo de pielonefritis en el embarazo y deberán estar estrictamente vigiladas con exámenes generales de orina y urocultivos de control. En general las pacientes embarazadas con ERC tendrán un alto riesgo de desarrollar preeclampsia y la práctica de cesárea para interrumpir el embarazo no ha sido sistemáticamente establecida.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA ERC EN EL EMBARAZO

Es ideal el diagnóstico del tipo de enfermedad renal y optimizar el tratamiento antes del embarazo, incluyendo el tratamiento de hipertensión con

opciones seguras de embarazo, estabilización de cualquier progresión de disfunción renal, así como el tratamiento para proteinuria y síndrome nefrótico. **Tabla 1.**

La ERC es una etiqueta que recoge muchas enfermedades diferentes que pueden afectar de manera diferente al embarazo. Entre las diferentes enfermedades renales, las pacientes con glomerulonefritis y enfermedades inmunológicas tienen mayor riesgo de desarrollo o incremento de proteinuria e hipertensión, un cuadro frecuentemente de diferenciar de preeclampsia. El riesgo es más alto en aquellos casos que son detectados o tienen su brote durante el embarazo.

El riesgo de muerte materna se encuentra casi exclusivamente reportado en LES y vasculitis, que comparten con la nefropatía diabética un mayor riesgo de muerte perinatal de los bebés. La nefropatía diabética es la única enfermedad renal asociada con un alto riesgo en el producto de malformaciones no renales. Por el contrario, los pacientes con malformación renal, enfermedad renal poliquística autosómica dominante, litiasis e infecciones anteriores de las vías urinarias superiores tienen mayor riesgo de infecciones del tracto urinario, a su vez asociadas con la prematuridad.

La aparición de proteinuria durante el tercer trimestre del embarazo requiere un diagnóstico diferencial entre enfermedad glomerular y preeclampsia. El diagnóstico diferencial es importante para el tratamiento. Independientemente de la definición, hay al menos 3 condiciones en el cual el diagnóstico diferencial entre preeclampsia y enfermedad renal crónica se vuelve casi imposible: **1)** cuando no hay datos disponibles antes de las 20 semanas de gestación; **2)** cuando hay una recaída o reagudización de enfermedad renal crónica en el embarazo; y **3)** cuando se desarrolla una enfermedad renal en el embarazo. Es de importancia prestar atención en realizar el diagnóstico diferencial de glomerulonefritis en el embarazo, ya que podría ser la primera ocasión para hacer el diagnóstico en una persona aparentemente sana.

Una de las herramientas diagnósticas para definir de forma específica la etiología de una enfermedad renal, es sin duda, la biopsia renal, considerada el estándar de oro para alcanzar un diagnóstico histopatológico. La biopsia renal es un procedimiento invasivo y como tal no está exento de riesgos y complicaciones, sin embargo, su realización durante el embarazo es controversial. Acorde con una revisión sistemática que resalta

los riesgos de complicaciones hemorrágicas graves, la biopsia renal no deberá realizarse durante el embarazo. Sin embargo, otros grupos pujan por su factibilidad únicamente en los inicios de la gestación, porque posteriormente se vuelven más comunes los problemas técnicos y potencialmente el desarrollo de preeclampsia sobreagregada, además que hipertensión y las anomalías en los parámetros de la coagulación presentes en algunos embarazos pueden dificultar la seguridad del procedimiento.

Las ventajas de una maniobra invasiva frente al riesgo de inducir un parto prematuro debe ser considerado. Por lo que en el embarazo temprano, los pros y los contras del diagnóstico deberán colocarse frente a las ventajas de iniciar una terapia empírica farmacológica. Cada caso deberá individualizarse y particularmente en los casos de deterioro rápidamente progresivo de la función renal, síndrome nefrótico o nefrítico de novo, en el cual, un diagnóstico específico podría mejorar el tratamiento. Sin embargo, a medida que avanza la gestación, los riesgos suelen superar los beneficios de establecer un diagnóstico después de las 30 semanas de gestación.

Un reciente meta-análisis de 39 estudios, en el que se incluyeron 243 biopsias renales antes del parto y 1,236 biopsias posparto demostró una tasa de complicaciones más alta en las mujeres embarazadas (embarazadas: 7% vs. posparto: 1% $p = 0.001$), sin embargo, la mayoría de las complicaciones fueron menores tales como dolor lumbar y hematuria macroscópica. De forma específica la biopsia renal no está recomendada en el embarazo, ni para la definición de la enfermedad renal ni para el diagnóstico diferencial entre preeclampsia y enfermedad renal crónica debido al riesgo de complicaciones graves.

La biopsia podrá realizarse entonces en aquellas mujeres con proteinuria persistente después de tres meses al parto, lamentablemente, estas pacientes en muchos casos se pierden del seguimiento lo que limita entonces las ventajas relativas de hacer una biopsia en el embarazo como una primera ocasión para el diagnóstico de ERC potencialmente reversible.

ENFERMEDADES GLOMERULARES Y EMBARAZO

El desarrollo de proteinuria durante el embarazo es frecuentemente asociado con preeclampsia, sin embargo proteinuria aislada con hematuria puede reflejar la presencia de enfermedad renal. Las formas más comunes de glomerulonefritis primarias durante el embarazo son la nefropatía por IgA, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la nefropatía por cambios mínimos, nefropatía membranosa y glomerulonefritis membranoproliferativa, todas pueden presentarse con proteinuria/hematuria, ocasionalmente con deterioro rápidamente progresivo.

La hematuria microscópica es muy común durante el embarazo, es detectada en cerca del 20% de las mujeres y desaparece en el 75% de los casos después del parto. Todas las mujeres que cursaron con hematuria en el embarazo deben tener un seguimiento posterior al parto dado que la presencia de hematuria persistente es sospecha de glomerulonefritis, posterior a la exclusión de una infección de vías urinarias.

Los casos de nefropatía por IgA en el embarazo son comunes y constituye la principal reportada en el embarazo. La proteinuria y/o hipertensión asociada con el embarazo se reportan en hasta el 55% de los casos y la prematuridad en el 30%. La nefropatía por IgA no está asociada con una progresión más rápida de la enfermedad renal, excepto en casos en donde la mujer presente una TFG $<70\text{ml/min/1.73m}^2$, descontrol hipertensivo y proteinuria persistente. La nefropatía membranosa idiopática se presenta a menudo con un síndrome nefrótico; ya que más del 70% de los pacientes con enfermedad primaria presentan anticuerpos contra el receptor de fosfolipasa A2, los cuales son detectables por los kits comerciales, el diagnóstico puede realizarse sin biopsia renal.

Los casos de nefropatía lúpica constituyen el prototipo de enfermedades inmunológicas sistémicas. Antes del embarazo la mujer con lupus eritematoso sistémico (LES) debe ser precisamente informada acerca de los riesgos de embarazo durante la actividad de la enfermedad.

Las pacientes deben estar en revisión al menos 6 meses para reducir los riesgos de recaída de lupus en el embarazo. Por lo que las pacientes deben tener asesoramiento anticonceptivo. La reactivación de la nefritis lúpica durante el embarazo

se reporta entre el 15 y el 30%. Las reactivaciones graves con deterioro de la función renal es poco frecuente que va desde ninguno a 12% de todos los casos. El riesgo de preeclampsia es 3-5 veces mayor en pacientes con LES que en mujeres sanas. La presencia de títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos predispone a hipertensión, preeclampsia y microangiopatía trombótica durante el embarazo. Si la mujer con lupus presenta hipertensión pulmonar severa, enfermedad pulmonar restrictiva severa o falla cardíaca severa serán contraindicaciones absolutas de embarazo. Así mismo las pacientes con LES y daño funcional renal severo (creatinina sérica > 2.5mg/dL o en estadios 3-5 de la clasificación KDIGO) tendrán una contraindicación relativa a absoluta para embarazarse. Se han identificado predictores de resultado fetal como son la alta actividad de LES en el primer y segundo trimestre y el descontrol hipertensivo que condujeron a un triple aumento en la pérdida del embarazo.

Antes concepción la presencia de TFG 40ml/min/1.73m² y proteinuria mayor de un gramo al día serán fuertes predictores de pobres resultados. El denominado lupus neonatal y las alteraciones en la conducción cardíaca en los hijos de madre con lupus han sido reportados hasta en el 2% de los embarazos y son asociados con anticuerpos positivos SSA (Ro) o SSB (La). Respecto a los fármacos inmunosupresores, comúnmente utilizados en el embarazo, la ciclofosfamida, micofenolato y la leflunomida son potencialmente teratogénicos y las pacientes embarazadas deberán cambiarse de forma temprana a fármacos no teratogénicos.

La prednisona se considera un fármaco seguro. La inmunoglobulina intravenosa es un tratamiento eficaz y seguro en embarazadas con abortos espontáneos, especialmente si se asocian con anticuerpos antifosfolípidos o en picos de actividad en LES. La ciclofosfamida deberá ser retirada al menos tres meses antes del embarazo y el micofenolato deberá cambiarse por Azatioprina al menos seis semanas antes del embarazo para minimizar el riesgo de reagudizaciones debido al cambio de tratamiento. Los pacientes podrían comenzar el embarazo con la dosis más baja posible de inmunosupresores permitida recomendado por la alerta de la Agencia Europea de Medicamentos y publicada en el año 2015. Respecto a la hidroxiquina se conoce que esta reduce la tasa de prematuridad, la restricción del crecimiento intrauterino, el riesgo de recurrencia de anticuerpos

anti-SSA/Ro y las cardiopatías asociadas en el embarazo en mujeres con LES, por estas razones, no deberá interrumpirse antes del embarazo. Respecto a la lactancia está contraindicada si la paciente se encuentra tomando azatioprina, ciclosporina o con dosis de prednisona mayores de 20 mg/día, esto debido a su presencia en la leche materna.

En los escenarios de vasculitis sistémica, habitualmente el embarazo es raro excepto en la enfermedad de Takayasu de inicio temprano. Habitualmente la vasculitis suele presentarse después de los 40 años; además el fármaco más utilizado es la ciclofosfamida mismo que está contraindicado en el embarazo y además su administración en edades fértiles suelen inducir menopausia prematura y esterilidad. Por lo que la presencia de vasculitis activa o de enfermedad diagnosticada durante el embarazo es asociada con un alto riesgo de resultados adversos relacionados para la madre y el producto. Entre las complicaciones que amenazan la vida, se han observado hemorragias pulmonares, glomerulonefritis rápidamente progresiva, polineuritis y miocarditis. Las estrategias terapéuticas necesitan ser individualizadas y deberán ser tratadas de forma agresiva en caso de reagudizaciones o de enfermedad activa. La interrupción del embarazo y/o la inducción al parto deberá considerarse en todos los casos.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN MUJERES EMBARAZADAS

El embarazo no es una enfermedad ni una complicación de la enfermedad; sin embargo puede ser complicado por la presencia de enfermedades maternas.

No se tiene un tratamiento específico para la mujer embarazada con enfermedad renal crónica, lamentablemente muchos medicamentos utilizados para ralentizar la progresión del daño renal estarían contraindicados durante el embarazo. Sin embargo, tiene una serie de recomendaciones que deberán seguir con el objetivo de reducir el riesgo de complicaciones materno-fetales.

La principal meta del seguimiento es la temprana indicación y tratamiento de complicaciones, incluyendo la hipertensión, prevención o manejo oportuno de la anemia, tratar los desórdenes de la coagulación y la planeación oportuna de la cesárea. El seguimiento de una mujer embarazada con

ERC deberá intensificarse con respecto a los embarazos normales. Se deberá poner atención en el control de las enfermedades sistémicas causantes de la ERC, factores de riesgos como proteinuria e infecciones de vías urinarias. El seguimiento deberá incluir al menos una visita con el nefrólogo cada 4-6 semanas en mujeres con ERC en estadios tempranos, sin embargo, podrían incrementarse las visitas de forma semanal en pacientes con proteinuria intensa e hipertensión o en ERC estadio 4-5, así como en pacientes con Infecciones recurrentes, glomerulonefritis activas.

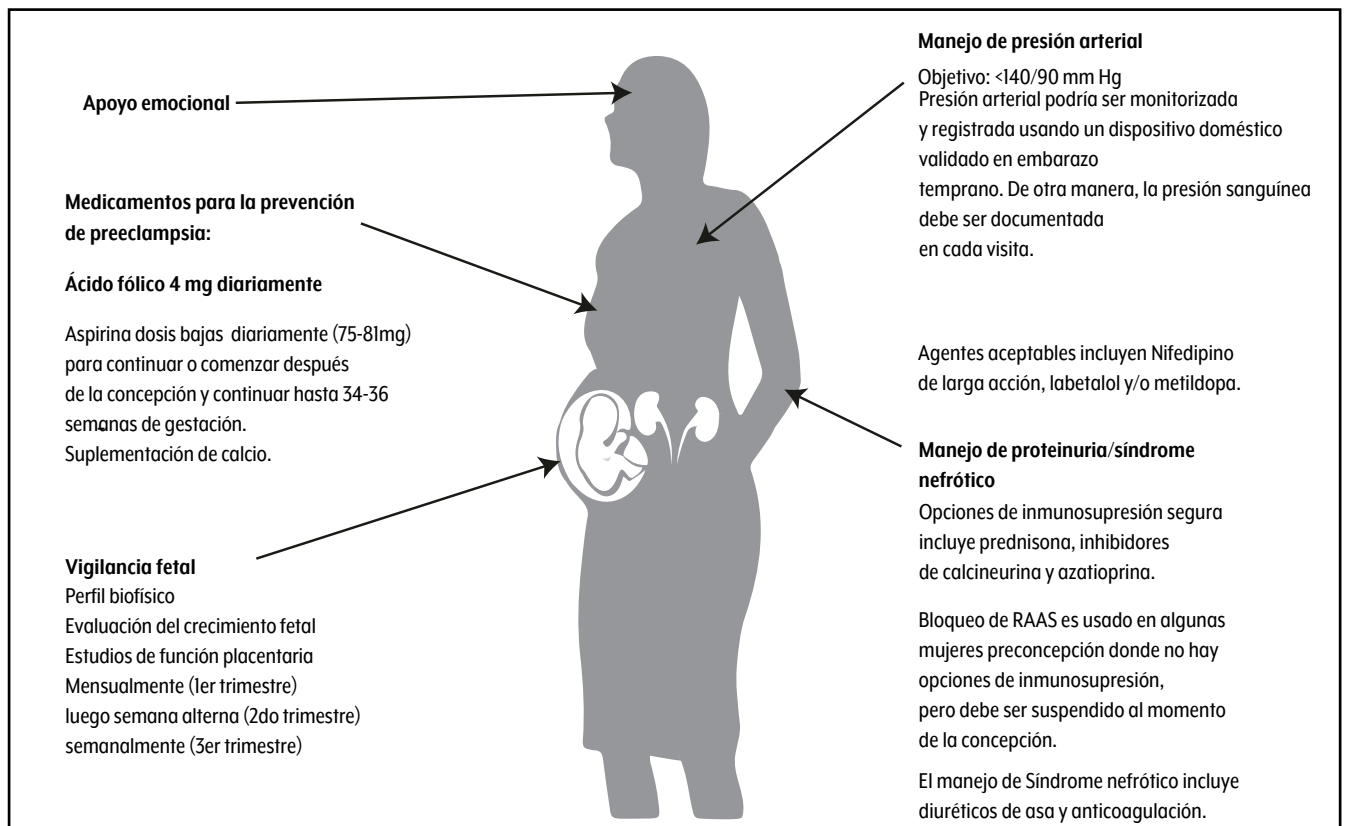
Dentro del abordaje de seguimiento la vigilancia de la TFG deberá realizarse, aunque si bien no hay una fórmula validada para el cálculo de TFG en el embarazo deberán utilizarse las que están validadas para ERC, estos son: CKD-EPI y MDRD. Así mismo, el uso de recolecciones de orina de 24 horas con evaluaciones en las cifras de proteinuria serán realizadas a medida que el embarazo progrese. La realización de exámenes de orina de forma semanal pueden estar indicados junto con los urocultivos para la prevención de infecciones de vías urinarias y la detección precoz de proteinuria. De tal forma que el manejo de una

mujer embarazada con enfermedad renal crónica requiere un manejo integral y multidisciplinario. En la **figura 2** se muestra un resumen esquemático de las recomendaciones previamente señaladas. Respecto al control en las cifras de presión arterial se conoce que el descontrol hipertensivo complica entre 1 al 5% de los embarazos y podría ser un problema clínico en incremento a medida que la TFG está deteriorada.

Su pobre control agrega significativamente un embarazo de riesgo, como lo es la pérdida temprana del embarazo, isquemia placentaria superpuesta, preeclampsia, así como el parto prematuro y la restricción del crecimiento fetal.

El tratamiento antihipertensivo de elección está en el riesgo de efectos secundarios como son la restricción del crecimiento fetal, la disminución (aguda) del flujo útero-placentario y la teratogenicidad. Tres de los fármacos más ampliamente utilizados en el embarazo son alfa-metildopa, nifedipino, y labetalol. Sin embargo, ninguno de ellos es considerado completamente seguro en el embarazo, una lista de los principales antihipertensivos, sus efectos adversos de acuerdo con la evidencia se muestra en la **tabla 2**.

Figura 2. Cuidado prenatal en mujer con ERC, Preeclampsia, hipertensión arterial (modificado de la publicación de Chronic Kidney Disease and Pregnancy, Seminars in Nephrology, 37(4): 2017 (337-346)



Aunque no existen metas establecidas en estudios clínicos la recomendación es mantener una presión arterial por debajo de los 140/90mmHg para mujeres con enfermedad renal crónica durante el embarazo.

Fuera del contexto de ERC, las guías de hipertensión crónica advierten que el estricto control de la presión arterial en el embarazo, favorece un riesgo de reducir de forma crítica los flujos sanguíneos uteroplacentarios.

El estudio CHIPS que evaluó la hipertensión arterial en embarazo sugirió implementar un control estricto de la presión arterial (con un objetivo ideal de 130/80 mmHg y como aceptable de 140/90 mmHg), con una cuidadosa monitorización de la presión arterial en casa.

El seguimiento mínimo de los pacientes irá de acuerdo con la etapa de enfermedad renal crónica, la que deberá ser al menos una vez por semana en caso de hipertensión arterial no controlada, es recomendable la evaluación ecocardiográfica y utilizar el monitoreo ambulatorio de la presión arterial en 24 horas en casos de presión arterial de difícil control.

Como se comentó previamente, la proteinuria es un factor aditivo para la progresión de la enfermedad renal subyacente durante el embarazo y el desarrollo de complicaciones en el embarazo. La mayor parte de los fármacos antiproteinúricos como los inhibidores de enzima convertidora (IECAS) o los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA), por sus riesgos teratogénicos tienen una contraindicación durante el embarazo.

Tabla 2. Fármacos en la mujer embarazadas con Enfermedad Renal Crónica

Inmunosupresores		
Fármaco	Principales características	FDA
Usualmente considerados relativamente seguros, cuando son absolutamente necesarios		
Azatioprina	Más ampliamente inmunosupresor utilizado. Es teratogénico en modelos animales, pero no en humanos, posiblemente porque el hígado fetal no es capaz de activar el fármaco. K-DIGO y las mejores guías de prácticas europeas sugieren hacer el cambio de micofenolato a azatioprina antes del embarazo.	D
Ciclosporina A	Este inhibidor de calcineurina no ha sido asociado con incremento de la teratogenicidad, Puede ocurrir peso bajo para la edad gestacional o parto pretérmino, sin embargo están más relacionados con la enfermedad y no específicamente al fármaco. Los niveles séricos pueden variar en embarazo y en la hipertensión. también se ha asociado a la presencia de hiperglicemia y puede tener efectos nefrotóxicos.	C
Tacrolimus	Este fármaco tiene efectos adversos similares a ciclosporina A; es relativamente un fármaco nuevo, la experiencia es más limitada que el fármaco previo.	
Esteroides	No se han notificado malformaciones importantes y la cuestión de labio-paladar hendido es aún debatida. Se ha reportado un incremento en el riesgo de ruptura prematura de membranas, riesgo de infección y de diabetes gestacional.	C
Hidroxicloroquina	Agente antimalárico sintético cruza la placenta pero no se ha encontrado asociado con toxicidad fetal	B
Evitarse		
Ciclofosfamida	Agente alquilante contraindicado en el embarazo; existen reportes de la necesidad de la terminación del embarazo en su uso inadvertido, o cuando la terapéutica es necesaria para preservar la salud materna	D
Micofenolato	se ha reportado malformaciones graves, tanto óseas a nivel craneal como a nivel cardiovascular.	D
Rituximab	No hay datos si el rituximab puede causar daño fetal. Rituximab fue detectado postnatal en el suero de infantes expuestos in útero: linfocitopenia células B generalmente puede durar menos de 6 meses en los lactantes, los fabricantes recomiendan la anticoncepción hasta 12 meses después del tratamiento.	
Inhibidores m-Tor	Muy pocos estudios han considerado su uso en el embarazo. Son teratogénicas en animales y su interrupción en seres humanos es cuestión de debate. Las pautas de KDIGO sugieren la interrupción en anticipación del embarazo.	

En este sentido las dietas restrictivas de proteínas podrían ser utilizadas con resultados poco evaluados. El uso de inmunosupresores tales como la prednisona, azatioprina, inhibidores de calcineurina y probablemente rituximab podrían ser utilizados en caso de incremento en la proteinuria o agudización de la enfermedad renal. Pasado el embarazo el uso de IECAS o ARA podría retomarse debido a que son fármacos que no pasan a la leche materna.

El tratamiento inmunosupresor para glomerulonefritis primaria necesita ser reevaluado en pacientes en quienes desean embarazarse. Mientras los esteroides son el tratamiento de primera elección en glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria, el tratamiento con altas dosis puede tener efecto perjudicial sobre el crecimiento fetal, dado que la enzima placentaria 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 protege al feto reduciendo el paso transplacentario de prednisolona, este fármaco se puede preferir a betametasona o dexametasona. En casos de resistencia a esteroides, puede agregarse los inhibidores de calcineurina. Lista de los principales inmunosupresores se encuentran en la **tabla 2**.

La presencia de síndrome nefrótico suele ser difícil de manejar durante el embarazo, el edema periférico puede ser severo porque la hipoalbuminemia suele ser mayor como parte fisiológico del embarazo. El manejo conservador como el uso de medias de compresión y la elevación de las extremidades tiene resultados nulos y el uso juicioso de diuréticos de asa podrían ser utilizado en caso de edemas severos, mientras que el apoyo con infusiones de albúmina han sido reportadas con resultados transitorios y poco efectivos. Sin embargo, la infusión de albúmina no deberá realizarse ya que puede aumentar la hiperfiltración y el riesgo de aumentar paradójicamente la proteinuria además que ningún estudio ha identificado claramente beneficios aparentes. Mientras que como se comento una restricción moderada de la ingesta de proteínas podría ser de ayuda para contrarrestar la hiperfiltración del embarazo y podría ser empleada con seguridad en pacientes con síndrome nefrótico y ERC avanzada

El embarazo es por sí misma un estado protrombótico, el síndrome nefrótico con hipoalbuminemia severa (albúmina <25g/L) es asociado con incremento en el riesgo de enfermedad tromboembólica. La opinión de experto sugiere que

mujeres con proteinuria severa y nivel de albúmina menor de 2 g/dL podrían recibir tromboprolifaxis durante todo el embarazo y continuarlo incluso hasta las primeras seis semanas posparto. Riesgos adicionales para considerar anticoagulación incluyen la inmovilidad, la obesidad, o los síndromes protrombóticos autoinmunes es la heparina de bajo peso molecular subcutánea la anticoagulación de elección en el embarazo sin efectos teratogénicos demostrados. El uso de bajas dosis de ácido acetilsalicílico está indicado en pacientes con proteinuria. Además su administración para la prevención de preeclampsia es sugerido. Las guías nacionales e internacionales sugieren iniciar el tratamiento con ácido acetilsalicílico después del primer trimestre, por un aparente riesgo de presentar hemorragia en etapas tempranas del embarazo, sin embargo, el momento de inicio aún es controvertido.

Se debe administrar heparina de bajo peso molecular con o sin ácido acetilsalicílico de dosis baja a pacientes con lupus y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos con títulos altos como recomendación necesaria en todos los casos. Finalmente, el perfil de lípidos también esta alterado con incremento significativo en el colesterol total, lipoproteína de baja densidad y niveles séricos de triglicéridos, sin embargo, el uso de las estatinas son consideradas teratogénicas y no son aceptables para su uso en el embarazo, por este sentido el manejo dietético está recomendado o el uso de omegas podrían tener un beneficio aún por definir. Un resumen de las estrategias en el seguimiento de las mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica se muestra a continuación:

1. **Estadio 1.**

Seguimiento mínimo cada 4-6 semanas con evaluaciones de exámenes generales de orina y urocultivo, además de los siguientes parámetros bioquímicos Na⁺, K⁺, Ca⁺, P, albúmina, creatinina, y urea sérica. Cada 10-12 semanas realizar depuración y proteinuria de 24 horas. Realizar ultrasonido renal si no se ha realizado en año previo. Cuantificar los parámetros nutricionales al inicio con cuantificación de cinéticas de hierro, vitamina D, Vitamina B12 y ácido fólico.

2. **Estadio 2.**

Seguimiento mínimo cada 4 semanas. Parámetros bioquímicos realizados cada 4 semanas. Tomar ultrasonido renal si no se ha realizado en

año previo. Parámetros nutricionales cada 10-12 semanas.

3. Estadio 3.

Seguimiento mínimo cada 3 semanas. Parámetros bioquímicos cada 4 semanas y recolección de orina de 24 horas con depuración de creatinina y cuantificación de proteinuria de forma mensual. Ultrasonido renal si no se ha realizado en año previo. Los parámetros nutricionales deberán realizarse mensualmente.

4. Estadio 4-5.

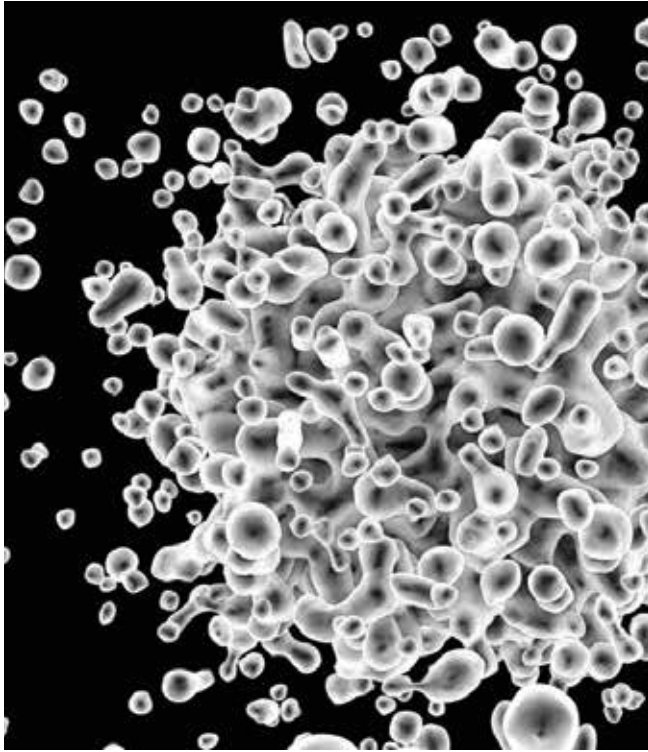
Seguimiento mínimo cada 1-2 semanas. Los parámetros bioquímicos realizarse cada 4 semanas; la recolección de orina de 24 horas con depuración de creatinina y cuantificación de proteínas deberán realizarse dos veces al mes. Tomar el ultrasonido

renal si no se ha realizado en el último año. Los parámetros nutricionales se realizan mensuales.

CONCLUSIÓN

En conclusión, debido a la alta incidencia y prevalencia de ERC en nuestro país cada vez es más frecuente la presencia de embarazos en mujeres con este padecimiento.

De origen multifactorial, la enfermedad renal crónica constituye un factor de riesgo que incrementa la morbi-mortalidad de la madre y el producto. El manejo conjunto con ginecología, nefrología y nutrición es necesario, con dieta y la individualización del tratamiento farmacológico es importante y deberá realizarse en todos los casos.



SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO ATÍPICO EN EL EMBARAZO

Ángel Augusto Pérez Calatayud
Mercedes del Pilar Álvarez Goris

INTRODUCCIÓN

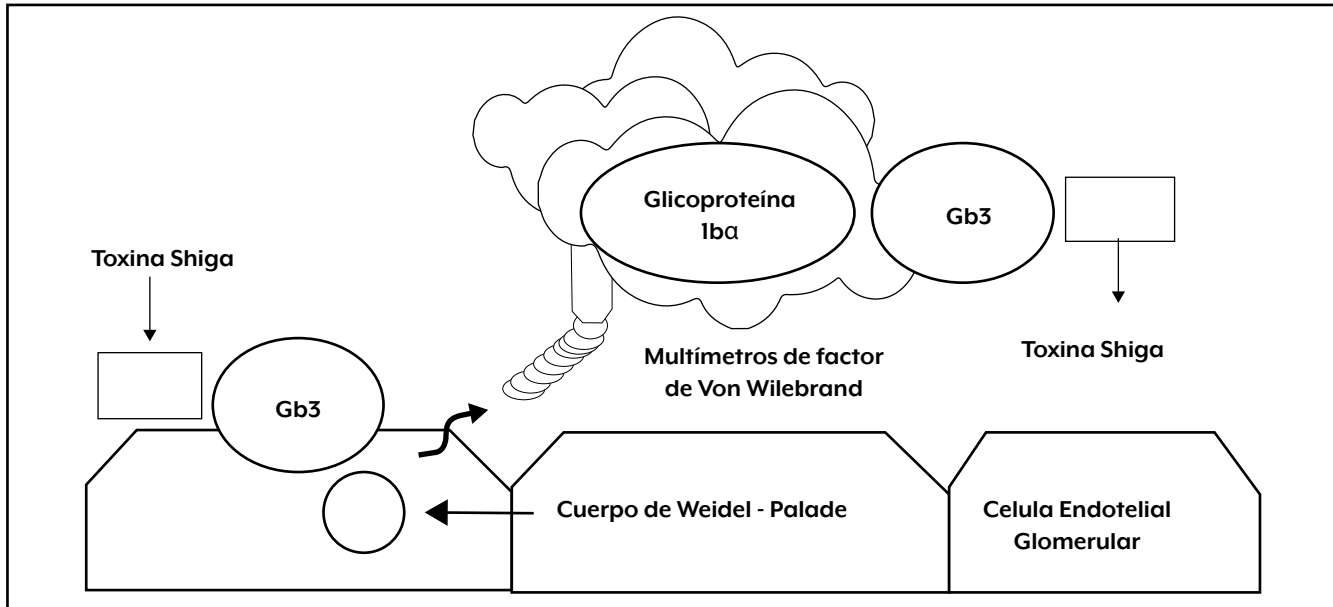
El síndrome hemolítico urémico atípico (Síndrome Hemolítico Urémico Atípico) es una variante de la microangiopatía trombótica, que se caracteriza por la triada: anemia hemolítica no autoinmune, trombocitopenia y falla renal aguda.

Se caracteriza por una irregularidad del complemento, ocasionada por una mutación genética de sus inhibidores. La hipertensión maligna, septicemia, desórdenes autoinmunes (lupus, esclerodermia) infecciones estreptocócicas, embarazo, síndrome de HELLP y cáncer pueden ser causantes de este síndrome. Tradicionalmente el SHU se clasifica en 2 formas: el síndrome urémico hemolítico típico, que tiene su pico de incidencia en la población infantil y es ocasionado por infecciones entéricas secundarias a bacterias productoras de toxina Shiga (**Figura. 1**) y el síndrome urémico hemolítico atípico (Síndrome Hemolítico Urémico Atípico), que se asocia en el 50 a 60% de la veces a pacientes con mutaciones de genes dentro del sistema del complemento, causando en la mayoría de los afectados insuficiencia renal crónica terminal y la necesidad de trasplante del mismo. El embarazo puede ser un disparador de esta enfermedad, en especial durante el puerperio, esto debido a que el complemento tiene un rol importante en la fisiopatología del embarazo, este se incrementa para prevenir el daño ocasionado por la placenta mediante la expresión trofoblástica de reguladores del complemento conocidos como: factor acelerador de la degradación, la Proteína Cofactor de Membrana (PCM) y el CD 59. En el puerperio existe una disminución de estas proteínas, o una reducción de la mayoría de las proteínas del complemento, dando paso a la manifestación de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La microangiopatía trombótica asociada al embarazo (P-TMA) tiene una incidencia de 1 de cada 250,000 embarazos. Existen reportes de una incidencia de Síndrome Hemolítico Urémico Atípico de 2 casos por cada 1,000,000 de habitantes. En mujeres en edad reproductiva el fenotipo de Síndrome Hemolítico Urémico Atípico se presenta en el embarazo tardío o en el puerperio inmediato. El 10% de las pacientes con este síndrome el embarazo será el disparador.

Figura 1. Síndrome Hemolítico Urémico Típico secundario a infección entérica por Toxina Shiga.



FISIOPATOLOGÍA

El complemento es uno de los principales mecanismos efectores de la inmunidad mediada por anticuerpos, se considera un puente entre la inmunidad innata y la adaptativa, ofrece protección contra la infección bacteriana, favorece la eliminación de complejos inmunes y de productos de la inflamación, ofrece protección contra agentes externos y regula la apoptosis celular. Existen 3 vías independientes para su activación: la vía clásica, la vía de la lectina y la vía alternativa.

Su activación necesita estar regulada para prevenir el daño tisular, en especial cuando se activa la vía alternativa. La mayoría de las pacientes afectadas por Síndrome Hemolítico Urémico Atípico, el desarrollo de este se encuentra en relación a la activación descontrolada de la vía del complemento y a un número creciente de mutaciones genéticas del mismo que ya han sido identificados para la activación de este síndrome. Estas mutaciones se observan en los genes que regulan la función del complemento, como los inhibidores del Factor del Complemento H (FCH), Richard identificó la importancia de las mutaciones de este gen como causa de SHU, encontró mutaciones del gen FCH en los exones 18-20 de dos familiares y tres pacientes esporádicos de los 19 familiares y 31 pacientes esporádicos estudiados.

Por otra parte, este estudio demostró que el SHU familiar es una condición heterogénea.

Rodríguez encontró que las mutaciones en los reguladores FCH, FCI (factor de complemento I) y PCM ocasionan la pérdida de la función del complemento, mientras que los de C3 activan su funcionamiento (**Figura 2**).

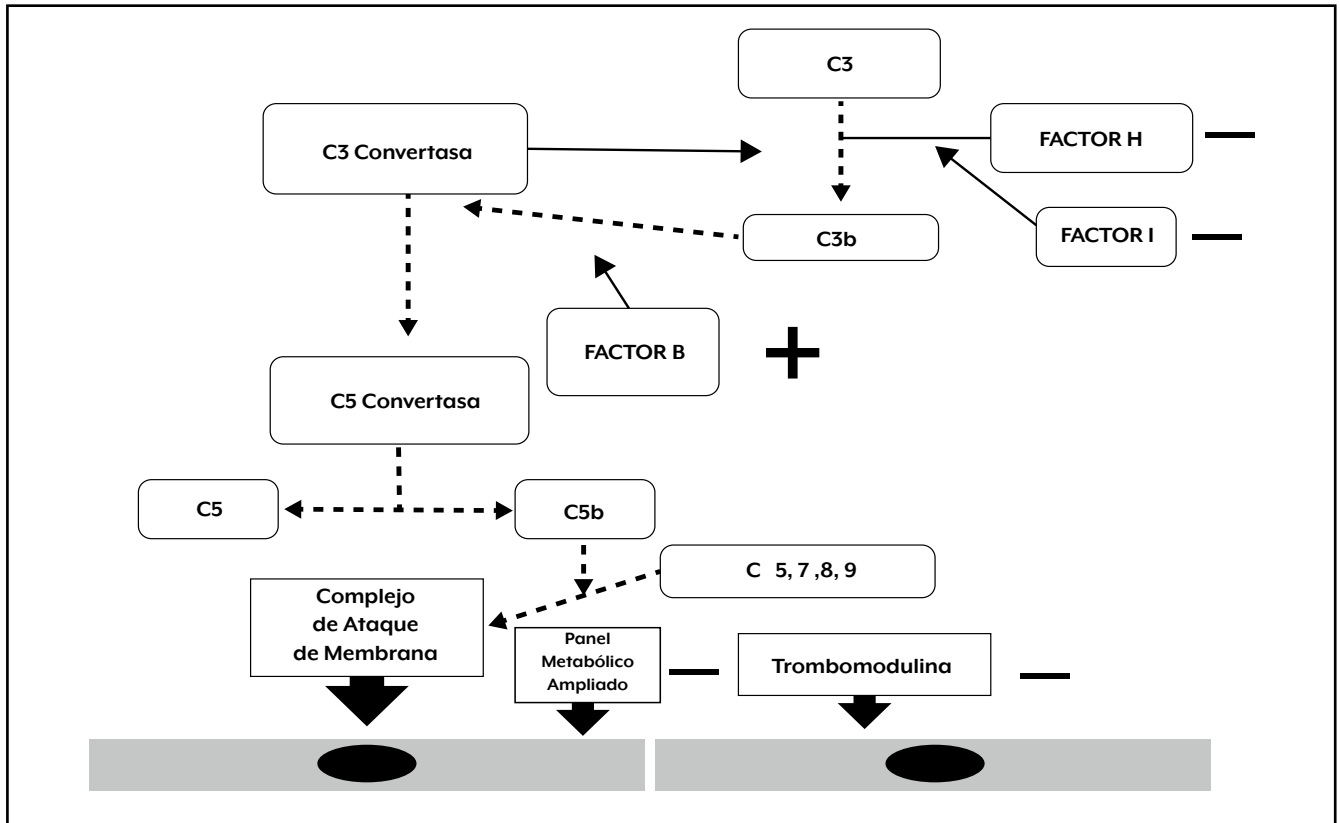
La proteína cofactor de membrana (PCM; CD46) es un complemento regulador transmembrana ampliamente expresada como el FCH y Richards encontró una mutación de PCM:CD 46 en individuos de tres familias los cuales presentaban una deleción de dos aminoácidos (D237/S238) en la familia 1 (heterocigoto) y una sustitución S206P, en la familia 2 (heterocigoto) y 3 (homocigoto) con lo que comprobó de que la desregulación del complemento predispone al desarrollo de microangiopatía trombótica y que los pacientes de la revisión para tales defectos podrían proporcionar estrategias de tratamiento preventiva en pacientes con este tipo de mutaciones. La mutación del FCH ocurre en el 6-20% de las pacientes con Síndrome Hemolítico Urémico Atípico y la mutación en CD 46 en el 10% de las pacientes.

El factor I es un inhibidor de todas las vías del complemento, tiene la habilidad de degradar proteínas activadas C3b y C4b en presencia de cofactores como el FCH, CD46 entre otros.

La deficiencia incompleta del Factor I también está asociada al desarrollo del Síndrome Hemolítico Urémico Atípico.

También el incremento de función de los factores del complemento, como el factor B y C3, pueden causar la expresión de este síndrome.

Figura 2. La cascada alternativa del complemento



Auto anticuerpos en contra del FCH incrementan el riesgo para la expresión de este, sin embargo la enfermedad tiene una penetrancia incompleta asociada de forma diferente a cada mutación y por lo tanto no todos los portadores de mutaciones desarrollarán Síndrome Hemolítico Urémico Atípico sólo aquellas con predisposición genética y un disparador externo.

Las mutaciones en los dominios SCR19-20 de factor H fueron menos frecuentes en pacientes con Síndrome Hemolítico Urémico Atípico-G en comparación con al Síndrome Hemolítico Urémico Atípico. Los embarazos con anomalías del complemento presentaron complicaciones caracterizadas por pérdidas fetales y preeclampsia en 4,8% y 7,7%, respectivamente.

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO Y EMBARAZO

La patogénesis del síndrome urémico hemolítico atípico en el embarazo permanece incierta. Aparece en 21% de las mujeres adultas con Síndrome Hemolítico Urémico Atípico y el 79% se manifiesta en el postparto.

El riesgo de presentar síndrome urémico hemolítico atípico gestacional (Síndrome Hemolítico Urémico Atípico-G) es mayor durante el segundo embarazo. Fakhouri en un estudio retrospectivo, encontró anomalías del complemento en 18 de 21 pacientes. Los resultados no difirieron entre los pacientes con embarazo relacionado y no relacionado con Síndrome Hemolítico Urémico Atípico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La microangiopatía puede ser manifestación de múltiples patologías, como enfermedades del tejido conectivo, cáncer o en pacientes posttrasplantados. Sin embargo es un hallazgo dominante en la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), el Síndrome Hemolítico Urémico Atípico, y el SHU causado por toxina Shiga de *Escherichia coli*. La PTT está asociada a una deficiencia de ADAMTS 13, y ambos tipos de síndrome urémico están caracterizados por la presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia y falla orgánica múltiple, el Síndrome Hemolítico Urémico Atípico se presenta durante el puerperio mientras que la PTT asociada a deficiencia de ADAMTS 13 aparece durante el embarazo.

Un punto clave para diferenciar el Síndrome Hemolítico Urémico Atípico de la PTT es evidenciar la presencia de una deficiencia severa de ADAMTS 13 la cual debe ser mayor del 5 a 10%. En los casos donde no se pueda estimar la actividad de ADAMTS 13, Coppo demostró que la presencia de un recuento plaquetario de $30 \times 10^9/L$ y una creatinina por debajo de 2.26 mg/dL se asocia a la deficiencia de ADAMTS 13 y por lo tanto al diagnóstico de PTT (**Tabla 1**). La presencia de una falla renal aguda que amerita manejo con tratamiento sustitutivo renal, se encuentra asociada a mutaciones germinales de los genes de FCH, CD 46, FCI 30. El diagnóstico diferencial de las microangiopatías incluye la coagulación intravascular diseminada, preeclampsia-eclampsia y síndrome de HELLP.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con sospecha clínica de Síndrome Hemolítico Urémico Atípico el primer paso es confirmar la presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia y a realizar el diagnóstico diferencial con patologías que puedan tener estos hallazgos: los estudios de laboratorio iniciales deben incluir una biometría hemática para documentar la anemia y la trombocitopenia, la presencia de esquistocitos en frotis de sangre; determinar la presencia de una deshidrogenasa láctica (DHL) elevada como parte del estudio de anemia hemolítica, elevación de la creatinina, determinación de ADAMTS 13, coprocultivo y PCR para E. Coli 0157.

El diagnóstico es difícil ya que la mayoría de las pruebas no se encuentran disponibles en los servicios de ginecología en pacientes de alto riesgo o

con carga genética para el Síndrome Hemolítico Urémico Atípico hay que realizar test de DNA buscando mutaciones en C3, FB, FH, FI, CD46. También sugieren pruebas de formulación en diacilglicerol quinasa ϵ (DGK ϵ), que codifica una proteína que no está en el sistema del complemento. La determinación de estas pruebas se debe realizar antes de ofrecer un tratamiento transfusional en estas pacientes. Los pacientes con Síndrome Hemolítico Urémico Atípico mediada por complemento presentan niveles bajos de C3 y/o C4, sin embargo los niveles plasmáticos dentro de rango de C3, C4, FCB, FCH y TPI no excluyen el diagnóstico de Síndrome Hemolítico Urémico Atípico mediada por el complemento.

TRATAMIENTO

La terapia con plasmaféresis o infusión de plasma fresco congelado ha sido la piedra angular de la terapia Síndrome Hemolítico Urémico Atípico desde 1980 y fue esencialmente, la única terapia disponible hasta hace poco; la decisión entre una u otra forma de terapia dependen del tamaño del paciente y el grado de insuficiencia renal las cuales limitan la utilización de la transfusión. Mediante la infusión de plasma fresco congelado se infundían proteínas reguladoras de la vía alternativa del complemento normofuncionantes, mientras que con los recambios plasmáticos (RP), se buscaba eliminar las proteínas disfuncionantes, los anticuerpos anti-FCH y posibles disparadores de la agresión endotelial (factores trombogénicos y/o inflamatorios) En el embarazo el tratamiento inicial es la plasmaféresis, realizado de la misma forma que en las pacientes no embarazadas.

Síndrome Hemolítico Urémico Atípico y otras microangiopatías.

	PREECLAMPSIA	Síndrome de HELLP	PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA	SHUa
Hipertensión	Muy común	Muy común	Raro/ausente	común
Proteinuria	Constante	Constante	Raro/ausente	constante
Ictericia	Raro/ausente	Raro/ausente	Raro/ausente	Raro/ausente
Síntomas neurológicos	Común	Muy común	Común	Raro/ausente
Dolor abdominal	Raro/ausente	Muy común	Raro/ausente	Raro/ausente
Trombocitopenia	Común	Constante	Constante	Constante
Hemolisis	Raro/ausente	Constante	Raro	Constante
Elevación/Bilirrubina total	Común	Constante	Constante	Constante
Elevación/transaminasas	Común	Constante	Raro/ausente	Raro/ausente
Trimestre	3ero	3ero	2° o 3ero	Puerperio

Pero antes de comenzar la terapia se recomienda realizar un panel viral para excluir cualquier infección antes de la transfusión e incluso se recomienda vacunación en pacientes susceptibles. Se desconoce el esquema terapéutico más eficaz, aunque las guías de consenso recomiendan un inicio precoz, mantenido e intenso, con sesiones diarias de plasmaféresis usando 2 volúmenes plasmáticos en adultos, y con una disminución lenta cuando la cuenta plaquetaria es mayor a $150 \times 10^9/L$ por al menos tres días, y las concentraciones de Deshidrogenasa láctica están normales. Si no se observa mejoría en un lapso de 5 días debe considerarse iniciar eculizumab, si existe mejoría el intervalo debe irse alargando a una semana o cada 2 semanas. Si no se puede iniciar la plasmaféresis dentro de las primeras 24 horas de presentación se iniciara transfusión de plasma fresco a dosis de 10-20 ml/kg si el paciente no muestra datos de sobrecarga de volumen o datos de insuficiencia cardiaca y debe limitarse la dosis en hipertensión y en falla renal. La duración de la terapia y los intervalos entre la dosificación dependerán de la evolución clínica de cada paciente, en algunos artículos en pacientes embarazadas, se continúa el tratamiento hasta llevar el embarazo a término. Aunque el parto por lo general no causa resolución de TTP-HUS, hay evidencia anecdótica de que puede hacerlo en algunos pacientes cuando cursan con preeclampsia sobreagregada. Si existe respuesta al tratamiento, el embarazo debe continuarse a término con monitoreo obstétrico y considerar la interrupción del embarazo en caso de que se presenten las alteraciones nombradas en la **Tabla 2**.

En las pacientes con Síndrome Hemolítico Urémico Atípico que presentan una mala respuesta al tratamiento se debe considerar el tratamiento con eculizumab. Su mecanismo de acción es por

inhibición de la vía del complemento, específicamente inhibiendo al C5 en vía del complemento terminal.

El uso de eculizumab en Síndrome Hemolítico Urémico Atípico-G es anecdótico, en los últimos 10 años se han publicado 7 artículos de su uso, sin embargo no existe evidencia suficiente para hacer una recomendación como primera línea de tratamiento.

La dosis reportada en la literatura es de 900 miligramos semanales con intervalos de 2 a 4 semanas, sin que se pueda explicar la causa de esta diferencia entre las dosis, y se continúa con una dosis de mantenimiento de 1200 miligramos cada 7 a 14 días. Todos reportaron remisión completa del síndrome sin recurrencia a 6 meses de seguimiento. En pacientes con Síndrome Hemolítico Urémico Atípico y tratamiento sustitutivo renal prolongado, la recuperación de la función renal se logró con el uso de eculizumab. Existen reportes de remisión clínica de la enfermedad, permitiendo la resolución del embarazo en la semana 38 sin repercusiones fetales o maternas.

PRONÓSTICO

Este síndrome presenta una elevada morbimortalidad, sin embargo el diagnóstico temprano, y la adecuada monitorización y tratamiento oportuno mejoran el pronóstico. Las pacientes en las cuales se ha documentado alteraciones a nivel de C3 deben recibir consejería genética debido al riesgo de pérdida fetal y desarrollo de preeclampsia, sin embargo la identificación de esta mutación no permite una predecir el riesgo de manifestar Síndrome Hemolítico Urémico Atípico-G, debido a que la penetrancia genética de esta enfermedad es variable.

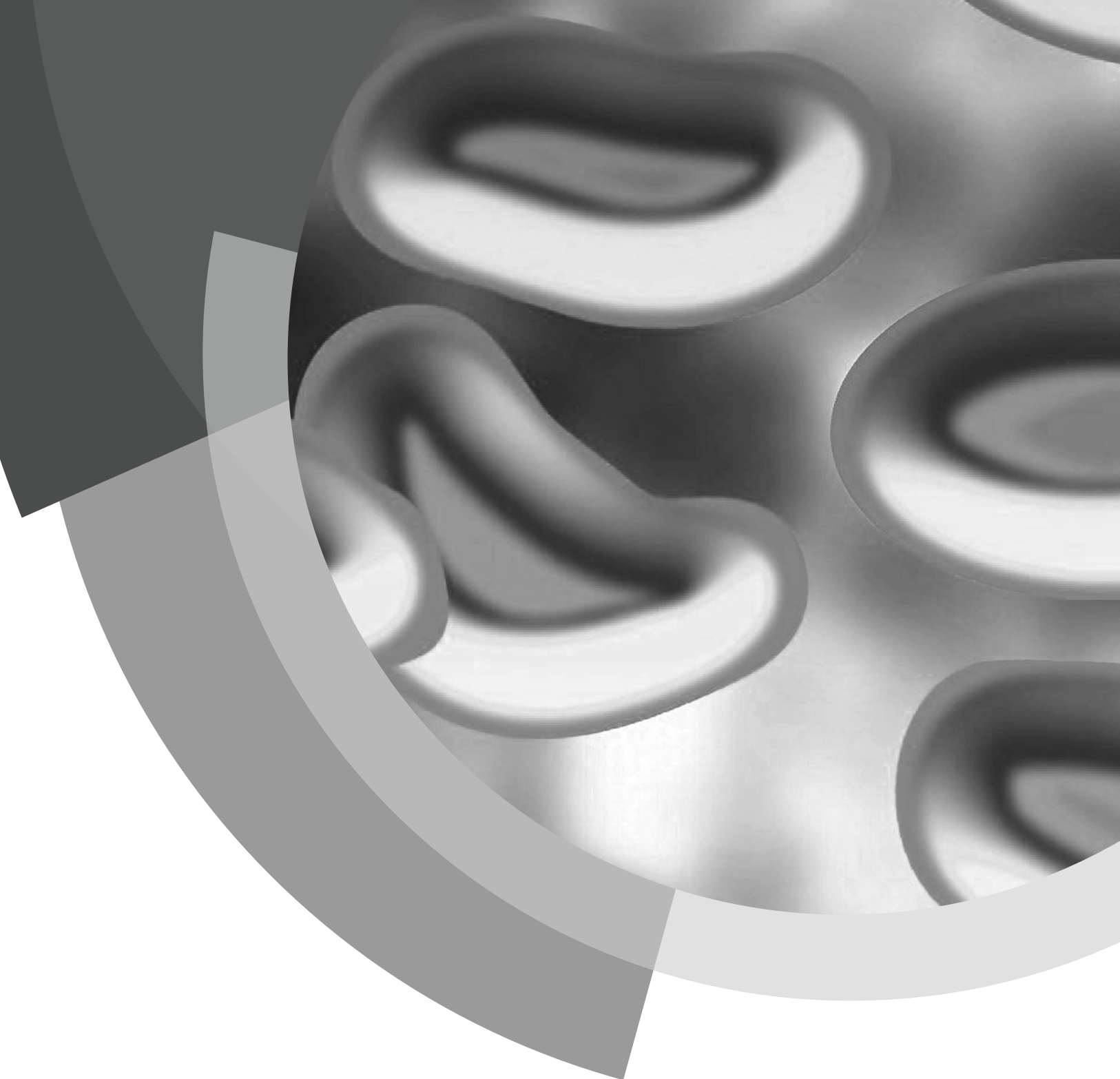
Tabla 2. Indicaciones interrupción del embarazo en el síndrome hemolítico urémico atípico

ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS
Trombocitopenia o microangiopatía hemolítica que progresa a pesar del tratamiento
ANORMALIDADES NEUROLÓGICAS
Estatus mental anormal (confusión, estupor, coma, desorientación)
Anormalidades focales (afasia, disartria, déficits motores focales)
ANORMALIDADES RENALES
Falla renal aguda
ANORMALIDADES FETALES
Datos de distress o sufrimiento fetal
Perfil biofísico alterado
Datos de restricción del crecimiento intrauterino

Los datos publicados reportan una penetrancia global del 50% al 60% y factores adicionales como alteraciones en FH y PCM son los disparadores extras para el desarrollo de Síndrome Hemolítico Urémico Atípico. Por lo tanto cualquier paciente con alteración del complemento deberá ser monitorizada estrictamente por un obstetra con experiencia en embarazo de alto riesgo.

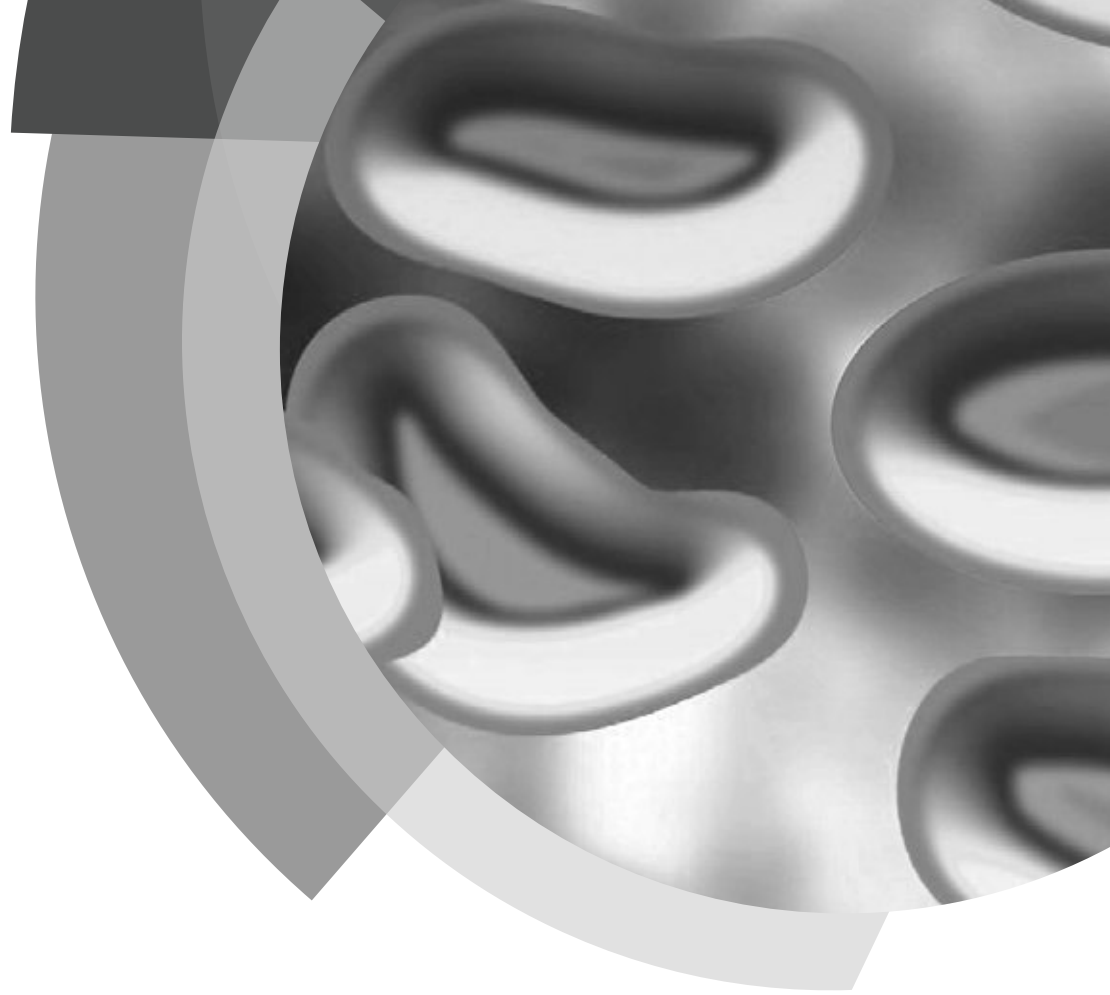
No se debe realizar plasmaféresis profiláctica durante el embarazo aun con la presencia de antecedente de Síndrome Hemolítico Urémico Atípico, ya que el riesgo de las complicaciones excede los beneficios de un tratamiento empírico. La progresión y el entendimiento de la fisiopatología del Síndrome Hemolítico Urémico

Atípico en la última década ha logrado obtener nuevas opciones de tratamiento las cuales puedan ofrecer la prevención de su evolución en pacientes con alto riesgo, al ser el embarazo un disparador de este síndrome, consideramos necesaria la evaluación de las pacientes de alto riesgo lo que hace necesario, conocer la verdadera prevalencia de esta enfermedad durante la gestación. Se necesitan realizar estudios de las dos líneas de tratamiento actuales (plasmaféresis y eculizumab) para definir las indicaciones de ambas en pacientes con este síndrome y conocer su efectividad en la reversión de la enfermedad como monoterapia o en terapia combinada.

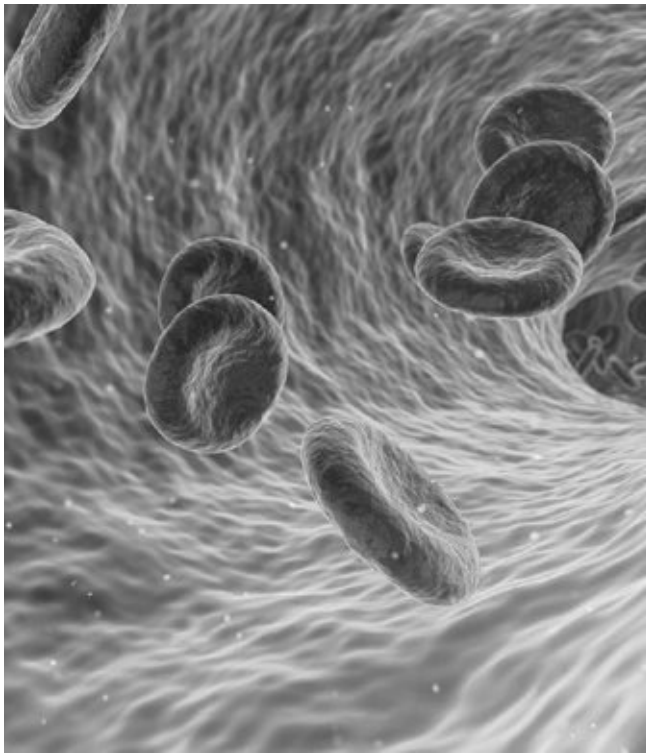


MÓDULO IV

PATOLOGÍA COAGULACIÓN Y HEMOSTASIA



4.1 PATOLOGÍA COAGULACIÓN Y HEMOSTASIA



PAPEL DE LA COAGULACION EN LA HEMORRAGIA OBSTETRICA

Ana Julia Antonio Suárez
Ángel Augusto Pérez Calatayud
Jesús Carlos Briones Garduño

INTRODUCCIÓN

La hemorragia en obstetricia es uno de los temas que todo médico debe dominar. Presenciar una hemorragia obstétrica es, sin duda, de los eventos de mayor estrés en la vida de cualquier médico, y el tratamiento adecuado se convierte en el mayor desafío para el profesional de la salud.

Es por eso que en este capítulo nos enfocaremos a entender la fisiopatología de la hemorragia en obstetricia y las bases para su manejo terapéutico.

Existen diferentes definiciones para la hemorragia obstétrica, dependiendo de la cantidad del sangrado y si existen o no signos clínicos de choque hipovolémico y otras que incluyen el descenso de la concentración de hemoglobina ≥ 4 g/dl, la necesidad de transfusión de 5 o más unidades de concentrado de hematíes, o la necesidad de tratar una coagulopatía o realizar un procedimiento invasivo para su tratamiento.

En este capítulo se desarrollará el tema de hemostasia, la cascada de coagulación y los cambios fisiológicos que se producen en estos sucesos durante el embarazo.

HEMOSTASIA

La hemostasia es la contención o detención de una hemorragia mediante los mecanismos fisiológicos del organismo y depende del funcionamiento normal y la integración de la vasculatura, las plaquetas y la cascada de coagulación.

Las plaquetas juegan un rol importante en la hemostasia. Se trata de compuestos citoplasmáticos complejos derivados de los megacariocitos de la médula ósea. Contienen lisosomas, gránulos, membrana plasmática trilaminar, microtúbulos y un sistema canalicular. Los gránulos contienen cerca de 300 sustancias metabólicamente activas, incluyendo el Factor plaquetario, glucoproteínas de agregación y adhesión, factores de coagulación e inhibidores fibrinolíticos. Las plaquetas participan en lo que conocemos como hemostasia primaria, que se trata de la primera línea de defensa ante la pérdida sanguínea.

A los factores de coagulación se les asigna un número romano, marcando su orden de descubrimiento. La cascada de coagulación es tradicionalmente descrita con una vía intrínseca

y una extrínseca. La vía intrínseca se inicia con la exposición de la sangre a cargas negativas en la superficie, con la activación de la trombo-plastina parcial activada. La vía extrínseca es activada con la exposición de factor tisular en el sitio de la lesión vascular. Ambas vías convergen en el factor X activado, el cual convierte protrombina en trombina. Justo después de la lesión vascular, se activa la cascada de coagulación y la adhesión, activación y agregación plaquetaria es requerida de forma simultánea para la formación de una placa óptima de fibrina y plaquetas que detenga el sangrado.

Las células endoteliales cubren un subendotelio trombogénico. Éstas tienen una participación activa en la activación antiplaquetaria, anticoagulante y del sistema fibrinolítico. El sistema es controlado por las proteínas anticoagulantes circulantes y por un sistema fibrinolítico altamente regulado. El embarazo induce un cambio adicional a este sistema por el riesgo de hemorragia durante la placentación y en el tercer periodo del trabajo de parto. El sistema de hemostasia materna se trata de un estado protrombótico nivelado. No obstante, a través de una serie de adaptaciones tanto locales como sistémicas, la mayoría de las mujeres embarazadas son capaces de nivelar estos requerimientos paradójicos y lograr embarazos sin complicaciones.

Después de la lesión vascular, las plaquetas son arrastradas de primera instancia al sitio de disrupción endotelial por la interacción entre el colágeno del subendotelio y el factor von Willebrand circulante (vWF). Las plaquetas se pueden unir directamente al colágeno expuesto a través de dos receptores, por ejemplo la integrina A2 B1 y la glucoproteína VI (GP). Sin embargo, bajo condiciones de lesiones amplias el complejo del receptor GPIb-V-IX y su principal ligando factor von Willebrand son necesarios para la firme adhesión de las plaquetas a la pared vascular. Las plaquetas también se pueden adherir al colágeno subendotelial a través de los receptores de GPIV. Las deficiencias o defectos en cada uno de estos receptores puede causar predisposición a sangrados moderados.

Las plaquetas adheridas son activadas por el colágeno después de su unión con el receptor GPVI. Esto desencadena la fosforilación del receptor, lo que conduce a la activación de la fosfolipasa C, lo que genera trifosfato inositol y 1,2 diacilglicerol. El trifosfato inositol desencadena un flujo de calcio y el 1,2-diacilglicerol activa la proteína C cinasa, lo

que estimula la actividad secretora plaquetaria y activa varias vías de señalización que promueven la activación del receptor GpIIb-IIIa (integrina IIB 3) tratándose de un paso crucial en la agregación plaquetaria subsecuente.

La colágena promueve la adhesión plaquetaria y su activación. Sin embargo, la activación plaquetaria máxima requiere de la unión de la trombina al receptor plaquetario activado tipo 1 y 4 (por ejemplo, PAR-1, PAR-4). La activación plaquetaria es también mediada por el tromboxano A2 (TXA2) y la unión a su receptor (TBXA2R) y al difosfato adenosin (ADP) y la unión a sus receptores (P2Y12 and P2Y1). El TXA2 y ADP son liberados por las plaquetas activadas adyacentes.

La actividad secretora de las plaquetas incluye la liberación de gránulos que contienen vWF, vitronectina, fibronectina, trombospondina, factor V parcialmente activado, fibrinógeno, tromboglobulina, y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, que aumenta la adhesión o promueve la coagulación. La actividad secretora también incluye la liberación de gránulos densos que contienen ADP y serotonina, lo que incrementa la activación plaquetaria y la vasoconstricción de los vasos dañados, respectivamente.

La activación y agregación plaquetaria son prevenidos en el endotelio intacto por la elaboración de prostaciclina, óxido nítrico y ADPasa.

Para que exista una hemostasia efectiva se requiere de la interacción sinérgica entre la cascada de coagulación y la agregación y activación plaquetaria. Este sinergismo mecánico forma un tapón de fibrina y plaquetas efectivo después de la disrupción vascular. Sin embargo, también coexiste un sinergismo bioquímico, que ocasiona la contribución de las plaquetas activadas con los factores de coagulación y forman un ambiente ideal para la generación de trombina.

La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y activa las plaquetas a través de su unión con PAR-1 y PAR-4. Después de la reacción inicial mediada por el factor tisular, la cascada de la coagulación se amplifica debido a la propagación por retroalimentación positiva que ejercen las plaquetas activadas adyacentes.

El factor IXa generado localmente se difunde por la membrana de las plaquetas activadas adyacentes o por la membrana de las células endoteliales dañadas, donde se une al factor VIIIa. Este cofactor es activado directamente por la trombina y liberado de la molécula

transportadora de factor von Willebrand a través de la acción de la trombina.

Una tercera vía de amplificación de la coagulación teórica puede estar mediada por micropartículas de factor tisular que se unen a las plaquetas activadas en sitios de lesión vascular a través de la interacción entre P-selectina glicoproteína ligando I sobre las micropartículas y P-selectina y las plaquetas activadas. El coágulo hemostático estable se forma únicamente cuando los monómeros de fibrina se polimeriza y son entrelazados con el factor XIIIa activado. Esta reacción deja al descubierto el trabajo dominante que juega la trombina en la cascada de coagulación: activa las plaquetas, genera fibrina y activa los cofactores V y VIII, así como de los factores VII, XI y XII. El sistema hemostático debe prevenir la hemorragia después de una lesión vascular y mantener la fluidez de la circulación en la vasculatura intacta. La enfermedad trombótica es una consecuencia de la generación inapropiada o en exceso de la trombina. A pesar de que la activación plaquetaria se lleve a cabo únicamente después de la estimulación del colágeno subendotelial y la trombina, se genera agregación plaquetaria adicional, la cual es menos activa y más susceptible a la acción de inhibidores circulantes. La primera molécula inhibitoria es TFPI, la cual forma un complejo con TF, VIIa y Xa. Paralelo a su papel fundamental en la iniciación de la reacción hemostática, la trombina desempeña un papel central en la iniciación del sistema anticoagulante. La trombina se une a la trombomodulina en las células endoteliales intactas, y el cambio conformacional de la trombina permite activar la proteína C, y en efecto convertir la trombina de una molécula procoagulante a una anticoagulante. La proteína C activada inhibe los factores Va y VIIa, limitando así la coagulación. Las últimas reacciones se llevan a cabo por el cofactor de la proteína C, la proteína S. El más potente inhibidor del factor Xa y de la trombina es la Antitrombina (antes llamado antitrombina III). La antitrombina se puede unir a la trombina y a los factores Xa, IXa y al XIa e inactivarlos.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL EMBARAZO

El aumento de la masa eritrocitaria en un 20-30%, junto con el incremento del volumen plasmático

en un 50%, hacen que la gestante presente una anemia fisiológica dilucional.

Existe un estado hipercoagulable propio del embarazo, con un aumento de la concentración plasmática de casi todos los factores de la coagulación (fibrinógeno y factores VII, VIII y IX), mientras el sistema fibrinolítico disminuye su actividad. El plasminógeno está aumentado, pero su actividad está disminuida debido al incremento del inhibidor del plasminógeno tipo II. Existe, asimismo, una hiperfibrinogenemia fisiológica propia del embarazo. Los anticoagulantes naturales, tales como la proteína S, sufren un descenso, contribuyendo al estado protrombótico, con un aumento de la fibrinólisis, especialmente en el útero, en el momento de la separación placentaria. La anomalía más frecuente es una disminución moderada de las plaquetas, entre un 8 a 15% del 5to mes al término del embarazo. En la mayoría de los casos se trata de una "trombocitopenia gestacional" caracterizada por un número normal de plaquetas antes del embarazo, una corrección espontánea tras el parto y la inexistencia de una trombocitopenia neonatal. Los índices de fibrinógeno y del factor VIII y del VWF aumentan de forma progresiva en el transcurso del embarazo: se duplican para el fibrinógeno y el factor VIII y se triplican para el VWF.

La antitrombina no se modifica por las hormonas, aunque se observa un descenso moderado alrededor del 15% en las últimas semanas del embarazo. Esta disminución es indicio de una activación de la coagulación con la formación fisiológica de trombos intervellosas placentarias. La evolución de la proteína C varía según el término, con un incremento en el 2do trimestre, un descenso en el tercer trimestre y un nuevo aumento en el postparto inmediato. La proteína S por su parte disminuye en un 50% y se mantiene disminuida incluso 2 meses postparto. La fibrinólisis es un proceso fisiológico que permite la disolución de los coágulos de fibrina sin alterar el equilibrio hemostático, indispensable para la fluidez de la sangre. La capacidad fibrinolítica disminuye de forma progresiva en el transcurso del embarazo y alcanza su mínima expresión en el 3er trimestre. De un modo aparentemente paradójico, el índice de los dímeros D plasmáticos, que debería disminuir debido a la hipofibrinólisis, aumenta de forma progresiva a lo largo del embarazo hasta alcanzar los 1000-1500 ng/ml a término (normal: inferior a 500 ng/ml). En realidad, este aumento es la expresión de un incremento de la generación de trombina,

con formación excesiva de coágulos de fibrina, lo que provoca a la vez una fibrinólisis reactiva.

El tipo, la gravedad y la incidencia de coagulopatía son distintos en función de la etiología de la hemorragia. Así pues, en caso de atonía y desgarros del canal genital la coagulopatía predominante es la dilucional. Por el contrario, si la hemorragia se debe a un desprendimiento de placenta (abruptio) se inicia rápidamente una coagulopatía de consumo, caracterizada por un desarrollo rápido de hipofibrinogenemia y trombocitopenia incluso con unas pérdidas iniciales de sangre relativamente escasas.

FIBRINÓGENO Y HEMORRAGIA POSTPARTO

La hemorragia postparto es el resultado de una combinación de causas físicas tales como atonía uterina, placenta accreta ó abruptio y frecuentemente se exacerba por los daños en la hemostasia. Es bien reconocido que el fibrinógeno desciende a niveles críticos antes que cualquier otro factor de la coagulación durante un episodio de hemorragia postparto y en otras situaciones de hemorragia masiva. Sin embargo, el tiempo en el que se obtiene el valor por laboratorio del fibrinógeno (alrededor de 60 minutos) es usualmente demasiado para tomar decisiones en el episodio de sangrado, dejando la transfusión de hemoderivados a cargo de fórmulas establecidas no dinámicas.

Todos los estudios en hemorragia obstétrica comentan que el sangrado se asocia cuando se encuentra un fibrinógeno de 3 y en especial de 2g/L.

El fibrinógeno es uno de los componentes más importantes de la coagulación.

Es el principal factor para la formación del coágulo final. Durante la hemorragia postparto, el fibrinógeno desciende rápidamente debido a dos mecanismos: la pérdida sanguínea, la cual induce una depleción en los factores de coagulación, el

consumo de factores asociados con la activación de la coagulación.

Aunque la hemorragia postparto es más frecuentemente debida a factores obstétricos (por ejemplo atonía uterine), la coagulopatía puede complicar o ser un factor que contribuya a la perpetuación del problema. En este caso existen dos tipos de coagulopatía, la dilucional y por consumo, las cuales pueden ser consecuencia de las medidas de reanimación como tratamiento de la hemorragia obstétrica. **Tabla 1.**

Como conclusión tenemos que es relevante conocer los mecanismos que se llevan a cabo en el momento de una hemorragia obstétrica, así como los cambios fisiológicos en la coagulación durante el embarazo y tenerlos en cuenta para la aplicación del tratamiento de la hemorragia postparto.

Tabla 1. Principales definiciones de Hemorragia Obstétrica

Principales definiciones de Hemorragia Obstétrica	
GUÍAS CLÍNICAS	DEFINICIÓN
Australianas, 2008	Pérdida sanguínea >500 ml tras parto y 750 ml tras cesárea
Austriacas, 2008	Pérdida sanguínea de 500 -1,000 ml y signos de shock hipovolémico o sangrado >1,000 ml.
Alemanas, 2008	Pérdida sanguínea >500 ml tras parto. Grave: pérdida de >1,000 ml en 24 horas
RCOG Reino Unido, 2009	Primaria: pérdida estimada >500-1,000 sin signos de shock Grave: pérdida estimada >1,000 ml o signos de shock
WHO México 2018	Pérdida >500 ml en 24 h tras el parto Grave: pérdida >1,000 ml en 24h. o cesárea
Menor 500 - 1000 ml mayor >1000 ml *Moderada >1000 < 2000 ml *severa > 2000 ml	

Tomado Hemorragia masiva obtétrica: enfoque terapéutico actual. Med Intensiva ELSEVIER 2016



MONITOREO DE LA COAGULACIÓN: PRUEBAS VISCOELÁSTICAS Y PRUEBAS GLOBALES DE LA COAGULACIÓN

INTRODUCCIÓN

Frente a un paciente con hemorragia obstétrica con cambios rápidos y complejos en el sistema hemostático, se hace indispensable información oportuna en tiempo real y altamente confiable para tomar decisiones efectivas, ya que el sangrado masivo posee una elevada mortalidad, y requiere un abordaje inmediato. De aquí emana la necesidad del monitoreo apropiado de la coagulación.

Pruebas globales de la coagulación:

Dentro de estas pruebas se incluyen el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), tiempo de protrombina (TP), la relación normalizada internacional (INR), tiempo de trombina (TT), recuento plaquetario, fibrinógeno en plasma, y el test de fibrinólisis.

Tiempo de protrombina (TP):

Monitorea la vía del factor tisular y la vía común de coagulación. En general, los tiempos de coagulación no se prolongarán hasta que el nivel de factores sea menor de 50%. Existen diferencias entre los reactivos utilizados en los distintos laboratorios; por este motivo se emplea la relación normalizada internacional (INR) para interpretar el nivel de anticoagulación de los pacientes de una manera estandarizada.

Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa):

Monitoriza la vía de contacto y la vía común.

Tiempo de trombina (TT):

Es una medida directa de la conversión de fibrinógeno en fibrina.

Cifra de plaquetas:

La trombocitopenia se define como una cifra de plaquetas $< 100,000/\text{mm}^3$ aunque en pacientes críticos se debería utilizar como definición el descenso en 50% de la cifra de plaquetas, pese a encontrarse en parámetros normales. Es de recalcar que los valores cuantitativos normales no aseguran la función en casos de anemia, hipotermia, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Fibrinógeno:

La cantidad de fibrinógeno se mide mediante una prueba indirecta. Tiene un papel importante en la coagulación, ya que promueve la agregación plaquetaria, formación de coágulos más resistentes al convertirse en fibrina.

Prueba de fibrinólisis:

El dímero D es el más específico, porque es el resultado de la degradación de la fibrina de un coágulo intacto. Tiene una baja sensibilidad y su incremento no sólo se observa en patologías tromboticas. Las pruebas de coagulación estándar se han utilizado como valores diagnósticos en el paciente durante el transoperatorio y en pacientes con coagulopatía en la unidad de cuidados intensivos (UCI); sin embargo, el problema se centra en que dichos test no valoran la calidad del trabajo plaquetario, ni los sistemas fibrinolíticos: sólo miden la hemostasia plasmática y no de la sangre total, es decir, no discriminan el mecanismo fisiopatológico del sangrado. Además, evalúan sólo los primeros 60 segundos de la formación del coágulo (proceso que dura de forma completa de 15 a 30 minutos) y se realizan a temperatura de 37 °C y pH de 7.5, sin considerar el efecto de la hipotermia, acidosis, hipocalcemia, y anemia. Ni el TP, ni TTPa evalúan la fibrinólisis. También se ha demostrado que hasta 15% de los pacientes que cursan con coagulación intravascular diseminada (CID) pueden tener valores normales de laboratorio. La disminución de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno a 100 mg/dL altera la hemostasia, después de la pérdida de 150% del volumen sanguíneo, posteriormente disminuyen las concentraciones de otras proteínas lábiles de la hemostasia al 25% de su actividad, cuando se ha perdido aproximadamente 200% del volumen circulante. La prolongación del TTPa y TP a 1.5 veces de su valor basal correlaciona con mayor riesgo de coagulopatía clínicamente evi-

dente. El efecto de los coloides y cristaloides en la dilución de los factores de la coagulación depende del volumen sustituido al recambio. Con el primer volumen se recambia 65-75% de la sangre y disminuyen los factores de proteínas de la coagulación al 30%; con el segundo y tercer volumen se recambia 85-95 y 95-99% con dilución de las proteínas de 15 y 5% de la concentración original de proteínas plasmáticas. La hemodilución con hidroxietil almidón puede conducir a la sobreestimación de las concentraciones de fibrinógeno en 120%, en comparación con la hemodilución cuando se usa una solución salina isotónica o albúmina. También está demostrado que el hidroxietil almidón disminuye la firmeza del coágulo a base de fibrina. La hiperfibrinólisis se asocia con estado de choque y embolismo de líquido amniótico. **Tabla 1.**

PRUEBAS VISCOELÁSTICAS DE LA COAGULACIÓN

La tromboelastografía es la herramienta que permite medir las propiedades viscoelásticas de la sangre de una manera dinámica y global que permite guiar el manejo de la coagulopatía a la cabecera del enfermo.

La tromboelastografía y tromboelastometría permiten detectar con precisión el defecto subyacente en la coagulación convirtiéndose en una herramienta indispensable en el manejo de trastornos de la coagulación adquiridos, como en el caso de la hemorragia obstétrica que puede llevar a una coagulopatía por dilución al realizar la reanimación con cristaloides o por consumo de factores de coagulación en hemorragias masivas ayudando así a una mejor toma de decisiones en la utilización de productos sanguíneos para su corrección.

Tabla 1. Análisis de laboratorio durante el embarazo normal y 8 semanas post parto

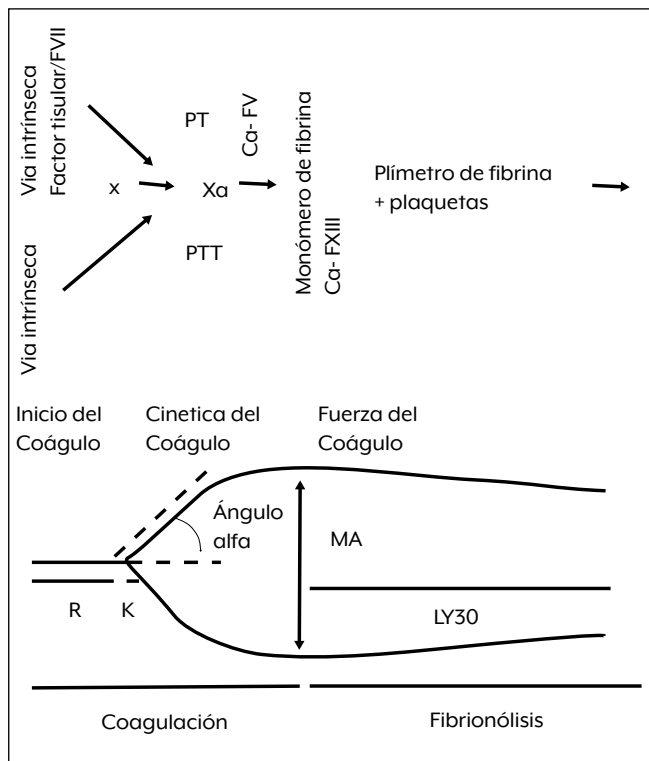
Análisis	10-15sdg	20-22sdg	28-30sdg	38-40sdg	8sem post parto
TTPa (s)	25-38	28-39	27-39	27-37	29-46
INR	0.5-1.3	0.5-1.1	0.5-1.1	0.5-1.0	0.5-1.2
Plaquetas	170-417	154-554	158-438	152-390	208-512
AT kIU/L	0.81-1.21	0.82-1.22	0.84-1.23	0.84-1.34	0.90-1.27
D-D mg/L	0.1-3.0	0.1-3.2	0.2-3.2	0.3-5.6	0.1-3.2
Fibrinógeno mg/L	400±69.5	463±83.9	538±107.3	556±113	200±51.5

TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activado; INR: Relación Normalizada Internacional; AT: antitrombina; D-D: dímero D; sdg: semanas de gestación.

PRINCIPIOS DE TROMBOELASTOGRAFIA Y TROMBOELASTOMETRIA.

La tromboelastografía (TEG) es una herramienta que permite medir las propiedades viscoelásticas de la sangre de manera dinámica y global. La muestra para el tromboelastograma es de sangre total y el registro de los cambios va a un dispositivo electrónico que posee un software encargado de esquematizar en una curva los resultados y expresar en números absolutos los parámetros a evaluar. Los valores convencionales de las diferentes fases de un TEG son los siguientes. (Figura 1).

Figura 1. Curva de Tromboelastografía



R: tiempo de reacción (minutos).

Corresponde al intervalo entre el inicio de la coagulación hasta que el TEG tiene una amplitud de 2 mm. Representa la velocidad de la generación de tromboplastina y refleja la función del sistema intrínseco, especialmente la actividad de los factores XII, XI y VIII. Se prolonga por deficiencias de factores de la coagulación y por consumo de anticoagulantes (warfarina, heparinas).

Su acortamiento indica hipercoagulabilidad de cualquier origen. Su valor normal es de 4-8 min.

R + K: tiempo de coagulación (minutos).

Intervalo entre el inicio de la coagulación hasta que la amplitud del TEG es de 20 mm. Mide la velocidad de formación de un coágulo. Refleja la función del sistema intrínseco, las plaquetas y el fibrinógeno. En esta fase se alcanza el mayor aumento en la función plaquetaria y en la actividad de fibrinógeno, y se prolonga en caso de deficiencia de factores de coagulación o por consumo de antiagregantes plaquetarios. Se acorta cuando existe incremento en la función plaquetaria. Su duración es de 1-4 min.

Ángulo alfa

Es el ángulo formado por el brazo de R y la pendiente de K, es la velocidad de formación de un coágulo sólido. Indica la calidad del fibrinógeno y de las plaquetas. Aumenta cuando existe hiperagregabilidad plaquetaria e hiperfibrinogemia y se reduce en casos de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Su valor normal es de 47-74 grados.

MA: máxima amplitud (mm)

Es el punto de mayor amplitud que tiene el coágulo y es una función de la elasticidad del coágulo. Aumenta cuando mejora la calidad de las plaquetas, del fibrinógeno y del factor XIII. Evalúa la máxima medida del trombo y depende fundamentalmente de la interacción de la fibrina con las plaquetas. Su valor normal es de 55-73 mm.

A60:

Es la amplitud a los 60 min de la MA (mm)

LY30:

índice de lisis del coágulo (%), A60/MA. Es una medida en porcentaje que indica la proporción del coágulo que ha presentado fibrinólisis en un tiempo determinado, en este caso 30min. Su valor normal es del 0-8%, y cuando se encuentran valores mayores de 8% es necesario pensar en estados de hiperfibrinólisis tanto primaria como secundaria.

IC: Índice de coagulación

Es un derivado de una ecuación lineal que considera todas las variables del TEG expresado en un número positivo o negativo, por debajo de cero

indica hipocoagulabilidad y por encima hipercoagulabilidad. Su valor normal oscila entre -2 y +2.

G: Firmeza del coágulo

Parte de la máxima amplitud y es producto de la siguiente fórmula: $5.000 MA / (100 - MA)$, su valor se expresa en números absolutos y es muy sensible a cambios de la máxima amplitud.

F: Lisis del coágulo.

Mide en minutos el intervalo desde la MA hasta una amplitud 0 en el TEG y representa la actividad fibrinolítica.

Se han establecido límites para estas variables durante el embarazo normoevolutivo por semanas de gestación, los cuales se muestran en la **Tabla 2**. La tromboelastometría (TEM) esta basada con los mismos principios que el TEG, pero su mecanismo en un pin de plástico que gira fijo sobre un eje de acero que se sumerge en una taza. El movimiento del pin se convierte en una señal óptica y se transfiere a una pantalla gráfica.

El trazo resultante del TEM es muy parecido al del TEG, con resultados también presentados en 5 parámetros: (**Figura 2**).

Tiempo de coagulación (CT):

Tiempo desde el inicio de la medición hasta el inicio de la coagulación (segundos).

Tiempo de formación del coágulo (CFT):

Tiempo desde el inicio de la coagulación hasta la formación de un coágulo firme de 20 mm. (segundos).

Ángulo alfa:

Ángulo entre a mitad de la línea de trazo del TEM y la línea tangencial al desarrollo “cuerpo” del TEM (grados).

Máxima firmeza del coágulo (MCF): firmeza del coágulo (mm).

Máxima lisis (ML): Reducción de la firmeza del coágulo en relación a MCF (%).

Tabla 2. Valores en la TEG durante el embarazo normo evolutivo

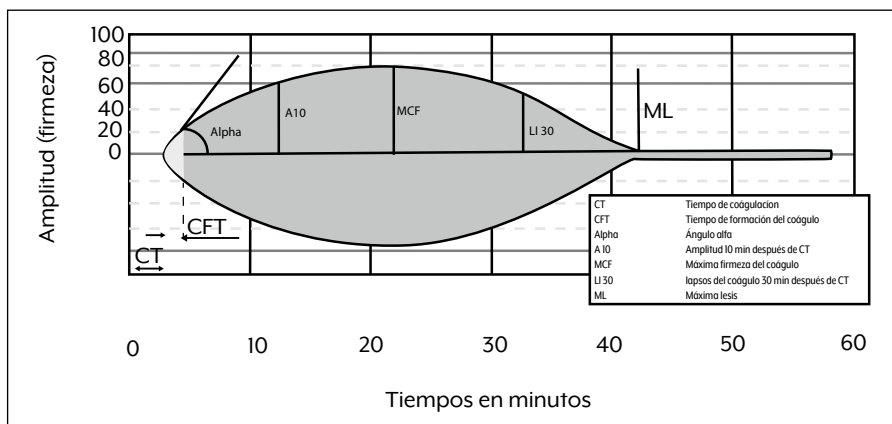
TEG	10-15 SDG	20-22 SDG	28-30 SDG	38-40 SDG
R, min	6.9 (3.7-13.2)	7.3 (2.8-11.1)	7.2 (3.2-12.4)	8 (5.7-13.7)
K, min	1.7 (0.9-4.5)	1.9 (0.9-2.9)	1.8 (1.2-4.3)	2.6 (1.6-5.4)
Angulo alfa	66.2 (41.8-79.3)	63.1 (50.9-78.1)	65.2 (42-73.3)	62.2 (45.9-72.2)
MA, mm	66.7 (61.3-82.8)	66.6 (46.3-76.3)	68.2 (58-77.7)	68 (62.5-76.2)
LY30, %	0.5 (0.0-3.3)	0.1 (0.0-5.6)	0.1 (0.0-3.5)	0.0 (0.0-3.1)

R: tiempo de reacción; K: tiempo de amplitud hasta 20 m; MA: amplitud máxima; LY30: Porcentaje de lisis a los 30 min.

SDG: semanas de gestación.

Figura 2. CT =Tiempo de coagulación. Alpha=Ángulo alfa. CFT=Tiempo de formación del coágulo. MCF =firmeza máxima del coágulo.

A10= amplitud 10 minutos después de CT. LI30= índice de lisis 30 minutos después de CT; ML= lisis máxima.



EXTEM: El reactivo utilizado como activador es una combinación de factor tisular con fosfolípidos, más un reactivo recalificador, por lo tanto inicia el proceso activando la vía extrínseca. Es sensible a la deficiencia severa de factores de la vía extrínseca y a la presencia de inhibidores de trombina (no heparina).

INTEM: El reactivo utilizado como activador es ácido elálgico y fosfolípidos, más un reactivo recalificador, por lo tanto inicia el proceso activando la vía intrínseca. Es sensible a la deficiencia severa de los factores de la vía intrínseca o a la presencia de inhibidores, como así también al efecto sobre la hemostasia de drogas anticoagulantes (por ejemplo, inhibidores de trombina y heparina).

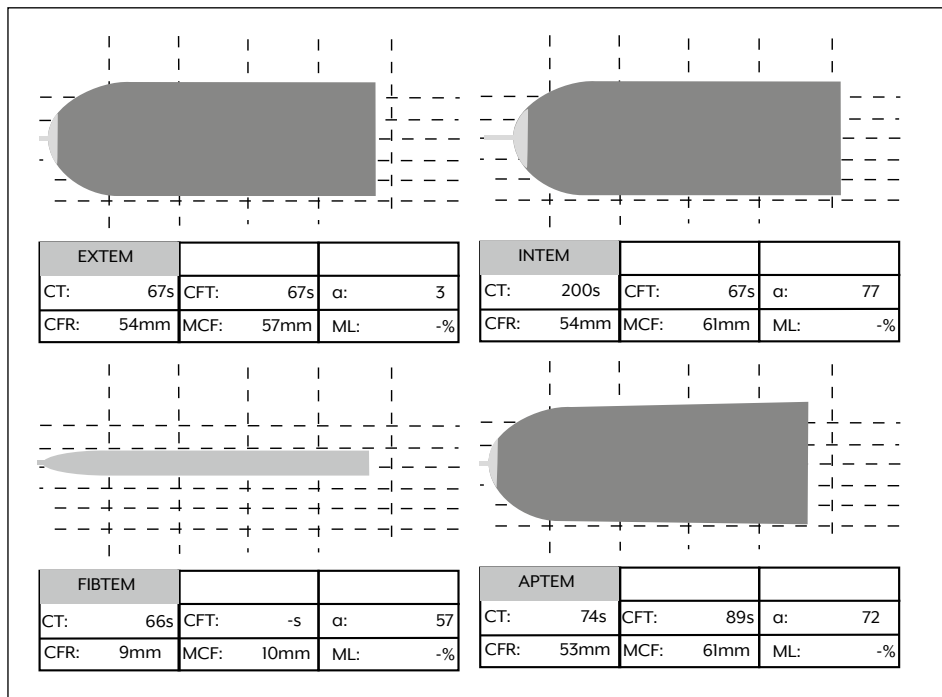
FIBTEM: Activa la coagulación con factor Tisular en presencia de un inhibidor (citocalasina D) que deteriora y paraliza el citoesqueleto plaquetario, de manera tal que la firmeza del coágulo solo representa cantidad y calidad de fibrina formada. Detecta la deficiencia de fibrinógeno y trastornos de la polimerización de la fibrina. Comparado

con EXTEM permite evaluar de manera indirecta el componente plaquetario del coágulo formado. Es utilizado en la decisión temprana del aporte de fibrinógeno en cirugías o trauma.

Todas estas pruebas son sensibles al número de plaquetas, a la concentración y polimerización del fibrinógeno, a la hiperfibrinólisis y a la deficiencia de factor XIII. Son insensibles a las alteraciones en la hemostasia primaria, por ejemplo enfermedad de von Willebrand (a excepción de aquellas con niveles de factor VIII muy disminuidos), a las trombocitopatías (excepto aquellas alteraciones que involucren la glicoproteína IIb/IIIa) y a la presencia de antiagregantes.

Además de estas pruebas, existen otras dos complementarias llamadas HEPTTEM y APTEM. La primera utiliza como reactivo Heparinasa más un recalificador y su principio es la activación de la vía intrínseca con ácido elálgico, en presencia de una enzima que degrada la heparina (heparinasa I). La aplicación clínica es un análisis global de la coagulación después de eliminar la influencia de la heparina. En comparación con INTEM se transforma en una prueba cualitativa para detectar la presencia de heparina (**Figura. 3**).

Figura 3 Pruebas de TEM



Ante una prolongación de los tiempos de coagulación en el INTEM, se puede corroborar con el HEPTTEM si esa prolongación es debida a la presencia de heparina, ya que si se debe a esta causa, dichos tiempos se normalizan en este último.

El hecho de que el EXTEM y FIBTEM incluyan heparinasa, capaz de inhibir hasta 10 UI de heparina, permite tomar decisiones transfusionales en la etapa intra-bomba, previamente a la neutralización de la heparina no fraccionada utilizada en la circulación extra corpórea.

El HEPTTEM en cambio, es de gran utilidad en la etapa posterior a la neutralización con sulfato de protamina en la cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea. Con respecto al APTEM, tiene como principio la activación de la coagulación a partir de factor tisular (vía extrínseca) en presencia de un inhibidor de la fibrinólisis (aprotinina) más un recalificador. Su utilidad es la confirmación de la hiperfibrinólisis observada con EXTEM, así como también la evaluación predictiva de la situación de la coagulación después de tratamiento con antifibrinolíticos.

Ante la aparición del patrón típico de una hiperfibrinólisis (con forma de huso, lisis y disminución o desaparición de la firmeza del coágulo) en EXTEM, un resultado de APTEM que corrija ese trazado (**Figura. 3**) confirma que lo observado en el EXTEM es consecuencia de un estado hiperfibrinolítico.

UTILIDAD CLÍNICA DE LA TEG Y TEM EN HEMORRAGIA OBSTÉTRICA

Estos estudios ofrecen valiosa información del estado de coagulación y permiten que la terapia transfusional pueda iniciarse de manera temprana y dirigirla a trastornos específicos de la coagulación, como la disminución de factores y/o la alteración plaquetaria (número y/o función).

La principal utilidad del TEG es que permite integrar las pruebas de coagulación convencionales con la función plaquetaria y así dar una idea más global de la fisiología de la hemostasia. Según los patrones de TEG y TEM, es posible identificar con precisión el defecto subyacente en la coagulación, lo que permite tener una idea clara de en qué fase se encuentra alterada y, de esta manera, facilita

la decisión sobre el tratamiento, mejorando la indicación de productos sanguíneos siendo estos dirigidos a la alteración específica encontrada.

Así mismo, Collins, reportó como resultado de sus investigaciones que la utilidad clínica del fibrinógeno, como biomarcador para progresión hacia hemorragia obstétrica, se ve limitada por su baja disponibilidad, por el tiempo de obtención del resultado a partir de la toma de la muestra (60min) y que la tromboelastometría, ofrece una opción a este problema ya que al agregar diferentes activadores de la coagulación, que funcionan como catalizadores, se agilizan los procesos químicos y se optimiza el tiempo de obtención de resultados, constituyendo así al FIBTEM A5 (amplitud después de 5 minutos de formación del coágulo), como el biomarcador temprano para predicción de hemorragia obstétrica más importante disponible.

Este mismo autor menciona que en su investigación las embarazadas con fibrinógeno de 2 a 2.9 g/l o FIBTEM de 10 a 15 mm tienen una alta proporción de pérdidas hemáticas mayores a 2500 ml y una alta frecuencia de transfusiones o procedimientos invasivos, todo lo cual se ve incrementado en mujeres con fibrinógeno por debajo de 2 g/l o FIBTEM menor a 10 mm.

Algunos otros de los estudios comercialmente disponibles de TEG y ROTEM, utilizados para el diagnóstico de diferentes coagulopatías se presentan en la **Tabla 3**.

La selección adecuada de estas pruebas, junto con el conocimiento de la utilidad de cada ensayo en diferentes situaciones clínicas, puede ser crítico para el diagnóstico correcto y oportuno de la coagulopatía durante la hemorragia obstétrica.

En la **Figura 3**, se observan patrones alterados de TEG según su etiología 1,3. Malvino ofrece algoritmos para el tratamiento de los trastornos de la coagulación presentes en la hemorragia obstétrica basados en el uso de la TEG, los cuales se representan en la **Tabla 4**.

OTROS USOS DE LA TEG Y TEM

La trombocitopenia es el trastorno hematológico más prevalente durante el embarazo y es una contraindicación para la anestesia neuroaxial; en estos casos la TEG constituye una herramienta de fácil y rápido acceso para evaluar la coagulación;

de la misma forma es una práctica común que durante el trabajo de parto se solicite analgesia obstétrica y muchas de estas pacientes se encuentran bajo algún régimen trombotrófico, ante la presencia de factores de riesgo para trombosis, así como antecedentes personales patológicos y la hipercoagulabilidad inherente al embarazo, la mayoría de ellas en manejo con alguna heparina de bajo peso molecular (HBPM), lo cual genera una preocupación justificada en los anestesiólogos, respecto a su administración por el riesgo de formación de un hematoma neuroaxial.

Backe y Lion utilizaron la TEG para evaluar periódicamente el estado de coagulación en embarazadas que recibieron dosis terapéuticas de HBPM, influyendo así tanto en el manejo anestésico como quirúrgico de las pacientes, con resultados seguros. Las guías de manejo para embarazadas con tratamiento anticoagulante recomiendan la reducción en las dosis de las HBPM previo

a la inducción del trabajo de parto, pero no toman en cuenta a las pacientes que llegan a las salas de urgencias con un trabajo de parto ya establecido o con alguna urgencia obstétrica. Así mismo se ha demostrado que la TEG puede ayudar a medir la dosis adecuada de HBPM para cada paciente, minimizando el riesgo de sobredosis o infradosis y puede ser utilizada para determinar la anticoagulación residual en las pacientes antes de realizar algún procedimiento invasivo.

LA TEG y TEM ofrecen valiosa información del estado de coagulación en pacientes obstétricas en estado crítico y permiten que la terapia transfusional pueda iniciarse de manera temprana y dirigida hacia trastornos de la coagulación específicos.

Las pacientes con fibrinógeno de 2 a 2.9 g/l o FIBTEM de 10 a 15 mm tienen una alta proporción de pérdidas hemáticas mayores a 2500 ml y una alta frecuencia de transfusiones o procedimientos invasivos.

Tabla 3. Pruebas de coagulación basadas en TEG y ROTEM comercialmente disponibles

Pruebas basadas en TEG			Pruebas basadas en ROTEM			
Prueba	Activa- dor	Modificaciones adicionales	Prueba	Activador	Modificaciones adicionales	Uso diagnóstico
Caolín activa- do	Caolín		INTEM			Defectos en la vía intrínseca de la coagulación; Anti- coagulación con heparina
Rapid TEG	Caolín		EXTEM	Ácido elálgico		Defectos en la vía extrínseca de la coagulación; De- ficiencia del complejo de protrombina; Deficiencia de plaquetas (en paralelo con FIBTEM)
Fibrinógeno funcional	Factor tisular	Abciximab	FIBTEM	Factor tisular recombinante Factor tisular recombinante	Citocalasina D	Defectos en las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación; evaluación más rápida que utilizando caolín activado solo Defectos de la coagulación basados en fibrina; Deficiencia de fibrina/fibrinógeno
			APTEM	Factor tisular recombinante	Aprotinina Heparinasa	Hiperfibrinólisis (en comparación con Extem)
Caolín activado + Heparinasa	Caolín	Heparinasa	HEPTM	Factor tisular recombinante Ácido elálgico		Desequilibrio heparina/protamina (en conjunto con INTEM o caolín activado TEG)

Tabla 4. Tratamiento de las coagulopatías en hemorragia obstétrica basado en los parámetros de Tromboelastografía.

R (min) VN: 4-8	11-14min = 2U de PFC	>14min = 2U de PFC y evaluar fibrinógeno	Fibrinógeno < 1.5g/dl = 10U de crioprecipitados
			Fibrinógeno > 1.5g/dl = 2U de PFC
MA (mm) VN: 55-73 G	40-47mm = 1 pool de plaquetas 3.3 a 4.4 = 1 pool de plaquetas		< 40mm = 2 pool de plaquetas < 3.3 = 2 pool de plaquetas
LY30 (%) VN: 0-8% + IC VN: +2 a -2	>7.5% con IC <1.0 = 1 – 2 gramos de ácido tranexámico (Fibrinólisis primaria)		>7.5% con IC >3.0 = Evaluar heparina (Fibrinólisis secundaria)

Es necesario encontrar herramientas para optimizar la toma de decisiones en pacientes obstétricas en estado crítico, específicamente pacientes con hemorragias obstétricas por dis-

tintas causas, ya que el tiempo es indispensable para el pronóstico y morbilidad de las mismas, razón por la que la introducción de los métodos de TEG y TEM es una adecuada alternativa.



4.2 ETIOPATOGENIA COAGULACIÓN Y HEMOSTASIA



TROMBOCITOPENIA Y EMBARAZO

Cynthia Jazmín Peña Vega
Jesús Carlos Briones Garduño
Berenice Zavala Barrios

INTRODUCCIÓN

Existen descripciones sobre los niveles adecuados de plaquetas en el embarazo, de manera general se define trombocitopenia a la cifra de plaquetas por debajo de $100 \times 10^9/L$ y para otros por debajo de $150 \times 10^9/L$. Diversos estudios refieren que la prevalencia de la trombocitopenia al final del embarazo es entre el 6.6 y 11.6%.

La causas de la trombocitopenia no es clara; sin embargo, se ha relacionado cierto grado de coagulopatía de consumo compensada durante la gestación, daño endotelial, hemodilución, atrapamiento placentario, aumento de la activación y aclaramiento plaquetario. Otras causas frecuentes de trombocitopenia son los estados hipertensivos del embarazo que explican alrededor del 20% de estas trombocitopenias y un 4% se trata de desórdenes inmunes como la Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) o el Lupus Eritematoso Sistémico (LES); entre las causas menos frecuentes incluyen, coagulación Intravascular Diseminada (CID), Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT), Síndrome Urémico Hemolítico (SUH), HELLP, hígado graso agudo del embarazo (HGAE) y síndrome Antifosfolípido (SAF). Otras investigaciones deberán incluir presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antifosfolípidos (AAF) así como excluir infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

En general, se considera un recuento plaquetario entre $100 \times 10^9/L$ y $150 \times 10^9/L$ como plaquetopenia leve, entre $50 \times 10^9/L$ y $100 \times 10^9/L$ moderada y por debajo de $50 \times 10^9/L$ como severa. Si la plaquetopenia aparece al inicio del embarazo es más probable que se trate de un PTI. **Tabla 1.**

En general, se considera un recuento plaquetario entre $100 \times 10^9/L$ y $150 \times 10^9/L$ como plaquetopenia leve, entre $50 \times 10^9/L$ y $100 \times 10^9/L$ moderada y por debajo de $50 \times 10^9/L$ como severa. Si la plaquetopenia aparece al inicio del embarazo es más probable que se trate de un PTI.

En la evaluación paraclínica en una paciente embarazada se aconseja buscar proteinuria y elementos de trombocitopenia microangiopática en lámina periférica (esquisocitos y equinocitos), así como determinación de bilirrubinas y enzimas hepáticas.

TROMBOCITOPENIA GESTACIONAL

La trombocitopenia incidental del embarazo, generalmente conocida como trombocitopenia gestacional, es la plaquetopenia por encima de $115 \times 10^9/L$ y es responsable del 70-80% de los casos, la cual no está asociada con eventos adversos para la madre o el feto por lo que se considera como segura tanto para ella como para el producto de la concepción. Ésta ocurre en la mitad del segundo al tercer trimestre y su patogenia es poco clara; se ha especulado que puede resultar de varios me-

canismos, donde incluye la hemodilución y aclaramiento acelerado. Ninguna prueba confirmatoria de laboratorio está disponible y el diagnóstico es por exclusión.

Los criterios para diagnosticar la trombocitopenia gestacional son los siguientes:

1. Las mujeres no deben tener antecedentes de trombocitopenia (excepto durante un embarazo previo).
2. La trombocitopenia se resuelve espontáneamente en un período de 1-2 meses después del nacimiento.
3. El recién nacido no debería haber tenido trombocitopenia. **Tabla 2.**

Tabla 1 Coagulación Intravascular Diseminada (CID)

CAUSAS DE TROMBOCITOPENIA
Pseudotrombocitopenia
Trombocitopenias congénitas
Trombocitopenia gestacional
HELLP
Púrpura Trombocitopenica Idiopatica
Enfermedad Hipertensiva del Embarazo
Lupus Eritematoso Sistémico
Coagulación Intravascular Sistémica
Púrpura Trombotica Trombocitopénica
Síndrome Urémico Hemolítico
Síndrome Anti Fosfolípidos
Hígado graso agudo del embarazo
Von Willebrand 2 B
Fármacos (Heparina, paracetamol, alfametildopa, ranitidina, carbamazepina, rifampicina, otros)
Infección viral (VIH, Hepatitis C, Epstein Barr, Citomegalovirus, otros)
Infección bacteriana (Leptospira, Borrelia, Coxiella burnetii, otras)
Insuficiencia medular
Hiperesplenismo

Leonardo Sosa, et al, Trombocitopenias y embarazo, Dilemas diagnósticos, bases del manejo terapéutico, Arch Med Interna 2012; 34(2):47-56 47 © Prensa Médica Latinoamericana. 2012 ISSN 0250-3816

Tabla 2 Recuento plaquetario

Plaquetas mayores de 50,000	Raramente tienen síntomas
Plaquetas entre 30-50,000	Rara vez se manifiesta como púrpura
Plaquetas entre 10-30,000	Causan sangrado con un traumatismo mínimo
Plaquetas < 5,000	Causan sangrado espontáneo y es una emergencia hematológica.

ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO Y TROMBOCITOPENIA

Los estados hipertensivos son la complicación médica más frecuente de la gestación pero sobre todo la preeclampsia severa y la eclampsia, contribuyen con una parte importante de las plaquetopenias relacionadas con la gestación. Entre 15 y 50% de las pacientes con preeclampsia desarrollan trombocitopenia en algún momento de la enfermedad, haciendo a la preeclampsia una causa frecuente de trombocitopenia significativa durante el tercer trimestre del embarazo.

Una hipótesis ha sido que la preeclampsia está mediada por una interacción alterada entre las plaquetas y el endotelio. Las causas de la trombocitopenia son debatidas pero interviene sin duda, la agregación plaquetaria que está aumentada en las pacientes preeclámpticas. Si bien la trombocitopenia no ha podido ser un marcador predictivo útil de preeclampsia, sí se vincula claramente con malos resultados maternos y fetales.

Por lo tanto la trombocitopenia en el contexto de una enfermedad hipertensiva es siempre un signo de alarma y si esta es menor de $100 \times 10^9/L$ es un signo de severidad de la preeclampsia y obliga a considerar fuertemente la interrupción del embarazo

SÍNDROME DE HELLP Y TROMBOCITOPENIA

Cuando la paciente, además de la trombocitopenia, presenta evidencias de hemólisis intravascular y disfunción hepática se configura el síndrome conocido como HELLP.

Este ocurre en cerca de 0.5-0.9% de los embarazos y complica el 10 a 20% de las pacientes con preeclampsia severa.

Del 15-20% de las pacientes no tienen antecedente de hipertensión o proteinuria y un 70% de los casos se desarrolla antes del nacimiento, usualmente en el tercer trimestre y el resto dentro de las 48 horas después del nacimiento. **Tabla 3 y Tabla 4.**

Tabla 3 Clasificación

HELLP - CLASIFICACIÓN DE MISSISSIPPI			
	Clase 1	Clase 2	Clase 3
Plaquetas	$< 50 \times 10^9/L$	$\geq 50 \times 10^9/L$ a $< 100 \times 10^9/L$	$\geq 100 \times 10^9/L$ a $< 150 \times 10^9/L$
TGO o TGP	≥ 70 UI/L	≥ 70 UI/L	≥ 40 UI/L
LDH	≥ 600 UI/L	≥ 600 UI/L	≥ 600 UI/L

Tabla 4 Diagnóstico

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME HELLP CRITERIOS DE TENNESSEE
Eritrocitos fragmentados en la lámina periférica
Plaquetas · $< 100 \times 10^9/L$
Láctico deshidrogenasa (LDH) · > 600 U/L
Aspartato transaminasa (AST/TGO) · > 70 U/L
Alanina transaminasa (ALT/TGP) · > 70 U/L
Bilirrubias totales · $> 1,2$ mg/100 mL

Leonardo Sosa, et al, Trombocitopenias y embarazo, Dilemas diagnósticos, bases del manejo terapéutico, Arch Med Interna 2012; 34(2):47-56 47 © Prensa Médica Latinoamericana. 2012 ISSN 0250-3816

Un diagnóstico diferencial del HELLP o la causa de una Coagulación Intravascular Diseminada puede ser el Hígado Graso Agudo del Embarazo (HGAE) entidad que también puede cursar con trombocitopenia.

HÍGADO GRASO AGUDO DEL EMBARAZO (HGAE) Y TROMBOCITOPENIA

Es muy poco frecuente con una incidencia de 1/7 000 a 1/16 000 embarazos. El 50% de las pacientes con esta patología reúne los criterios para preeclampsia, pero se superpone con el síndrome de HELLP, lo cual es también muy común.

En aproximadamente del 15 al 20% de los casos, no se presenta sintomatología.

La mortalidad materna continúa siendo significativa del orden del 18% y es mayor para el producto de la concepción.

Aparece típicamente en el tercer trimestre del embarazo y consiste en una esteatosis microvesicular con falla hepatocítica y encefalopatía.

El cuadro clínico se caracteriza por náuseas, vómitos, dolor abdominal e ictericia. Tal vez algunas de las claves para diferenciarlo del HELLP, sea la hipoglicemia así como una hiperbilirrubinemia más pronunciada.

Las microangiopatías trombóticas del embarazo se caracterizan por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y falla multiorgánica. Característicamente el recuento plaquetario está muy disminuido pero no son debidos a consumo de los factores de coagulación, sino a la disminución en la producción por el daño hepático; la mitad tiene menos de $20 \times 10^9/L$ y en ocasiones disminuyen de manera aguda. Éstas dan cuadros de extrema gravedad que pueden asociar trombos plaquetarios e infartos en órganos como el riñón o el encéfalo y en los que se citan cifras de mortalidad materna y fetal de 40 y 80% respectivamente.

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT) Y TROMBOCITOPENIA

Para la PTT se describe una tríada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y síntomas de disfunción encefálica; en ocasiones se agrega fiebre y también disfunción renal.

Además pueden presentar leucocitosis e incluso neutrofilia con desviación a la izquierda lo que puede hacer difícil el diagnóstico diferencial con infecciones complicadas.

Distinguir estos cuadros de la preeclampsia severa/ eclampsia y/o el HELLP tiene máxima importancia, desde el momento que el tratamiento de estas complicaciones es básicamente la interrupción del embarazo, en tanto que el PTT se beneficia de plasmaféresis e intercambio plasmático además del uso de esteroides del tipo de la metilprednisolona. En los casos refractarios se han ensayado inmunosupresores.

En la medida de lo posible se debe evitar la transfusión plaquetaria que se ha asociado a deterioro clínico sin conocerse claramente la razón y se la reservará para casos de sangrado intracraneal documentado.

SÍNDROME DE ANTIFOSFOLÍPIDOS (SAFE) Y TROMBOCITOPENIA

El síndrome antifosfolípidos se caracteriza por la presencia de trombosis arteriales o venosas. El mecanismo patogénico por el cual actúan los Anticuerpos Antifosfolípidos en el embarazo a nivel placentario incluiría inflamación crónica vellositaria y vasculopatía trombótica decidual. Debido al riesgo de preeclampsia, complicaciones obstétricas o enfermedad tromboembólica venosa, el manejo del SAFE debe comprender, estrecho seguimiento clínico y paraclínico con monitorización de la presión arterial, proteinuria y seguimiento ecográfico que incluya doppler de las arterias uterina y umbilical.

El manejo farmacológico habitual de las pacientes con SAFE durante la gestación incluye ácido acetil salicílico y heparina con el que se ha mejorado la proporción de nacidos vivos. Durante el puerperio está indicada la tromboprofilaxis.

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y TROMBOCITOPENIA

Otra enfermedad que puede provocar trombocitopenia, incluso severa, en el curso del embarazo, es la enfermedad de von Willebrand en su variedad 2B.. En este subtipo, puede aparecer o agravarse una plaquetopenia ya existente en el curso del embarazo. Esto es debido a que en la variedad 2B se asocia un factor de von Willebrand anormal que acelera el consumo de plaquetas por tener una afinidad aumentada a la glucoproteína Ib de estas. La aparición o intensificación de la plaquetopenia en el embarazo se explicaría por el aumento fisiológico del factor de von Willebrand que se verifica durante la gestación a medida que esta avanza.

Las mujeres con esta condición pueden desarrollar trombocitopenia por primera vez en el embarazo y se confunde con la Púrpura trombocitopenia idiopática. El recuento de plaquetas pueden ocasionalmente caer a niveles tan bajos como $10-20 \times 10^9/L$ al final del embarazo, normalmente con valor más bajo 1-3 días antes del nacimiento, pero mejora rápidamente después del parto. Se ha reportado una asociación significativa con eventos adversos para la madre y el feto como desórdenes hipertensivos,

diabetes mellitus, prematuridad (< 34 semanas) y mayor mortalidad perinatal.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA (PTI) Y TROMBOCITOPENIA

Es la segunda causa más común de un conteo plaquetario bajo esporádico en el embarazo. Ocurre en 1-2/1,000-1/10,000 embarazos, pero es la causa más común de los recuentos plaquetarios disminuidos en el primero y segundo trimestres. Si bien el PTI es una enfermedad independiente del embarazo por su importancia así como por su frecuencia merece una consideración especial. Su patogenia al igual que fuera del embarazo está vinculada principalmente a la presencia de anticuerpos antiplaquetarios y al aclaramiento de los complejos plaquetas-anticuerpos por parte del sistema fagocítico mononuclear así como una menor producción medular de plaquetas también de causa inmune. Si bien la inmunopatogenia aún no está completamente aclarada entre otros hallazgos se describe un incremento de la relación Th1/Th2.

Requiere de vigilancia médica y la mayoría de las embarazadas con PTI tendrán un embarazo, parto y neonato sin complicaciones. Aun si la trombocitopenia es leve pero aparece al inicio del embarazo, se deberá pensar en PTI. Las mujeres embarazadas con esta condición deben ser evaluadas una vez al mes en el primero y segundo trimestre, una vez cada dos semanas después del séptimo mes, y una vez a la semana después de las 36 semanas en atención obstétrica de rutina y evaluación de la presión arterial, análisis de orina para proteínas, serie y recuento de plaquetas.

Los efectos más importantes del PTI sobre el embarazo están vinculados al parto. Sobre la ma-

dre pesa la posibilidad de sangrado sobre todo en los casos que se deban hacer intervenciones como la episiotomía o la propia operación cesárea y el recuento plaquetario sea menor de $50 \times 10^9/L$.

Las mujeres que no tienen manifestaciones de hemorragia y el conteo de plaquetas es $> 30 \times 10^9/L$ no requieren ningún tratamiento hasta que el nacimiento es inminente. Se debe empezar con prednisona oral o prednisolona a una dosis baja (10 mg al día). Las dosis se ajustan para mantener un conteo seguro de plaquetas, que debe estar $> 30 \times 10^9/L$, pero las dosis casi nunca superan los 30 mg/d. Si la respuesta plaquetaria a la prednisona es la óptima o los efectos secundarios de la droga son mal tolerados, se puede considerar el uso de la Inmunoglobulina (1 g/kg en una sola o dos dosis divididas), solos o en combinación con pequeñas dosis de prednisona para mantener el recuento de plaquetas. La inmunoglobulina anti-RhD no se recomienda como un agente de primera línea debido a riesgos de hemólisis y anemia aguda. Sin embargo, ha sido utilizado en casos refractarios durante todo el embarazo con éxito a dosis de 50-75 $\mu g/kg$. Si no responde, una segunda línea de agentes debe ser administrada aziatropina, altas dosis de metilprednisolona en combinación con aziatropina o Inmunoglobulina IgG. Los efectos sobre el neonato están referidos a la posibilidad que este nazca con trombocitopenia dado que los anticuerpos antiplaquetarios, principalmente Inmunoglobulina G que atraviesan la placenta. Esta complicación se observa entre el 8% y el 14,7% con sangrados intracraneales que van desde el 0 al 1,5% 30. La mortalidad fetal se mantiene entre el 0,6 al 2%. Diferencias entre una trombocitopenia gestacional y una Púrpura trombocitopenia idiopática. **Tabla 5.**

Tabla 5 Diferencias

DIFERENCIAS ENTRE UNA TROMBOCITOPENIA GESTACIONAL Y UNA PÚRPURA TROMBOCITOPENIA IDIOPÁTICA		
	Trombocitopenia gestacional	Púrpura trombocitopenia idiopática
Presentación durante el embarazo	Mediados del segundo trimestre y durante el tercer trimestre	En cualquier momento
Evidencia de alguna alternativa de etiología	No	No
Cuenta plaquetaria	$>50,000$	$< 100,000$
Trombocitopenia fuera del embarazo	No	Posiblemente
Trombocitopenia neonatal	No	Posiblemente
Resolución postparto	Si	Posiblemente

Terry Gernsheimer, Andra H. James, and Roberto Stasi, How I treat thrombocytopenia in pregnancy, IDivision of Hematology, University of Washington and Puget Sound Blood Center, Seattle, WA; 2Department of Obstetrics and Gynecology, University of Virginia, Charlottesville, VA; and 3Department of Haematology, St George's Hospital, London, United Kingdom

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO Y TROMBOCITOPENIA

El síndrome urémico Hemolítico es una enfermedad más heterogénea. La forma más común (90% de casos) es causada por una infección con la Shiga-toxina que produce *Escherichia coli* (en particular los tipos O157:H7 y O104: H4). El síndrome hemolítico atípico es la forma más común en el embarazo y ha sido asociado con los defectos congénitos de la vía alternativa del sistema de complemento. La insuficiencia renal es el componente principal de la enfermedad y la mayor parte de los casos ocurre varias semanas después del parto.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID) Y TROMBOCITOPENIA

Los eventos obstétricos asociados con DIC incluyen desprendimiento de placenta, embolismo de líquido amniótico y ruptura uterina donde hay activación profunda del sistema de coagulación y el consumo severo de los factores de coagulación. Sin embargo, se puede desarrollar en forma gradual en caso de retención de restos fetales y la manifestación clínica más frecuente es la trombocitopenia.

OTRAS CAUSAS DE TROMBOCITOPENIA

No se debe olvidar las trombocitopenias provocadas por infecciones virales entre las que destaca el VIH por su frecuencia de importancia, pero además cabe recordar el citomegalovirus, la hepatitis C o el virus de Epstein Barr entre otros.

Particularmente algunas bacterias también se caracterizan por producir plaquetopenia, como por ejemplo la *Leptospira*, *Borrelia*, *Coxiella burnetii* o *Brucella*.

De las vinculadas a fármacos se destaca la producida por heparina sin olvidar que otros fármacos también de amplia utilización en algunas embarazadas como la alfametildopa o el paracetamol pueden provocar trombocitopenia.

TRATAMIENTO

Las indicaciones de tratamiento se pueden resumir en presencia de síntomas hemorrágicos, cuando

las plaquetas bajen de 20 o 30'10⁹/L y cuando sea necesario elevar el nivel plaquetario para realizar intervenciones. **Tabla 6.**

Tabla 6 Niveles de seguridad

NIVELES DE SEGURIDAD PLAQUETARIOS PARA DETERMINADOS PROCEDIMIENTOS
Cirugía menor 50 ´ 10 ⁹ /L
Cirugía mayor 80 ´ 10 ⁹ /L
Parto vaginal 20 ´ 10 ⁹ /L
Cesárea 50 ´ 10 ⁹ /L
Anestesia neuroaxial 80 ´ 10 ⁹ /L

El nivel plaquetario aceptable para la operación cesárea es $\geq 50 \times 10^9/L$. En los casos que se quiera realizar analgesia epidural se deberán obtener recuentos plaquetarios mayores de 75 a 80'10⁹/L que se consideraran seguros. En general los corticoides y la Inmunoglobulina intravenosa son las terapias de primera línea en el embarazo.

El recuento de plaquetas se debe realizar en forma rutinaria en cada consulta de control prenatal, cuando se tiene un diagnóstico confiable de trombocitopenia gestacional. Y este se debe realizar de 1 a 3 meses posteriores al nacimiento para evaluar la resolución espontánea de la trombocitopenia. Si el diagnóstico es incierto o es una PTI, tenemos que revisar el conteo de plaquetas cada 2-4 semanas, dependiendo de la estabilidad del recuento de plaquetas.

Si el recuento de plaquetas se encuentran $< 80 \times 10^9/L$ después de la semana 34, se solicitan controles de manera semanal. En las mujeres con plaquetas entre 50 y 80, 000 se administra 10 mg de prednisona cada 24 hrs 10 días antes de la fecha prevista del parto.

Se puede usar dexametasona ya que incrementa más rápido las plaquetas que la betametasona. Cuando estamos ante un síndrome HELLP con plaquetas menores de 50, 000 se aconseja usar dexametasona 10 mg cada 12 horas por 2 a 4 dosis anteparto y 2 dosis mas posteriores. se recomienda uso de plasma si hay trombocitopenia, hemolisis o falla renal de 48 a 72 hrs posparto.

Tabla 7 Guía de la British Society for Haematology

LINEA DE TRATAMIENTO	TRATAMIENTO
PRIMERA LÍNEA	GAMAGLOBULINA IV/ CORTICOESTEROIDE
SEGUNDA LÍNEA	1. CORTICOESTEROIDE ORAL CON INMUNOGLOBULINA IV 2.- ESPLENECTOMIA (SEGUNDO TRIMESTRE)
CONTRAINDICACIÓN RELATIVA	INMUNOGLOBULINA ANTI-D /AZIATROPINA
NO RECOMENDADO	CICLOSPORINA /DAPSONE
CONTRAINDICADO	CICLOFOSFAMIDA/ DANAZOL

Corticoides: se usan en general para las formas severas, se usan “bolos” de metilprednisolona y en las formas más leves prednisona. Se trata de fármacos efectivos, con tasas de respuesta de 70 a 80% y de costo accesible pero tienen efectos secundarios importantes destacándose en la gestación el de poder iniciar o agravar un EHE o la aparición de una diabetes gestacional.

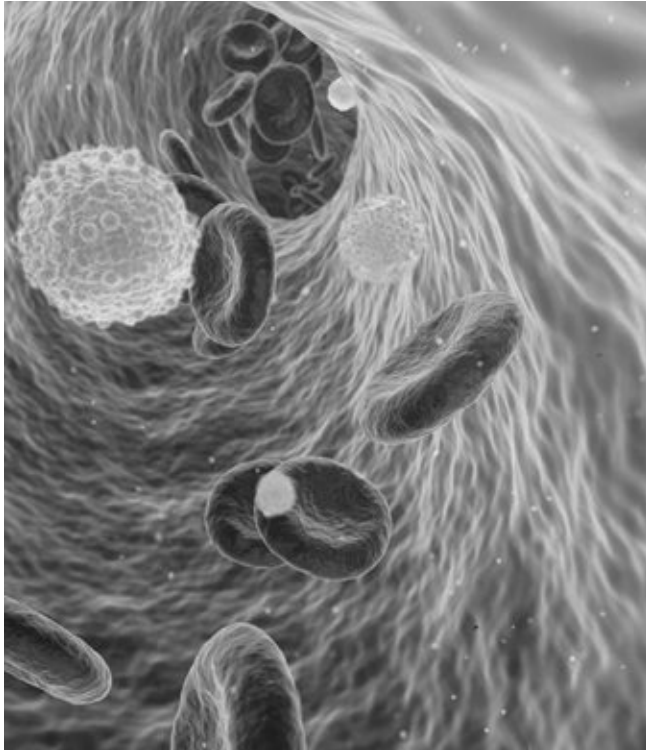
Inmunoglobulina G: si los corticoides son inefectivos o los efectos secundarios son importantes se debe considerar esta terapia. Pero la mayor indicación la tienen cuando se requiere rapidez en el ascenso plaquetario. La respuesta en general es dentro de las primeras 6 a 72 horas. Habitualmente las plaquetas vuelven a los valores iniciales a las 4 semanas. **Tabla 7.**

Transfusión de plaquetas: se trata de evitar esta medida que sólo es admisible en tratamientos de emergencia. Es un tratamiento con efecto temporario y que además provoca aloinmunización.

Esplenectomía: se plantearía excepcionalmente durante el embarazo cuando fallan los corticoides y las inmunoglobulinas.

Si es posible elegir el momento de la cirugía que puede ser laparoscópica.

Esta debiera ser en el segundo trimestre. Este periodo evita el riesgo de teratogenicidad y/o aborto del primer trimestre y el agrandamiento uterino del término que perjudica las condiciones técnicas. Se debe recordar indicar las vacunas antineumocócica y antimeningocócica las cuales no están contraindicadas en el embarazo.



ENFERMEDADES HEMOLITICAS AGUDAS

Mónica Elizabeth Linarte Basilio
Ángel Augusto Pérez Calatayud
Jesús Carlos Briones Garduño

INTRODUCCIÓN

Como se mencionó previamente es importante recordar que durante el embarazo se llevan a cabo una serie de cambios adaptativos para poder llevar a término la gestación tratando de mantener a la madre en las mejores condiciones posibles. Los niveles de hemoglobina materna disminuyen progresivamente a partir del primer trimestre (6 SDG) hasta el tercer trimestre (35 SDG) y justo una semana previa al parto incrementa nuevamente. La retención de líquidos comienza desde etapas tempranas del embarazo y en mayor proporción en relación con la producción de glóbulos rojos ocasionando una “anemia fisiológica del embarazo, en condiciones normales. Este aumento en la masa eritrocitaria favorece que a la resolución del embarazo, la mujer soporte la pérdida sanguínea manteniéndose hemodinámicamente estable.

Las anemias hemolíticas autoinmunes (AHA) son resultado de la reducción en la vida del eritrocito por mecanismos inmunológicos e incremento de la hemólisis, que en condiciones normales es de 1%. No siempre se presenta un cuadro anémico, ya que la médula ósea tiene la capacidad de aumentar la producción de eritrocitos logrando compensar la destrucción; el resultado es un estado hemolítico sin anemia. Las AHA son adquiridas, causadas por mecanismos inmunes, ya que la destrucción está mediada por una reacción antígeno-anticuerpo.

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA O ELIPTOCITOSIS

La esferocitosis hereditaria es la forma más común de anemia hemolítica hereditaria, es una patología poco frecuente, su prevalencia es de 1 en 5000. Se caracteriza por la presencia de esferocitos, anemia, hemólisis e ictericia.

Existen una serie de defectos moleculares en el citoesqueleto del eritrocito causados por deficiencias en las proteínas de membrana que ocasionan mayor fragilidad de los glóbulos rojos. La herencia es autosómica dominante con penetrancia variable. Las crisis hemolíticas pueden ser precipitadas por infección, trauma y embarazo. El diagnóstico se sospecha por antecedentes familiares y hallazgos de anemia hiperproliferativa y se confirman por prueba de fragilidad.

Las mujeres embarazadas que no han sido previamente sometidas a esplenectomía deben ser monitorizadas en crisis hemolíticas y ser tratadas con suplementos de folato. Las crisis hemolíticas deben tratarse con transfusión o esplenectomía, ésta se puede realizar para controlar la hemólisis y tratar la anemia grave. La esferocitosis hereditaria no contribuye a la morbimortalidad perinatal, en ausencia de anemia grave, generalmente los resultados perinatales son buenos en comparación con las mujeres sanas.

La eliptocitosis hereditaria (herencia autosómica dominante) es una enfermedad hemolítica más leve, es causa de anemia por defectos estructurales en la pared del eritrocito. Los signos y síntomas son similares a la esferocitosis pero menos severos, los casos de eliptocitosis hereditaria en el embarazo se tratan con terapia de apoyo, incluidos suplementos de folato y transfusiones si es necesario. Se caracterizan por la fragmentación de eritrocitos por los trombos microvasculares, resultando en anemia hemolítica.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

La anemia hemolítica autoinmune es causada por anticuerpos reactivos fríos y calientes. Los anticuerpos calientes son IgG y se dirigen contra el sistema Rh, están asociados con neoplasias hematológicas malignas, lupus eritematoso sistémico, infecciones virales e ingesta de fármacos (penicilina y metildopa).

Los anticuerpos fríos son IgM, son anti-I o anti-Ip, están asociados con infecciones por mycoplasma, mononucleosis, y neoplasias linfoproliferativas. En muchos casos no se encuentra ningún evento precipitante.

Se han reportado casos de anemia hemolítica inducida por el embarazo con remisión espontánea en el puerperio. Los hijos de madres que cursaron con anemia hemolítica autoinmune pueden cursar con hemólisis transitoria leve que dura de 1 a 2 meses. Los exámenes de laboratorio muestra una anemia macrocítica hiperproliferativa. El frotis de sangre periférica se observan microcitos, policromatofilia, poiquilocitosis y normoblastos. El diagnóstico se confirma mediante la prueba de Coombs directo positivo.

El tratamiento se dirige a detener el proceso hemolítico y a corregir la enfermedad de base, mediante transfusión sanguínea, corticoesteroides,

inmunosupresión y esplenectomía. El 80% de los pacientes con anticuerpos calientes responden a los corticoesteroides, la esplenectomía es efectiva en el 60% de los pacientes. Los pacientes que no responden a esteroides y esplenectomía pueden someterse a una inmunosupresión de prueba. El tratamiento de anticuerpos fríos depende de la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con anemia leve pueden simplemente evitar exponerse a temperaturas frías. Los corticoesteroides y la esplenectomía no son eficaces para las anemias con anticuerpos fríos. En casos de anemia grave, puede ser necesario realizar inmunosupresión o plasmaféresis.

DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA (G6PD)

Es la enzimopatía hereditaria más frecuente, su prevalencia es del 4,9%, la G6PD desempeña un papel fundamental en el equilibrio redox intracelular, especialmente en los eritrocitos; en condiciones de estrés oxidativo inducido (por ejemplo, por exposición a agentes externos como fármacos, alimentos o infecciones), los hematíes portadores de la variante enzimática y con deficiencia de la actividad enzimática, sufren daños irreversibles que condicionan su destrucción acelerada. Cuando la enzimopatía afecta a las células rojas, se le denomina eritroenzimopatía. En general, causan anemias hemolíticas no esferocíticas crónicas con distintos niveles de severidad.

El gen G6PD se encuentra en el cromosoma X31, la mayoría de los sujetos que presentan las variantes con niveles moderados de deficiencia, se encuentran asintomáticos a través de su vida e inclusive desconocen el estado de su enfermedad, personas con las variantes deficientes graves, las manifestaciones clínicas pueden dividirse en tres grandes grupos: ictericia neonatal, hemólisis aguda y anemia hemolítica crónica no esferocítica. La manifestación más común de la deficiencia de G6PD es la hemólisis aguda, la cual se produce cuando los glóbulos rojos se encuentran bajo estrés oxidativo desencadenado por habas verdes (*Vicia faba*), fármacos (antimaláricos ácido nalidixico, fenazopiridina, sulfonamidas, sulfonas, nitrofurantoina) o infecciones (hepatitis A y B, citomegalovirus, cuadros de neumonía y fiebre tifoidea). La hemólisis ocurre 24 a 48 horas después de la exposición al agente estresante y es auto-limitante,

la destrucción eritrocitaria no continúa a pesar de la persistencia de la ingesta del agente oxidante o el proceso infeccioso, probablemente por la destrucción acelerada de eritrocitos envejecidos que presentan menor resistencia al estrés oxidativo mientras que las células jóvenes y los reticulocitos tienen niveles enzimáticos suficientes para lidiar con el estrés oxidante sin sufrir hemólisis.

Las manifestaciones clínicas de la hemólisis aguda son fatiga, malestar generalizado, dolor abdominal o lumbar, ictericia, hemoglobinuria y ocasionalmente esplenomegalia. En los resultados de laboratorio se observa hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina no conjugada y lactato deshidrogenasa; la biometría hemática y el frotis sanguíneo pueden mostrar anemia normocítica normocrómica, anisocitosis, policromasia y presencia de reticulocitos, poiquilocitos y eritroblastos tardíos.

En el tratamiento de la hemólisis aguda se deben evitar los agentes estresantes, generalmente esta hemólisis es de corta duración, la suplementación con hierro y ácido fólico posterior al evento hemolítico puede considerarse dependiendo del grado de la hemólisis. La esplenectomía, aunque controversial, es realizada generalmente en los pacientes con las formas graves de la enfermedad.

Es inusual que la deficiencia de G6PD afecte al embarazo, debe evitar los precipitantes conocidos, si ocurre un episodio hemolítico durante el embarazo, el medicamento precipitante debe ser suspendido de inmediato, y tratar la infección. Se debe realizar transfusión sanguínea si es necesario. Los hijos de madres portadores tienen una mayor incidencia de la hiperbilirrubinemia, la incidencia de ictericia grave es del 11% en los recién nacidos con deficiencia de G6PD.

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (HPN)

Se trata de una enfermedad hematopoyética rara y no hereditaria, se caracteriza por hemólisis nocturna con hemoglobulinuria por la mañana. La PNH es causada por una mutación somática del gen de la clase A del fosfatidilinositol glicano en el cromosoma X. Esta mutación altera la glico fosfatidil inositol(GPI), lo que conduce a una expresión reducida o ausente de las proteínas en la superficie celular unidas a GPI, ésta cataliza el primer paso en la producción de fosfatidilinositol anclado

a proteínas reguladoras del complemento, que protegen contra la activación del complemento. Las deficiencias de estas proteínas hacen que los glóbulos rojos se vuelvan susceptibles a lisis al ser atacados por el complemento, resultando en hemólisis intravascular. La HPN incrementa el riesgo de complicaciones como la trombosis durante el embarazo y el puerperio. La mortalidad materna va del 12-21%, secundaria a tromboembolismo e infección.

La HPN tiene un inicio alarmante, con gran variabilidad de la gravedad y presentación de la enfermedad, no hay tendencia familiar, se manifiesta generalmente en la edad adulta con palidez, orina oscura periódica y fatiga. El diagnóstico se basa en la citometría de flujo que confirma la deficiencia de fosfatidil inositol anclado a proteínas de membrana en eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Exacerbaciones que se precipitan por infección, menstruación, transfusión, cirugía e ingestión de hierro.

Las complicaciones de la HPN incluyen:

- Hemólisis intravascular
- Neutropenia
- Trombocitopenia
- Infecciones
- Anemia aplásica
- Trombosis venosa
- Embolismo

La trombosis representa el 50% de las muertes fuera del embarazo, si no se trata, la media de supervivencia es de 12 años con transformación en leucemia aguda y progresión a aplasia de médula ósea, más frecuentemente a muerte por hemorragia, infección o trombosis.

La complicación más grave es el tromboembolismo, se presenta en el 12% de las pacientes, de éstos el 75% desarrolló el síndrome de Budd-Chiari o trombosis de la vena hepática, que conlleva una tasa de mortalidad del 50%. La complicación más frecuente de la HPN en el embarazo es anemia o hemólisis, ocurriendo en el 75% de los pacientes. También puede haber trombocitopenia y existe un mayor riesgo de infección causada por leucopenia, se recomienda dar trombo profilaxis durante el embarazo, aunque a pesar de esto existe un riesgo alto de presentar tromboembolia.

El tratamiento definitivo es el trasplante de médula ósea, sin embargo se encuentra contraindicado durante el embarazo, por ello en el embarazo la terapia es a base de suplementos de hierro, transfusión sanguínea y corticoesteroides.

des. Se debe tener precaución al iniciar con los suplementos de hierro ya que puede conducir a eritropoyesis y precipitar lisis del complemento. Si hay hemólisis posterior a la toma hierro, se debe suprimir la eritropoyesis transfundiendo sangre o administrando corticoesteroides.

El uso de corticoesteroides también es controvertido debido a que en algunos pacientes pueden detener rápidamente la hemólisis inhibiendo componentes de la vía del complemento, pero también al suprimir la inflamación pueden estimular el complemento.

Las mujeres con HPN deben ser monitorizadas en especial respecto a la anemia y la detección temprana de alguna infección además de iniciarles trombotilaxis y aquellas con antecedentes de algún evento trombótico deben ser tratadas con anticoagulación terapéutica. Se ha utilizado eculizumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la proteína C5 del complemento, previniendo su escisión, y bloqueando así la formación de los componentes terminales de la vía del complemento mientras se mantienen los componentes proximales intactos. Reduciendo la hemólisis y estabilizando los niveles de hemoglobina, reduciendo así los requerimientos de transfusión. Sin embargo, aun existe controversia respecto a su uso.

Existen varias fisiopatologías que conducen a la hemólisis microangiopática, que van desde disminución de la degradación del factor de von Willebrand como se observa en la Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) al daño endotelial por *Escherichia coli* productor de toxina shiga o disregulación del complemento visto en la Toxina Shiga relacionada con Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) y PTT mediada por el complemento (también llamado Síndrome Urémico Hemolítico Atípico). Distinguir entre estos trastornos es importante, ya que muchas TMA son potencialmente mortales, los tratamientos son diferentes y la selección de la terapia adecuada puede mejorar el pronóstico del paciente.

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS: (MAT)

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo de trastornos caracterizados por trombosis de la microvasculatura asociados a disfunción or-

gánica, abarcan etiologías congénitas, adquiridas e infecciosas. Lo característico de éstos trastornos es la fragmentación de eritrocitos por trombos microvasculares, resultando en Anemia Hemolítica Microangiopática No Inmune (AHMA).

Debido a que la fisiopatología de éstos trastornos ha sido mejor comprendida, se han clasificado en síndromes primarios de MAT hereditarias y adquiridas, **Tabla 1**. La característica y la mejor estudiada de las MAT es la Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT), también llamada MAT mediada por deficiencia de ADAMTS, ésta se asocia con las formas ultra-grandes de multímeros de Factor de Von Willebrand (FVW), que causan trombos plaquetarios intravasculares y oclusión vascular.

La PTT es una emergencia médica, si no se trata rápidamente tiene una mortalidad muy elevada (90%). La MAT hereditaria mediada por complemento MAT-CM, también llamada síndrome hemolítico urémico (SHU) atípico es causado por una activación o regulación anómala de una vía alterna del complemento. La MAT adquirida, el síndrome hemolítico urémico asociado a la toxina shiga (Stx-SHU), se debe a entero-hemorrágica por cepas de *Escherichia coli* que producen toxina shiga, ocasionando daño endotelial y glomerular.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

La mayoría de las MAT tienen síntomas que incluyen hemólisis microangiopática, con trombocitopenia y signos de daño orgánico, con fiebre, alteraciones en el estado mental y disfunción renal, pero pueden tener presentaciones atípicas con daño cardíaco.

La PTT clásicamente se ha descrito como una pentada de síntomas (trombocitopenia, hemólisis microangiopática, fiebre, cambios en el estado mental y daño renal), sin embargo, la presentación es variable y los criterios se han racionalizado a anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia.

La MAT mediada por complemento y la mediada por toxina shiga (también llamados síndromes hemolíticos urémicos SHUs), tienden a una disfunción renal prominente.

Tabla I. Síndromes primarios de Microangiopatía trombótica.

Trastorno	Causa
HEREDITARIAS	
MAT mediada por deficiencia de ADAMTS 13 (llamada Púrpura Trombocitopénica trombótica PTT)	Mutación en ADAMTS 13 que conducen a persistencia de ultra-alta multímeros de Von Willebrand (MFW)
MAT mediada por complemento (llamado Síndrome hemolítico urémico atípico; SHU atípico)	Mutaciones en los genes reguladores del complemento dando lugar a la activación de la vía alterna del complemento
MAT mediada por metabolismo	Mutaciones en MMACHC
MAT mediada por coagulación	Mutaciones en DGKE, PLG, THBD
ADQUIRIDAS	
MAT mediada por deficiencia de ADAMTS 13 (llamada Púrpura Trombocitopénica trombótica PTT)	Anticuerpos contra ADAMTS 13
PTT mediada por toxina shiga (Stx-SHU, Síndrome hemolítico urémico atípico)	Infección gastrointestinal con <i>Echerichia coli</i> O157:H7 productor de toxina Shiga con daño endotelial
MAT mediada por drogas (inmune)	Quinina
MAT mediada por drogas (tóxica)	Múltiple
MAT mediada por complemento	Anticuerpos contra factor H del complemento

El diagnóstico diferencial de las MAT incluye otros trastornos trombóticos con trombocitopenia, tales como; coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) y la trombocitopenia inducida por heparina.

El factor de von Willebrand es una gran proteína multimérica producida por células endoteliales, está implicada en la adhesión de las plaquetas a los sitios de lesión vascular. La fisiopatología general de las TMA implica una unión anormal de FVW a plaquetas en la microvasculatura, ya sea por daño endotelial con la liberación de moléculas ultra-grandes FVW de gran peso molecular o persistencia moléculas anormalmente grandes.

El FVW normalmente existe en plasma en un rango de diferentes tamaños moleculares, pero se libera inicialmente de células endoteliales y se unen a la membrana celular luminal como FVW anormalmente grande (FVWAG) a través de la unión a la proteína transmembrana P - selectina.

La región en el dominio A2 del FVW es responsable de la unión a plaquetas GP Ib /IX / V, y los multímeros FVW más grandes se unen más ávidamente a las plaquetas debido a la presencia de múltiples sitios de unión. FVW unido es procesado rápidamente en fragmentos más pequeños liberados en el plasma debido a la escisión de Tyr842-843Met por el ADAMTS 13 (una desintegrina y metaloproteasa con thrombospondin tipo 1, miembro 13). En individuos con una deficiencia de ADAMTS 13, el FVWAG permanece unido a la célula endotelial, dando lugar a la adhesión plaquetaria,

agregación y trombosis. Se cree que estos agregados largos de FVW / plaquetas se pueden separar y embolizar, facilitando además la trombosis microvascular.

Púrpura trombocitoénica Trombótica hereditaria y adquirida (Microangiopatías Trombóticas mediadas por deficiencia de ADAMTS 13).

La Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) es la MAT clásica, fue descrita por Elie Moschowitz en 1924, se cree que fue secundaria a una deficiencia o una respuesta autoinmune contra la metaloproteína FVW-cleaving, ADAMTS 13, con la formación de trombos en vasos pequeños y disminución de la circulación de plaquetas.

Los pacientes presentarán síntomas clínicos característicos como fiebre, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática acompañada de falla multiorgánica a menudo se manifiestan como insuficiencia renal y alteraciones en el estado mental. Sin embargo, la anemia hemolítica microangiopática no inmune (AHMN) y la trombocitopenia son suficientes para sospechar PTT. La fragmentación de eritrocitos probablemente ocurre porque son fragmentados por la turbulencia de fluidos en áreas de agregación plaquetaria.

Se han descrito dos tipos de PTT: adquiridos y hereditarios, la forma más común de PTT es un trastorno adquirido que se presenta en la edad adulta asociada a autoanticuerpos dirigidos contra ADAMTS 13, los anticuerpos que se han identificado son típicamente dirigidos contra la cisteína en el dominio espaciador de ADAMTS 13. Otras formas adquiridas de MAT que se asemejan

a TTP se han descrito en asociación con el embarazo, neoplasias y trasplante de órganos.

La deficiencia hereditaria de ADAMTS 13, conocida como Síndrome de Upshaw-Shulman a menudo se presenta en la infancia y puede cursar con PTT recurrente crónica. Más de 70 mutaciones genéticas del ADAMTS 13, gen en el cromosoma 9q34 han sido identificados. El inicio sintomático en aproximadamente la mitad de los pacientes con PTT hereditaria es a partir de los 5 años, con el resto se presenta más tarde generalmente después de la edad de 20 años. En los pacientes con PTT se debe realizar un hemograma completo (complete Blood Count, CBC), el cual reflejará una anemia normocítica con trombocitopenia severa, la cuenta plaquetaria frecuentemente será menor a $20 \times 10^3/\text{mL}$. El recuento de reticulocitos, el ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW) y el volumen medio plaquetario (VMP) se encontrarán incrementados, lo que indica un aumento de la rotación de eritrocitos y plaquetas. La evaluación morfológica de sangre periférica revela eritrocitos policromáticos y anisocitosis con abundantes esquistocitos. En guías recientes para la evaluación y cuantificación de esquistocitos se incluyen características morfológicas específicas (células en casco pequeñas, triangulares e irregulares o células en forma de media luna, con proyecciones puntiagudas y palidez central), además de dar recomendaciones para llevar a cabo la evaluación automatizada del conteo celular. Generalmente no es necesario realizar biopsia de médula ósea para establecer el diagnóstico de PTT, sin embargo, puede ser útil para excluir otras causas de trombocitopenia. La morfología de la médula ósea es típicamente inespecífica y muestra normalmente un incremento en el número de megacariocitos. En los pequeños vasos puede o no haber presencia de trombos plaquetarios. La autopsia refleja la fisiopatología de la enfermedad, con trombos que obstruyen la microvasculatura cerebral, del corazón, páncreas, bazo, glándula suprarrenal y riñón, rara vez hígado y pulmón, a diferencia de la CID.

Éstos trombos con ricos en FVW, si son estudiados por inmunohistoquímica, en contraste con la plaquetas-fibrina. trombina en CID.

Actualmente existen varios ensayos diferentes para el clivaje de metaloproteinasas de FVW, incluyendo ensayos de actividad de ADAMTS 13, antígeno, neutralización o auto-anticuerpos no neutralizantes, y caracterización genética de las mutaciones del gen ADAMTS 13.

Los estudios funcionales se basan en la degradación del FVW o péptidos derivados de FVW y detección de los productos de escisión. El estudio inicial basado en la degradación intacta del VFW midió la actividad enzimática siguiendo una disminución progresiva del tamaño del multímero del FVW, por Western blot, tarda 2 días para realizarse y no está disponible en la mayoría de los laboratorios. Niveles de ADAMTS 13 $<10\%$ son altamente indicativos de PTT, muestras con niveles altos de plasmina, como en la CID, pueden dar niveles bajos de ADAMTS 13, pero no generalmente $<10\%$, niveles altos de bilirrubina ($> 50 \mu\text{mol} / \text{L}$) o hemólisis (Hb plasmática $> 0,05 \mu\text{g} / \text{L}$) también pueden interferir con los resultados. Los inmunoensayos para la medición cuantitativa de antígeno vs ADAMTS 13, pueden ser normales en pacientes con PTT debido a los auto-anticuerpos neutralizantes, cuando se forman los complejos inmunes, alternativamente, los niveles de antígeno pueden disminuir si no se neutralizan los auto-anticuerpos.

Las estrategias diagnósticas para PTT inician con los hallazgos de trombocitopenia, anemia y esquistocitos en frotis de sangre periférica, PT (tiempo de protrombina) y TTPA (Parcial Tiempo de Tromboplastina normales). El hallazgo de una disminución de ADAMTS 13 funcional ($<10\%$) debe ser seguido por un ensayo de inhibidor de Bethesda para detectar anticuerpos neutralizante. Si no se detectan anticuerpos neutralizantes, se puede realizar inmunoensayo de anticuerpos para detectar reacciones no neutralizantes de anticuerpos.

Se deben realizar estudios complementarios para determinar las características de la anemia hemolítica (disminución de haptoglobina, aumento de la lactato deshidrogenasa, con coombs negativo) y características de la falla renal (creatinina elevada con proteinuria y hematuria) o disfunción cardíaca (troponina T elevada). La actividad plasmática ADAMTS 13 en personas sanas varía típicamente de 50% a 180%. Los pacientes con PTT aguda suelen tener actividad inferior al 10% y con frecuencia $<5\%$. También puede observarse una actividad ADAMTS 13 variablemente disminuida en pacientes con enfermedad hepática, neoplasias con metástasis, trastornos inflamatorios y durante el embarazo.

Los bebés también pueden tener una actividad menor que los adultos. Estudios para FVW como antígeno vs FVW, cofactor de ristocetina y factor VIII, son generalmente normales, sin embargo, el análisis de multímeros de FVW puede

mostrar un aumento de multímeros ultra largos de FVW, durante la presentación de la enfermedad aguda.

La púrpura trombocitopénica trombótica puede diagnosticarse definitivamente basándose en las características clínicas y en la disminución de la actividad de ADAMTS 13, sin embargo, los estudios de laboratorio no se encuentran ampliamente disponibles. Además, muchos pacientes con síntomas clínicos de PTT sólo han disminuido modestamente sus niveles de ADAMTS 13, mientras que otros con marcada disminución de los niveles de ADAMTS 13 pueden no tener síntomas clínicos de PTT.

La púrpura trombocitopénica trombótica y la CID son microangiopatías trombóticas con esquistocitos en el frotis, sin embargo, éstos pueden distinguirse por las anomalías en la coagulación, como se observa en la CID, como PT elevado, TTPA elevado, disminución del fibrinógeno y elevación del dímero D. La MAT mediada por toxina shiga (Stx-SUH) se puede identificar por serología para E. coli 0157: H7, con ausencia de anomalías en ADAMTS 13, y la disfunción renal es más severa. Los pacientes con PTT carecen de anemia hemolítica y falla multiorgánica, no tiene esquistocitos en el frotis PTT de la púrpura postransfusión debido a la falta de asociación con transfusiones o plaquetas con genotipo HPA-1a /1b. La PTT inducida por fármacos puede ser difícil en los pacientes con polifarmacia pero estos trastornos suelen carecer de microangiopatía trombótica o falla multiorgánica.

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) se caracteriza por ocasionar trombocitopenia que se complica con trombosis, esta TIH se caracteriza por el antecedente de exposición a heparina de 5 a 14 días previos, además se caracteriza por trombosis de vasos de gran calibre y la presencia de anticuerpos anti-factor plaquetario-4. La hemoglobinuria paroxística nocturna puede presentarse ocasionalmente con trombocitopenia y microangiopatía hemolítica, sin embargo, se distingue por falta de insuficiencia renal y un análisis de citometría de flujo demuestra disminución en la expresión de glicofosfatidilinositol y proteínas tales como CD55 Y CD59 en glóbulos rojos o neutrófilos.

La PTT debe distinguirse de causas sistémicas de la microangiopatía trombótica que pueden presentar trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, como los trastornos hipertensivos del embarazo, la hipertensión ma-

ligna, los trastornos reumatológicos, infecciones y algunas neoplasias malignas.

La PTT no tratada se asocia con una alta mortalidad debido al fracaso multiorgánico, se debe iniciar de forma temprana terapia con el intercambio plasmático diariamente.

El uso de plasma fresco congelado es crucial, y la mayoría de los pacientes actualmente sobreviven al episodio inicial, sin embargo, puede haber recaída de PTT en el 30% al 60% de los pacientes, siendo más frecuentemente en el primer mes.

Las nuevas terapias basadas en la infusión de ADAMTS 13 o rituximab para suprimir la respuesta inmune y recientemente, caplacizumab, un anti-FVW de una sola variable de dominio de inmunoglobulina que inhibe la interacción entre los multímeros ultrarrápidos de VWF y plaquetas, ha demostrado eficacia en la resolución del PTT adquirida aguda, pero a expensas del incremento en el riesgo de sangrado.

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA MEDIADA POR FÁRMACOS

La MAT mediada por fármacos con lesión renal aguda se ha asociado con una reacción inmune a la quinina.

Los anticuerpos vs quinina se han descrito por interactuar con múltiples tipos de células, incluyendo la activación de las células endoteliales.

Los hallazgos de laboratorio pueden incluir demostración de anticuerpos vs quinina, el tratamiento es básicamente la suspensión del fármaco. Muchos fármacos se han asociado con una incidencia de MAT con causa directa en relación al tiempo y dependiendo de la toxicidad de la dosis, los medicamentos implicados incluyen inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), crecimiento vascular (VEGF), y las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel).

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS MEDIADAS POR METABOLISMO

Una causa poco frecuente de MAT es la enfermedad de cobalamina C, la cual es una enfermedad hereditaria con defecto del metabolismo de la vitamina

B12, esto se ha denominado metabolismo mediado MAT (MM-MAT) y se observa típicamente en los lactantes asociados con una mutación de aciduria metilmalónica y homocistinuria Tipo C (MMACHC). La relación fisiopatológica entre la mutación y MAT no está completamente establecida, pero la generación de oxígeno activado y disfunción endotelial están implicados. El tratamiento terapia con vitamina B12.

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS MEDIADAS POR COAGULACIÓN

Una vez considerado en el espectro del SHU atípico, incluyen mutaciones de trombomodulina, plasminógeno y diacilglicerol quinasa (DGKE), la fisiopatología de la MAT mediada por coagulación no se ha establecido, pero las mutaciones DGKE pueden conducir a la activación de la proteína quinasa C y la regulación positiva de factores protrombóticos, como FVW1.



CIRUGÍA DE CONTROL DE DAÑOS EN OBSTETRICIA

Jesús Carlos Briones Garduño

INTRODUCCIÓN

La hemorragia obstétrica grave es un evento catastrófico, que representa la principal causa de morbimortalidad materna en el mundo.

Existe una aproximación organizada del manejo el cual tiene una muy buena probabilidad de éxito para su control, pero cuando existe un fallo en las medidas terapéuticas tanto médicas como quirúrgicas planteadas inicialmente, el obstetra entra en la disyuntiva de intentar una corrección primaria completa de la hemorragia o realizar maniobras temporales que permitan solucionar los problemas más graves relacionados con la coagulopatía y diferir una segunda intervención para tratamiento definitivo. Esta última estrategia es la base de la cirugía de control de daños (Cirugía de Control de Daños), práctica nacida en el campo de la cirugía general, en pacientes severamente politraumatizados que requerían control de hemorragias severas. La Cirugía de Control de Daños ha tomado auge en los últimos 20 años, debido al mejor entendimiento de la fisiopatología de la falla multiorgánica y la coagulopatía del trauma.

Hoy en día es el término utilizado para describir cirugías de salvamento por etapas utilizadas durante un período de inestabilidad con aplicabilidad a procedimientos traumáticos y no traumáticos en cirugía general, ortopedia y ginecología y obstetricia. En términos generales, la Cirugía de Control de Daños puede diferenciar varias etapas: la laparotomía inicial, la fase de reanimación, la cirugía definitiva y el cierre de la cavidad. Algunas de las indicaciones son exanguinación, inestabilidad hemodinámica, imposibilidad de controlar el sangrado con hemostasia directa e imposibilidad del cierre abdominal por los métodos formales. Las condiciones fisiológicas de las pacientes a las cuales se le oferta esta opción de manejo y la descripción de la técnica serán descritas en el presente apartado.

FISIOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN ORGÁNICA EN HEMORRAGIA MAYOR

Gran parte de las muertes asociadas a hemorragia, están relacionadas con las complicaciones metabólicas que se asocian al estado de hipoperfusión

y que pueden desencadenar un estado de coagulopatía irreversible, prolongación de la hemorragia y muerte. La filosofía de la Cirugía de Control de Daños es intentar restaurar la fisiología de la disfunción orgánica y evitar la triada de la muerte (Hipotermia, Acidosis, y Coagulopatía), tratando de no prolongar estos cambios metabólicos en un intento heróico de realizar un control completo de la hemorragia.

HIPOTERMIA

Es uno de los factores que más rápido pueden aparecer en un paciente con sangrado masivo, debido a la disminución de generación celular por la hipoperfusión tisular severa, que sumado a las inadecuadas medidas de control de pérdida de calor intraoperatorio como salas de cirugías frías, no disposición de mantas térmicas, reanimación volumétrica con cristaloideos fríos y tal vez una de las más importantes, la exposición de cavidad abdominal abierta durante periodos quirúrgicos prolongados.

Es claro que temperaturas menores de 36 grados celsius por tiempos mayores de 4 horas se asocian de manera estadísticamente significativas a un aumento en la mortalidad en choque hipovolémico, con tasas descritas hasta del 100 % de mortalidad cuando se alcanzan valores menores de 32 grados.

La hipotermia genera disfunción del sistema de coagulación debido a inactivación de enzimas, temperatura dependientes, con alteración de la adhesión plaquetaria, anomalías endoteliales y del funcionamiento del sistema fibrinolítico. Adicionalmente, genera disminución del umbral para arritmias cardíacas, disminución de gasto cardíaco y alteración de la curva de liberación de oxígeno por parte de la hemoglobina, lo que va a aumentar la deuda de oxígeno de manera global.

ACIDOSIS METABÓLICA

La hipoperfusión prolongada va a generar que el metabolismo celular entre en estado de anaerobiosis, con la consecuente liberación de radicales libres, funcionamiento anormal de respiración mitocondrial y producción de ácido láctico, esta acidificación del medio va a generar a su vez, disfunción de enzimas directamente relacionadas con sistema de coagulación e inactivación de factores de coagulación.

COAGULOPATÍA

En la coagulopatía por trauma y hemorragia obstétrica severas existe un desbalance entre el sistema hemostático y fibrinolítico del paciente, mediado principalmente por liberación importante de Factor Tisular (FT), lo que va a estimular inicialmente un estado protrombótico y de consumo elevado de factores de coagulación. Este consumo aumentado más el funcionamiento enzimático anormal e inactivación generado por acidosis e hipotermia genera un pobre control de la hemorragia que se exacerba por la hemodilución de factores de coagulación dada por la reanimación con cristaloideos demasiado agresiva a la que pueden estar sometidos estos pacientes. Todo lo anterior cierra el círculo, que perpetúa el sangrado, la perfusión tisular, la acidosis metabólica y la hipotermia.

Es importante mencionar que la gran mayoría de pruebas de coagulación (PT, PTT, INR), subestiman la coagulopatía en los estadios tempranos debido a que estas pruebas no están diseñadas para pacientes en estado crítico, por lo cual el juicio clínico y análisis de factores de riesgo de manera intraoperatoria es determinante en estos casos.

DECISIÓN DE LA CIRUGÍA DE CONTROL DE DAÑOS PUNTO CRÍTICO

La decisión de realizar un abordaje quirúrgico de control de daños debe ser tomada de manera temprana, debido a que el tiempo es un factor que juega en contra de la supervivencia, Se han planteado varios indicadores tanto fisiológicos como metabólicos para identificar pacientes que se benefician de este tipo de cirugía, reportados que en conjunto con el juicio clínico pueden determinar cambios en la probabilidad de muerte. **Tabla 1** y **Tabla 2.**

TÉCNICA DE LA CIRUGÍA DE CONTROL DE DAÑOS

Posterior a la identificación de los pacientes, se han descrito varios pasos durante el abordaje de la cirugía de control de daños:

1. Laparotomía inicial: Control rápido de sangrado y/o contaminación

2. Reanimación en Cuidado intensivo o Unidad de Alta dependencia
3. Corrección de Acidosis metabólica/mixta – Hipotermia– Coagulopatía
4. Cirugía definitiva
5. Cierre definitivo

Tabla 1. Criterios de Selección – Cirugía control de Daños – previo a entrada a quirófano

Presión sistólica menor de 70 mm Hg
Temperatura corporal menor de 34 °C
Ph inferior a 7,1

Tabla 2. Criterios de Selección- Cirugía de control de daños Intraoperatorio.

Acidosis metabólica menor a 7,3
Hipotermia persistente menor a 34 °C
Tiempo quirúrgico mayor a 90 minutos
Trasfusión masiva – 6 Unidades de Glóbulos rojos (en las primeras 4 horas)
Coagulopatía evidente – No origen mecánico

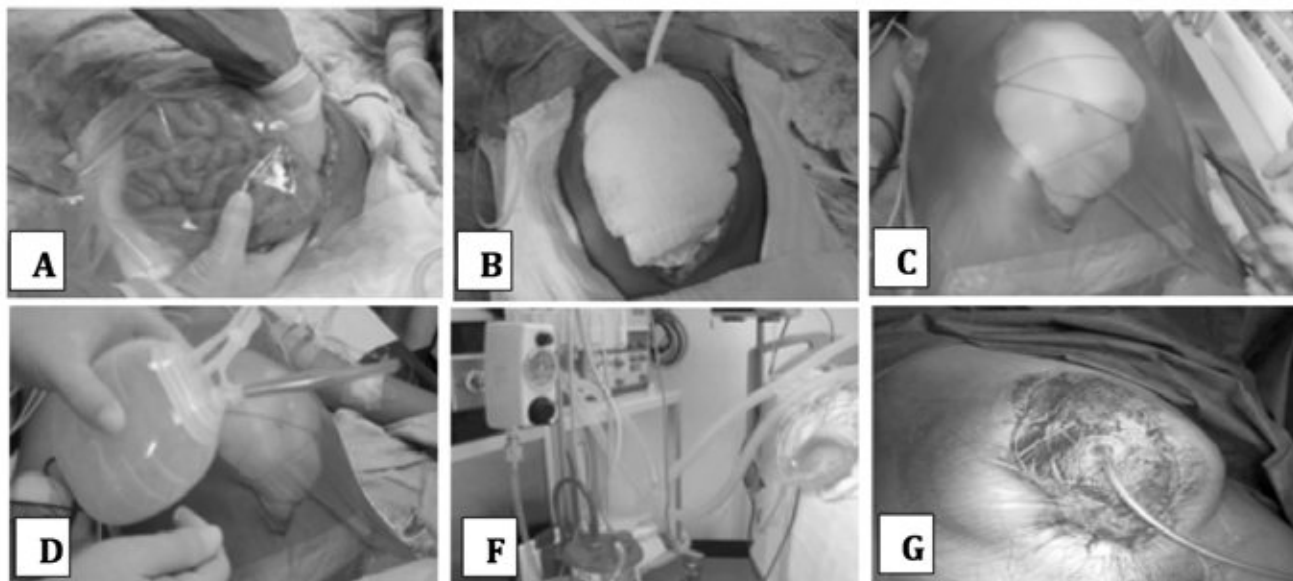
1. LAPAROTOMÍA INICIAL

Este tiempo quirúrgico es el inicial y en el campo obstétrico puede tener varios escenarios. Puede ser el tiempo donde se desencadenó la hemorragia (por ejemplo la cesárea con hemorragia severa) o es el punto intermedio de control de sangrado posterior a Cirugía de B-Lynch o histerectomía postparto donde persiste el sangrado. Debido a esta variación se recomienda que el obstetra esté en constante comunicación con el equipo quirúrgico que lo acompaña, principalmente con el anestesiólogo para realizar una evaluación permanente del estado de la paciente y determinar si es candidata a Cirugía de Control de Daños de acuerdo a las condición clínica, reporte constante de gases arteriales, temperatura, tiempo quirúrgico y número de unidades sanguíneas transfundidas.

El objetivo de este primer abordaje es un control rápido del sangrado de origen mecánico; cuando el obstetra se encuentra en este momento del manejo, generalmente ya se ha realizado una histerectomía abdominal que se recomienda en la medida de lo posible sea completa (total), debido a que la circulación arterial del cérvix es de flujo elevado y esto podría ocasionar que el sangrado

persista. El tejido remanente de una histerectomía subtotal puede re sangrar mecánicamente al momento de mejorar las condiciones de perfusión y tensión arterial de una paciente crítica por choque hipovolémico. Como se mencionó, el tiempo quirúrgico es un factor determinante en la supervivencia, por lo que se recomienda que este sea menor a 90 minutos. El método de control de hemorragia a nivel de cavidad pélvica con el que se cuenta mayor experiencia es el empaquetamiento pélvico, que se puede realizar con compresas separadas o compresa única larga. Basados en nuestra experiencia reportada en dos series de casos con 28 y 108 pacientes en condiciones críticas por hemorragia obstétrica, recomendamos que este empaquetamiento pélvico se realice con 7-10 compresas. En la serie de casos donde se utilizó la misma técnica quirúrgica, el promedio de compresas aplicadas fue de 14, con un rango de 8 a 16. El 73% de las pacientes fueron intervenidas con Cirugía de Control de Daños en la primera hora del diagnóstico de la hemorragia másiva y 88% tenían histerectomía abdominal total al momento de Cirugía de Control de Daños. En la técnica de Cirugía de Control de Daños, estas compresas puestas a presión sobre el lecho sangrante, deben ser complementadas con un método de cierre temporal de pared abdominal que puede ser con sistemás con presión negativa tipo Vacum-Pack o cierres parciales con bolsa de Vialflex. La técnica de abdomen abierto con presión negativa más ampliamente utilizada es la descrita por Barker. Posterior a realizar el empaquetamiento pélvico se protegen las asas intestinales con una cubierta de polietileno fenestrada, y sobre esa cubierta se extiende una capa de compresas a nivel línea media y se ubican dos drenes de silicona los cuales se extraen a piel por orificios adicionales a la incisión inicial. Sobre los drenes se coloca una nueva capa de compresas y se sella con una cubierta de poliéster adherente. Cuando se ha terminado de construir el Vaccum-Pack se conectan los drenes a la fuente de presión negativa con reservorio a 100–125 mmHg; si se dispone de sistemás comercial de VAC®, se debe realizar el recubrimiento intestinal con poliuretano y sobre éste se coloca la espuma flexible de poliuretano que viene con este sistema. No es necesario realizar salidas adicionales de drenaje, se procede a recubrir la espuma con el poliéster adherente y se realiza un orificio sobre el recubrimiento plástico donde se conectará el sistema de drenaje comercial de presión negativa (**Figura 1**).

Figura 1. Cirujía de control de daños



A: Colocación de cubierta de polietileno fenestrada, B: Colocación de dos drenes de silicona
 C: Cierre temporal de cavidad con una cubierta de poliéster adherente. D, E: Conexión del sistema Vaccum Pack a fuente de presión negativa. F: Conexión del sistema Vaccum Pack a fuente de presión negativa. G: Sistema de Vaccum – Pack comercial

La Cirugía de Control de Daños puede realizarse a nivel vaginal en casos de desgarros vaginales asociados y combinarse con otras técnicas quirúrgicas para el control del sangrado.

En nuestra serie 8% de las pacientes requirieron empaquetamiento vaginal y 3.7% ligaduras vasculares asociadas.

2. REANIMACIÓN – CUIDADO INTENSIVO, UNIDAD DE ALTA DEPENDENCIA

Durante esta etapa, la paciente se debe trasladar a la Unidad de Cuidado Intensivo donde se deben intentar corregir las variables metabólicas antes mencionadas: control rápido de hipotermia con calentamiento rápido con mantas térmicas y uso de líquidos calientes; corrección de los trastornos coaguladores mediante reposición de factores de coagulación, fibrinógeno, plaquetas y calcio con control de los niveles y corrección de la acidosis optimizando el manejo de líquidos, electrolitos y de manera global, la perfusión tisular. Este tipo de pacientes requiere una enorme inversión de recursos hospitalarios como se demuestra en la serie de 108 casos: 100% requirieron protocolos de transfusión masiva con un promedio de 5 unidades de glóbulos rojos, 6 unidades de plasma, 4,5 unidades de plaquetas y 10 unidades de crioprecipitado. 14% recibieron manejo con ácido tranexámico, 8%

factores específicos de coagulación, 5% trombina tóxica, 34% vasoactivos y 1.8% terapia de reemplazo renal.

El obstetra debe mantener vigilancia clínica, en conjunto con el intensivista, debido a que pueden aparecer complicaciones como el síndrome de compartimento abdominal y el sangrado persistente de cavidad abdominal.

3. CIRUGÍA DEFINITIVA

Posterior a la estabilización de las variables fisiológicas de la paciente, se considera que es seguro llevarla a revisión de cavidad, idealmente esto se consigue aproximadamente a las 48-72 horas de la primera cirugía. El plan y el equipo quirúrgico se debe organizar dependiendo de los hallazgos de la primera intervención, ya que durante este tiempo se deben corregir problemás que se solucionaron de manera parcial, como el caso de ligadura de uréteres, lesión vesical o perforación intestinal. Dependiendo de los hallazgos intraoperatorios, ésta puede ser la cirugía final o definir el requerimiento de otras intervenciones para controlar los daños (lavados de cavidad abdominopélvica por peritonitis, sangrado aún persistente posterior a retiro de compresas); de requerir nuevas intervenciones se recomienda continuar con técnicas de cierre temporal de cavidad abdominal.

En nuestra mayor serie de casos, el tiempo promedio de re intervención fue de 48 horas, con un rango de 42 a 72 horas y en el 65% de las pacientes se logro un control total del sangrado en la primera Cirugía de Control de Daños.

4. CIERRE DEFINITIVO

La última etapa, el cierre definitivo de la pared abdominal se realiza, cuando ya se han completado las cirugías previas y se han reparado todos los daños adicionales; este paso puede realizarse en la segunda intervención, si se han completado los objetivos del control de la hemorragia.

Es importante tener en cuenta que el número de reintervenciones va a estar directamente relacionado con un mayor porcentaje de complicaciones de tipo infeccioso y con problemas de dehiscencia y cierre de pared abdominal, por lo que se sugiere solicitar interconsultas con el equipo de cirugía general para el adecuado manejo de la fascia, ya que la gran mayoría de complicaciones de cierre suceden a este nivel.

COMPLICACIONES DERIVADAS DE CIRUGÍA DE CONTROL DE DAÑOS

La mayoría de complicaciones derivadas de este manejo se presentan dependiendo del tiempo de cierre de la fascia, las más frecuentes incluyen infecciones y colecciones intraabdominales, por lo cual se recomienda iniciar tempranamente regímenes de tratamiento antibiótico de amplio espectro, principalmente dirigidos a la flora polibacteriana y de ubicación en el tracto ginecológico. Existen complicaciones derivadas de los órganos lesionados durante la laparotomía inicial (urinomías, perforaciones intestinales,

fístulas) los cuales requieren abordaje multidisciplinario.

Las principales complicaciones descritas en nuestras pacientes incluyeron infección de la herida quirúrgica en el 28% de los casos, presencia de colecciones intraabdominales en el 20% y evisceración en el 10% de las pacientes.

IMPACTO EN MORTALIDAD MATERNA POR HEMORRAGIA OBSTÉTRICA MAYOR

La Cirugía de Control de Daños ha revolucionado el manejo del trauma grave y ha demostrado ser aplicable al contexto de la hemorragia obstétrica, con resultados exitosos en el control de la hemorragia obstétrica refractaria y disminución de la mortalidad en pacientes en condiciones severamente críticas, en las cuales la aplicación de medidas convencionales tenían una alta probabilidad de falla.

En el trabajo publicado que hasta el momento es el registro más grande de casos de Cirugía de Control de Daños en obstetricia, se logró un adecuado control de la hemostasia en el 60% de los casos en la primera intervención quirúrgica con un posterior control de la hemorragia en el 98% de los casos, y tal vez el hallazgo más importante es que existió una reducción de la mortalidad esperada para esta población críticamente comprometida (APACHE II promedio de 14) de un 40 % a un 6,8 % con este tipo de abordaje multidisciplinario, por lo tanto consideramos que esta estrategia debe ser tenida en cuenta en los algoritmos de manejo de la hemorragia obstétrica mayor en los que hasta la fecha no se contempla.

Así mismo, los ginecoobstetras deben conocer de manera profunda este abordaje, las características de su aplicación y tener un entrenamiento adecuado.



HEMORRAGIA CRÍTICA OBSTÉTRICA, FISIOPATOLOGÍA Y CONCEPTOS

INTRODUCCIÓN

En México, en el año 2010, la hemorragia obstétrica ocupó el segundo lugar (19.6% con una tasa de 51.5 x 100 mil nacidos vivos) como causa directa de muerte materna. A diferencia de la muerte materna, no hay una definición que describa con exactitud la hemorragia obstétrica, tradicionalmente se refiere a una pérdida estimada de sangre de 500 ml después de un parto vaginal y de 1,000 ml después de una cesárea, pero también se ha utilizado arbitrariamente para definir la hemorragia postparto en el segundo o tercer trimestre; sin embargo, la pérdida de sangre o hemorragia con frecuencia es subestimada, por ejemplo en la hemorragia inesperada (sin factores de riesgo identificados), la competencia clínico-quirúrgica de los médicos en el manejo de esta entidad es prioritario, sobre todo porque el tiempo para actuar es muy corto y el médico tratante debe tener las destrezas y habilidades para controlar la hemorragia (criterio quirúrgico, experiencia en cirugías como la histerectomía, desvascularización uterina, sutura de compresión uterina, ligadura de arterias hipogástricas, etc). Los signos de compromiso de la oxigenación sistémica incluyen: hipotensión arterial sistólica y taquicardia durante el sangrado activo, con extracción de oxígeno inferior a 50%, la presencia de un electrocardiograma con depresión del ST >0.1 mV de aparición reciente, elevación del ST >0.2 mV de aparición reciente, evidencia ecocardiográfica de trastornos de la motilidad miocárdica, la isquemia cerebral no valorable bajo efecto anestésico, diversos grados de deterioro del estado de conciencia e hipoperfusión renal (oliguria). El choque hemorrágico es un síndrome secundario a la pérdida aguda del volumen circulante, con incapacidad cardiorrespiratoria y baja disponibilidad de oxígeno para suplir las necesidades tisulares, causando daño en diversos órganos, por incapacidad para mantener la función celular. El diagnóstico de choque desde el punto de vista clínico se expresa por hipotensión arterial con TA sistólica < 90 mmHg, signos de hipoperfusión tisular: oliguria, y deterioro del estado de la conciencia, signos cutáneos como palidez, hipotermia distal, y llenado capilar retardado.

Ángel Augusto Pérez Calatayud
Jesús Carlos Briones Garduño

Se define a la hemorragia obstétrica grave, como la pérdida sanguínea de origen obstétrico, con presencia de alguno de los siguientes criterios: pérdida del 25% de la volemia, caída del hematocrito mayor de 10 puntos, presencia de cambios hemodinámicos o pérdida mayor de 150 ml/min.

La hemorragia postparto se refiere a la pérdida sanguínea de más de 500 ml posterior a un parto vaginal, o la pérdida de más de 1000 ml posterior a una cesárea. También se ha definido como la disminución del nivel de hematocrito de 10%. (ACOG 2006). Se considera como primaria, si ocurre dentro de las primeras 24 horas posteriores al nacimiento y su causa principal es la atonía uterina. El último consenso de hemorragia obstétrica agrega la hemorragia obstétrica grave persistente, la cual se define como la presencia de sangrado activo > de 1000 ml dentro de las primeras 24 horas posteriores al parto, que continúa a pesar del tratamiento inicial con uterotónicos y la hemorragia obstétrica en curso, incontrolable o activa que se define como la pérdida de más de 2000 ml de sangre.

La hemorragia que se presenta en la segunda mitad del embarazo, se asocia con mayor morbilidad y mortalidad de la madre y el feto, a pesar de los avances en la tecnología y el conocimiento médico para la atención a la salud de la mujer, alcanzados en nuestra época. La mortalidad materna aún se considera un problema de salud pública en los países en desarrollo, en donde puede presentarse con una frecuencia 100 veces superior a la reportada en los países desarrollados.

Nuestro país, clasificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como de mortalidad materna en cifras intermedias, quedó incluido en los acuerdos establecidos por la OMS (metas de desarrollo del milenio), para disminuir la mortalidad materna en 75 % en relación con las cifras registradas en 1990.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social se reportó una tasa de mortalidad materna por 100 000 nacidos vivos, de 39 en el año 2000 y de 28.7 en el 2007. De las 151 muertes maternas reportadas en el año 2007, 103 casos (68.2%), correspondieron a muerte obstétrica directa; 37 casos (24.5%) a pre eclampsia – eclampsia y 28 (18.5%) a hemorragias y parto. En el análisis de estos casos, se detectó inconsistencia en la vigilancia del trabajo de parto así como en su atención y/o del puerperio; en ocasiones las decisiones médicas o quirúrgicas son inoportunas o tardías.

Cerca de 80% de las causas de la hemorragia obstétrica posparto son atribuibles a inercia o atonía uterina, que suele relacionarse con sobredistensión uterina (embarazo múltiple, macrosomía), infección uterina, ciertos medicamentos, trabajo de parto prolongado, inversión uterina y retención placentaria. Las otras causas son laceraciones del canal del parto o rotura uterina, y con defectos de coagulación (preeclampsia grave, síndrome HELLP), desprendimiento prematuro de placenta, muerte fetal. El 20 a 40% de las mujeres embarazadas cursa con sangrado en el primer trimestre; aproximadamente 30% de los embarazos se pierden durante este mismo periodo de gestación. El diagnóstico diferencial del sangrado en el primer trimestre debe incluir variedades de aborto (amenaza de aborto, aborto incompleto o completo, aborto retenido), embarazo ectópico y enfermedad del trofoblasto. Sin embargo, la evaluación de la paciente permitirá también descartar otras causas más infrecuentes (hemorragia de la implantación, hemorragia cervical o vaginal).

En el segundo y tercer trimestre de la gestación, la hemorragia obstétrica es menos frecuente (4-5%) en relación con el primero, siendo las causas más frecuentes de sangrado la pérdida asociada a incompetencia cervical o trabajo de parto prematuro, placenta previa (20%), desprendimiento prematuro de placenta normo inserta (30%) y rotura uterina (infrecuente). Las mujeres que han tenido una hemorragia posparto tienen un riesgo de 10% de recurrencia del sangrado en el siguiente embarazo.

Los productos sanguíneos (paquete globular, plasma fresco congelado, plaquetas y crioprecipitados) juegan un papel esencial en el manejo de estos pacientes, ya sea durante la reanimación o el tratamiento definitivo.

La transfusión temprana, definida como aquella que se requiere en las primeras 24 horas del ingreso, es requerida en cerca de 5% que ingresa al hospital y cerca de 3% llega a requerir transfusión masiva. Los componentes sanguíneos son recursos de alto valor; sin embargo, su empleo ha demostrado ser un factor de riesgo para complicaciones infecciosas y no infecciosas (Lesión Pulmonar Asociada a Transfusión y la Sobrecarga Hídrica Asociada a Transfusión), desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica, falla orgánica múltiple y muerte. Una política de transfusión liberal puede introducir aún más el riesgo de un paciente que ya está comprometido.

FISIOPATOLOGÍA DE LA COAGULOPATÍA EN HEMORRAGIA CRÍTICA OBSTÉTRICA.

Cambios secundarios al sangrado:

La cascada de la coagulación es activada cuando ocurre una hemorragia, el producto final es la formación de coágulo con activación plaquetaria, la formación de fibrina y la captura de eritrocitos. La habilidad de lograr la hemostasia depende de la disponibilidad y función de los sustratos de la coagulación y más importante el tratamiento quirúrgico.

La sangre circulante se diluye con el tratamiento de líquidos intravenosos, ésta disminuye la concentración de células sanguíneas, plaquetas y factores de la coagulación. Una disminución celular eritrocitario, ocasiona anemia con disminución de la capacidad de transporte de O₂, con un efecto indirecto en la coagulación. Las células rojas tienden a permanecer en el centro del vaso sanguíneo y empuja a las plaquetas a la periferia cerca del endotelio. La activación primaria de la coagulación es ocasionada por la interacción entre las plaquetas y este endotelio y el descenso del hematocrito pueden ser causa de disfunción plaquetaria y trombocitopenia. El fibrinógeno es el principal factor hemostático que disminuye a un valor crítico (< 2gr en embarazo y puerperio) seguido de la protrombina y finalmente las plaquetas. Esta dilución también ocurre cuando la terapia transfusional se indica sin mantener una proporción entre el número de concentrados eritrocitarios y los productos hemostáticos sanguíneos. El concepto de cirugía de control de daños en trauma enfatiza la normalización de la fisiología de la coagulación y el uso de protocolos en transfusión masiva con una proporción establecida (proporción americana 1:1:1 y europea de 2:1:1 hasta 3:1:1 entre concentrados eritrocitarios, plasma fresco congelado y crioprecipitados).

Este esquema de reanimación de la coagulación se da para evitar la dilución de factores de la coagulación.

Sin embargo existen otros métodos como en Austria basados en pruebas viscoelásticas de la coagulación método que se enfoca en el tratamiento específico de la alteración de la coagulación y con este método se vuelve crítico el uso de productos concentrados como el concentrado de fibrinógeno y el concentrado de complejo protrombínico.

COAGULOPATIA POR CONSUMO

Debido a que la hemorragia presenta pérdida de la sangre total, los componentes hemostáticos de la sangre se reducirán de manera inevitable durante el sangrado activo. El sistema de coagulación consume componentes hemostáticos para tratar de controlar la hemorragia. Como consecuencia la habilidad hemostática se verá reducida en casos de hemorragia grave por consumo. Esto se observa con un lecho placentario abierto en la superficie endometrial, el consumo excesivo de estos factores se observa entonces en situaciones patológicas como la coagulación intravascular diseminada, abrupto placentario, feto muerto retenido, embolismo de líquido amniótico, y posterior a un choque hemorrágico. Estas condiciones se acompañan usualmente de una hipofibrinólisis excesiva durante la fibrinólisis el coágulo se disuelve de manera prematura, y en el peor escenario se disolverá antes de la formación adecuada.

Otro problema que es común cuando se necesita manejar a un paciente con hemorragia/coagulopatía y que requerirá transfusión masiva es la disponibilidad de hemoderivados en banco de sangre, el tiempo de entrega de los mismos y la necesidad de descongelar tanto el plasma fresco congelado como los crioprecipitados, lleva a un retraso importante en el tratamiento de la coagulopatía. En el caso de la poli-transfusión de hemoderivados se conoce que el riesgo tromboembólico aumenta de manera significativa. En este mismo rubro es importante mencionar que existe evidencia que la aplicación de estos derivados de productos sanguíneos también disminuyen el número de transfusiones de concentrados eritrocitarios y plaquetas.

TRANSFUSIÓN MASIVA

Se consideran transfusiones masivas a aquellas cuyo volumen de reposición supera el equivalente a la mitad de la volemia administrado en el transcurso de tres horas o bien, a una volemia completa en el lapso de 24 horas.

Con la reposición de la volemia durante la hemorragia, los factores de coagulación disminuyen por efecto diluciones, hasta alcanzar un nivel crítico que favorece la aparición de coagulopatía.

El riesgo de una reacción inmunológica asociada y la presencia de riesgo de desarrollar dos complicaciones asociadas como son la sobrecarga hídrica asociada a transfusión y la lesión pulmonar asociada a transfusión incrementan de manera proporcional el número de transfusiones requeridas.

COAGULOPATÍA DILUCIONAL.

Con sangrado mayor de 1.000 ml, la reposición inicial de la volemia se realiza mediante la infusión rápida con soluciones cristaloides y coloides seguida de la restitución de los valores de hemoglobina con glóbulos rojos (GR) sedimentados.

Con pérdidas hemáticas que superen la mitad de la volemia, estimada entre 8,5 y 9% del peso corporal al final de la gestación, la concentración de los factores de la coagulación disminuye a valores cercanos a 0,5 U/ml o 50% de su valor normal. La teoría cinética de la exanguíneo-transfusión predice que 37% del volumen sanguíneo original permanece después de la pérdida de un volumen completo de sangre.

En consecuencia la actividad de los factores de coagulación y plaquetas después del reemplazo de un volumen debería resultar adecuada para mantener la hemostasia. Sin embargo, con el consumo adicional de los factores para generar coágulos en los sitios de lesión vascular, los niveles plasmáticos disminuirán por debajo del umbral hemostático.

En la coagulopatía dilucional se observará la prolongación del TT, TP y TTPa, disminución del nivel de fibrinógeno y del recuento plaquetario, los productos de degradación del fibrinógeno y dímero D estarán normales o ligeramente aumentados lo cual descarta que se tenga una coagulopatía por consumo agregada.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un síndrome caracterizado en su inicio por la activación patológica de la coagulación con depósito de fibrina en la microvasculatura y daño isquémico tisular. Con la trombosis generalizada se genera el consumo de plaquetas y factores, origen de las hemorragias. La CID nunca es primaria, siempre responde a un factor desencadenante, por lo tanto el tratamiento básico deberá dirigirse a la causa que la origina, complementado por el aporte de los factores de coagulación y plaquetas consumidas. En todos los casos, incluyendo los obstétricos, existe una enfermedad causal, que podemos clasificar de acuerdo con el mecanismo involucrado. El manejo de la hemorragia obstétrica conlleva un trabajo multidisciplinario con el control mecánico y farmacológico del sangrado a cargo del obstetra y el manejo adecuado de la coagulopatía por parte del anestesiólogo y el intensivista o algún experto en el manejo de este padecimiento, así como la intervención temprana del equipo de Código Mater. Los trastornos de coagulación asociados a la hemorragia obstétrica grave se asocian con el 25% de las muertes maternas. La coagulación intravascular diseminada presenta una etiopatogenia compleja, asociada a la producción de factor tisular o tromboplastina, la cual es liberada por la decidua materna, el endotelio, el trofoblasto y el tejido fetal. Este proceso ocasiona la disolución del coágulo por el sistema fibrinolítico, resultando en un proceso patológico leve hasta perpetuar la hemorragia en sitios con mínimo trauma. Es de vital importancia para el intensivista conocer a fondo la fisiopatología, y establecer protocolos de actuación como se discutirá en capítulos posteriores para la prevención y el manejo de la coagulopatía en pacientes con hemorragia obstétrica.



PROTOCOLO PARA EL MANEJO DE LA COAGULOPATÍA EN HEMORRAGIA CRÍTICA OBSTÉTRICA

Ángel Augusto Pérez Calatayud
Monica Elizabeth Linarte Basilio
Jesús Carlos Briones Garduño

INTRODUCCIÓN.

Los trastornos de coagulación asociados a la hemorragia obstétrica grave se asocian con el 25% de las muertes maternas. La coagulación intravascular diseminada presenta una etiopatogenia compleja, asociada a la producción de factor tisular o tromboplastina la cual es liberada por la decidua materna, el endotelio, el trofoblasto y el tejido fetal. Este proceso ocasiona la disolución del coagulo por el sistema fibrinolítico, resultando en un proceso patológico leve hasta perpetuar la hemorragia en sitios con mínimo trauma. Dentro de la patología obstétrica crítica, enfermedades como la preeclampsia, la hemorragia obstétrica masiva y la sepsis se encuentran asociados a esta complicación del sistema de coagulación. Desafortunadamente poco se conoce del manejo de la coagulopatía y existen protocolos poco establecidos para su manejo en la paciente embarazada y la evidencia actual se da más por consenso de expertos sin que exista evidencia científica que determine el manejo de esta importante complicación.

La hemorragia postparto se refiere a la pérdida sanguínea de más de 500 ml posterior al nacimiento sin importar la vía obstétrica de resolución. La ACOG en el 2006, también la ha definido como la disminución del nivel de hematocrito de 10%. Se considera como primaria, si ocurre dentro de las primeras 24 horas posteriores al nacimiento y su causa principal es la atonía uterina (80% de los casos) y la hemorragia primaria puede ser sub-clasificada, por su cantidad de sangrado, en menor: (500-1000ml) o mayor (más de 1000ml) la mayor puede ser también subdividida en moderada (1001-2000 ml) y severa (más de 2000ml) en mujeres con índice de masa corporal bajo (por ej menos de 60kg) una pérdida sanguínea menor puede ser clínicamente significativa. La hemorragia postparto secundario se define como el sangrado anormal o excesivo por el canal de parto entre las 24 horas y las 12 semanas postnatales. Se define a la hemorragia obstétrica grave, como la pérdida sanguínea de origen obstétrico, con presencia de alguno de los siguientes criterios: pérdida del 25% de la volemia, caída del hematocrito mayor de 10 puntos, presencia de cambios hemodinámicos o pérdida mayor de 150 ml/min. El ultimo consenso de hemorragia obstétrica agrega la hemorragia obstétrica grave persistente la cual

se define como la presencia de sangrado activo > de 1000 ml dentro de las primeras 24 horas posteriores al parto, que continúa a pesar del tratamiento inicial con uterotónicos y la hemorragia obstétrica en curso, incontrolable o activa que se define como la pérdida de más de 2000 ml de sangre. A pesar de todas estas definiciones para fines clínicos debe considerarse como hemorragia obstétrica cualquier pérdida sanguínea que potencialmente pueda producir inestabilidad hemodinámica ya que la estimación de la pérdida sanguínea es en la mayoría de las veces subestimada.

Pacagnella en el 2013 realizó una revisión sistemática para establecer la relación entre la pérdida sanguínea y las manifestaciones clínicas para buscar un signo que sirviera de parámetro para iniciar las intervenciones del manejo de la hemorragia obstétrica, sin embargo encontraron una marcada variabilidad entre la cantidad de sangrado y la clínica haciendo difícil delimitar qué signo podía predecir el inicio de las maniobras de reanimación, lo que sí encontraron fue que el índice de choque era un indicador preciso de los cambios compensatorios en el sistema cardiovascular debido a la pérdida de sangre, sin embargo aún se necesitan más estudios sobre el uso del índice de choque en poblaciones obstétricas para poder establecer una recomendación.

ABORDAJE DE LA HEMORRAGIA OBSTÉTRICA

Si a pesar del tratamiento profiláctico la paciente presenta sangrado activo, aunque aún no se tengan cambios hemodinámicos importantes se debe facilitar la colocación de un catéter periférico de gran calibre para asegurar la reposición de volumen de forma adecuada, ya que hay que recordar que por la fisiología de la vasculatura uterina la gravedad del sangrado puede evolucionar rápidamente. En cuanto se tenga el segundo acceso vascular se debe iniciar la infusión de soluciones cristaloides idealmente sin exceder los 3.5 litros. La reanimación inicial de una paciente con hemorragia obstétrica debe incluir asegurar una vía aérea y administrar oxígeno a 10 a 15 L /min, con mascarilla y reservorio y colocar una sonda Foley para monitorizar el gasto urinario y cumplir el protocolo de HPP mayor (**Tabla 1**) en éstas pacientes todo el abordaje debe de ser realizado por un equipo multidisciplinario, siendo la primera causa de hemorragia obstétrica

la atonía uterina la primera línea terapéutica debe ir encaminada a corregirla. Primero restableciendo el tono adecuado del útero y segundo realizando maniobras o técnicas de taponamiento uterino para cohibir la hemorragia mientras actúan los fármacos y se corrige la causa desencadenante. El fármaco de primera línea es la oxitocina en dosis de 20 a 40 UI en infusión IV. Si no se contará con el medicamento se puede utilizar ergonovina 0.2mg IM con una dosis máxima de 1 mg en 24 horas o misoprostol una sola dosis de 800mcg sublingual si la paciente ésta consciente o rectal si tiene alteraciones del estado de consciencia. El uso del ácido tranexámico es recomendado en aquellas pacientes donde el uso de oxitocina u otros uterotónicos han fallado en detener el sangrado o si se cree que la causa del sangrado puede ser debida a algún traumatismo. En pacientes con hemorragia primaria postparto la OMS sugiere realizar masaje uterino mientras se realizan las maniobras de reanimación e inhibición del sangrado, si el masaje uterino externo no resultara suficiente para cohibir el sangrado se debe de realizar taponamiento bimanual del útero o por medio de alguna técnica alternativa conservadora.

REANIMACIÓN ENFOCADA A LA PREVENCIÓN Y EL MANEJO DE LA COAGULOPATIA SECUNDARIA

Los productos sanguíneos (paquete globular, plasma fresco congelado, plaquetas y crioprecipitados) juegan un papel esencial en el manejo de estos pacientes, ya sea durante la reanimación o el tratamiento definitivo. La transfusión temprana, definida como aquella que se requiere en las primeras 24 horas del ingreso, es requerida en cerca de 5% que ingresa al hospital y cerca de 3% llega a requerir transfusión masiva. Los componentes sanguíneos son recursos de alto valor; sin embargo, su empleo ha demostrado ser un factor de riesgo para complicaciones infecciosas y no infecciosas (TRALI, TACO), desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica, falla orgánica múltiple y muerte. Una política de transfusión liberal puede introducir aun más el riesgo de un paciente que ya está comprometido. La sangre se diluye con el tratamiento de líquidos intravenosos. Esta disminuye la concentración de células sanguíneas, plaquetas y factores de la coagulación. Una disminución celular eritrocitaria, ocasiona anemia con disminución de la capacidad de transporte de O₂, con un efecto indirecto en la coagulación.

Tabla 1. Protocolo completo para el manejo de la hemorragia obstétrica mayor primaria. (>1000mL) o con datos de choque.

A -B	Mantener vía aérea permeable y ventilación adecuada con oxígeno suplementario. A 10lt/minuto o con manejo avanzado dependiendo de la clínica.
C	Evaluación de circulación. Colocar dos vías periféricas antecubitales con jelco 14. No realizar accesos femorales.
Mantener a la paciente acostada Mantenerla caliente con medidas adecuadas	
Transfusión sanguínea tan pronto sea posible y necesario	Mientras la sangre no este disponible se transfundirán >3.5litros de cristaloides templados. Evaluar el uso de coloides
Iniciar diagnóstico y tratamiento del HPP de acuerdo a protocolos estandarizados de atención.	

Las células rojas tienden a permanecer en el centro del vaso sanguíneo y empuña a las plaquetas a la periferia cerca del endotelio. La activación primaria de la coagulación es ocasionada por la interacción entre las plaquetas y este endotelio y el descenso del hematocrito pueden ser causa de disfunción plaquetaria y trombocitopenia. **Tabla 1.**

El fibrinógeno es el principal factor hemostático que disminuye a un valor crítico (< 2gr en embarazo y puerperio) seguido de la protrombina y finalmente las plaquetas. Esta dilución también ocurre cuando la terapia transfusional se indica sin mantener una proporción entre el número de concentrados eritrocitarios y los productos hemostáticos sanguíneos. El concepto de cirugía de control de daños en trauma enfatiza la normalización de la fisiología de la coagulación y el uso de protocolos en transfusión masiva con una proporción establecida (proporción americana 1:1:1 y europea de 2:1:1 hasta 3:1:1 entre concentrados eritrocitarios, plasma fresco congelado y crioprecipitados). Este esquema de reanimación de la coagulación se da para evitar la dilución de factores de la coagulación. Sin embargo existen otros métodos como en Austria basados en la tromboelastometría método que se enfoca en el tratamiento específico de la alteración de la coagulación y con este método se vuelve crítico el uso de productos concentrados como el concentrado de fibrinógeno.

Debido a que la hemorragia presenta pérdida de la sangre total, los componentes hemostáticos de la sangre se reducirán de manera inevitable durante el sangrado activo. Como consecuencia la habilidad hemostática se verá reducida en casos de hemorragia grave por consumo.

Esto ocurre con un lecho placentario abierto en la superficie endometrial, el consumo excesivo de estos factores se observa entonces en situaciones patológicas como la coagulación intravascular diseminada, abrupto placentario, feto muerto retenido, embolismo de líquido amniótico y posterior al choque hemorrágico. Estas condiciones se acompañan usualmente de una hiperfibrinólisis excesiva, durante la fibrinólisis el coagulo se disuelve de manera prematura, y en el peor escenario se disolverá antes de una adecuada hemostasia, generada por el entramado de fibrina.

FARMACOS HEMOSTÁTICOS

Concentrado de fibrinógeno para manejo de la hemorragia obstétrica. El fibrinógeno (factor de coagulación I) está presente en la sangre con un valor normal de 2.0 a 4.5 g/dL. Durante la activación de la coagulación la trombina convierte el fibrinógeno a polímeros de fibrina formando la base de sostén del coágulo. Durante el embarazo el nivel de fibrinógeno aumenta en promedio hasta 5 g/dL (3.7-6.1g/dL). Un nivel bajo de fibrinógeno o una reducción de su función ocasiona una grave disfunción de la hemostasia, pero el nivel de fibrinógeno óptimo en este escenario continua en debate. Durante la hemorragia activa los niveles de fibrinógeno pueden disminuir por consumo o dilución. Charbit investigó en 128 mujeres con hemorragia obstétrica y encontró una asociación entre los niveles de fibrinógeno por debajo de 2g/dl estaban asociados a la presencia de hemorragia grave con un valor predictivo positivo del 71 a 100%. Existen otros reportes de con hallazgos similares. El fibrinógeno puede ser sustituido con el uso de

PFC, utilizando crioprecipitados, o con el concentrado de fibrinógeno. En contraste con el PFC y los crioprecipitados, la inactivación viral del concentrado de fibrinógeno son incluidos en el proceso de manufactura, por lo que el riesgo de transmisión es mínima. La concentración de fibrinógeno se encuentra estandarizada y la administración de volumen es relativamente baja. El tiempo de administración es corto, debido a que no requiere de descongelación. El concentrado de fibrinógeno ha demostrado ser efectivo y bien tolerado en diferentes escenarios clínicos. El riesgo de trombosis en 22 años de farmacovigilancia ha demostrado ser bajo y tiene un perfil de mayor eficacia en comparación con el PFC. Akino demostró en un estudio de 99 pacientes con hemorragia postparto que la administración del concentrado de fibrinógeno es segura en pacientes que requieren manejo con 2 defunciones de 99 pacientes estudiadas y con un aumento del fibrinógeno plasmático posterior a la administración de 32.9 mg/dl por cada gramo de fibrinógeno administrado.

CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO.

El concentrado de complejo protrombínico (CCP) es un fármaco purificado con actividad hemostática derivada de una mezcla de plasma. Empezó a utilizarse con fines clínicos desde 1970 como una fuente de factor IX para tratar pacientes con hemofilia B. Los primeros CCP obtenidos comercialmente contenían tres factores de la coagulación II, IX y X, aunque algunos concentrados en Europa contenían cuatro factores, en los que se incluía el factor VII en pequeñas porciones. Actualmente los CCP contienen los factores de coagulación dependiente de la vitamina K (II, VII, IX y X) y están indicados principalmente para revertir los efectos de los antagonistas de la vitamina K (acenocumarina y warfarina). Indicación que ha demostrado un efecto superior al plasma fresco congelado (PFC) al disminuir la tasa de transfusión/hemorragia en pacientes con sangrado activo que se encontraban bajo tratamiento con estos componentes y que requerían procedimientos. Todos los factores incluidos en los CCP son esenciales en los procesos hemostáticos. De estos, el complejo formado por el factor tisular y el factor VIIa se produce durante la fase inicial del proceso de coagulación y a la vez se encarga de activar el factor IX y el X. El factor Xa

genera pequeñas cantidades de trombina (por la activación de protrombina), esto amplifica y propaga la señal procoagulante, hasta que se forma el complejo protrombinasa (Xa-Va, fosfolípidos y calcio). Este complejo induce una formación rápida y efectiva de grandes cantidades de trombina y subsecuentemente de fibrinógeno en el sitio de daño la hemostasia debida a deficiencia de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, favoreciendo una normalización del INR (< 1.3) del tiempo de protrombina siempre y cuando se administre a una dosis adecuada. Este efecto de reversión provocado por CCP es más rápido y más completo que cuando se administra PFC; en diferentes ensayos se ha observado que el efecto de revertir la hemostasia por el PFC valorado por el INR es dosis-dependiente pero no lineal, ya que las dosis estándar de PFC (15-20 ml/kg) logran una reducción significativa del INR pero no sea necesaria la infusión de un volumen más grande de PFC (30 ml/kg). Las diferencias entre los CPP y el PFC podrían resumirse al observar que los CPP proveen efectos más completos de reversión, están disponibles de manera inmediata (no requieren pruebas cruzadas ni descongelamiento), son completamente seguros, ya que no inducen lesión pulmonar inducida por transfusión y son administrados de manera más rápida. (El volumen necesario es menor con CCP evitando sobrecarga hídrica.) La experiencia del uso del concentrado de complejo protrombínico en la paciente obstétrica es anecdótico hasta el momento por lo que es indispensable el realizar estudios controlados y de bioseguridad sobre su utilización.

AGENTES ANTIFIBRINOLITICOS

Una vez que se forma el coagulo, a base de fibrina y plaquetas activadas, se activa el proceso del sistema fibrinolítico en oposición al anterior para evitar la trombosis. Para lograr el balance de los efectos pro-coagulantes que ocurren de manera natural en el embarazo la fibrinólisis se encuentra incrementada. La presencia de hipoperfusión tisular como la hemorragia o la preeclampsia, puede llevar a una sobre regulación de la trombomodulina, un receptor de trombina. Este receptor interactúa con la trombina llevando a la activación de la vía de la proteína C. La proteína C es un anticoagulante natural que inhibe de manera irreversible al factor Va y VIIIa y mejora la fibrinólisis a través de la inhibición del inhibidor del activador del plasminógeno.

Figura 1. Parte 1 Algoritmo de manejo hemorragia obstétrica enfoque en coagulopatía

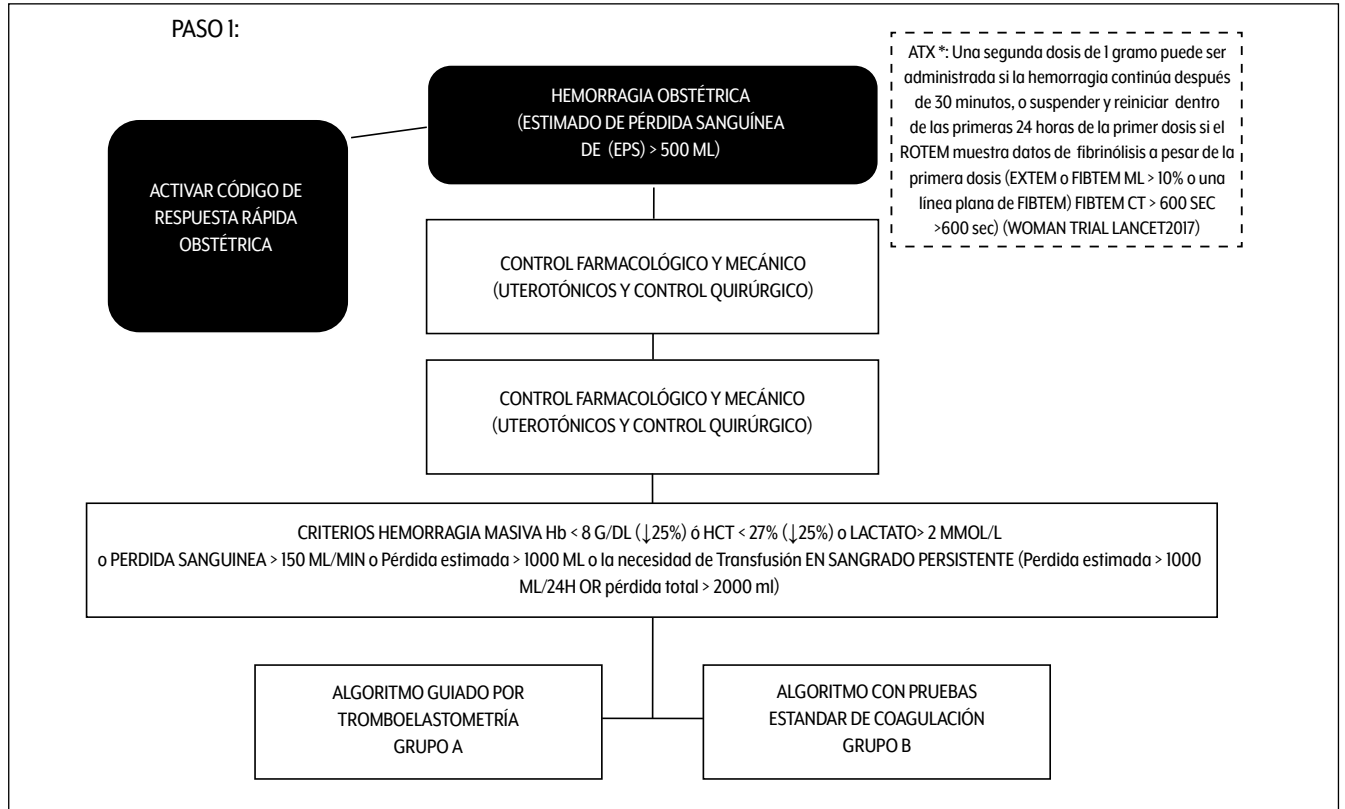


Figura 1 Parte 2 paso 2B Algoritmo de manejo hemorragia obstétrica enfoque en coagulopatía

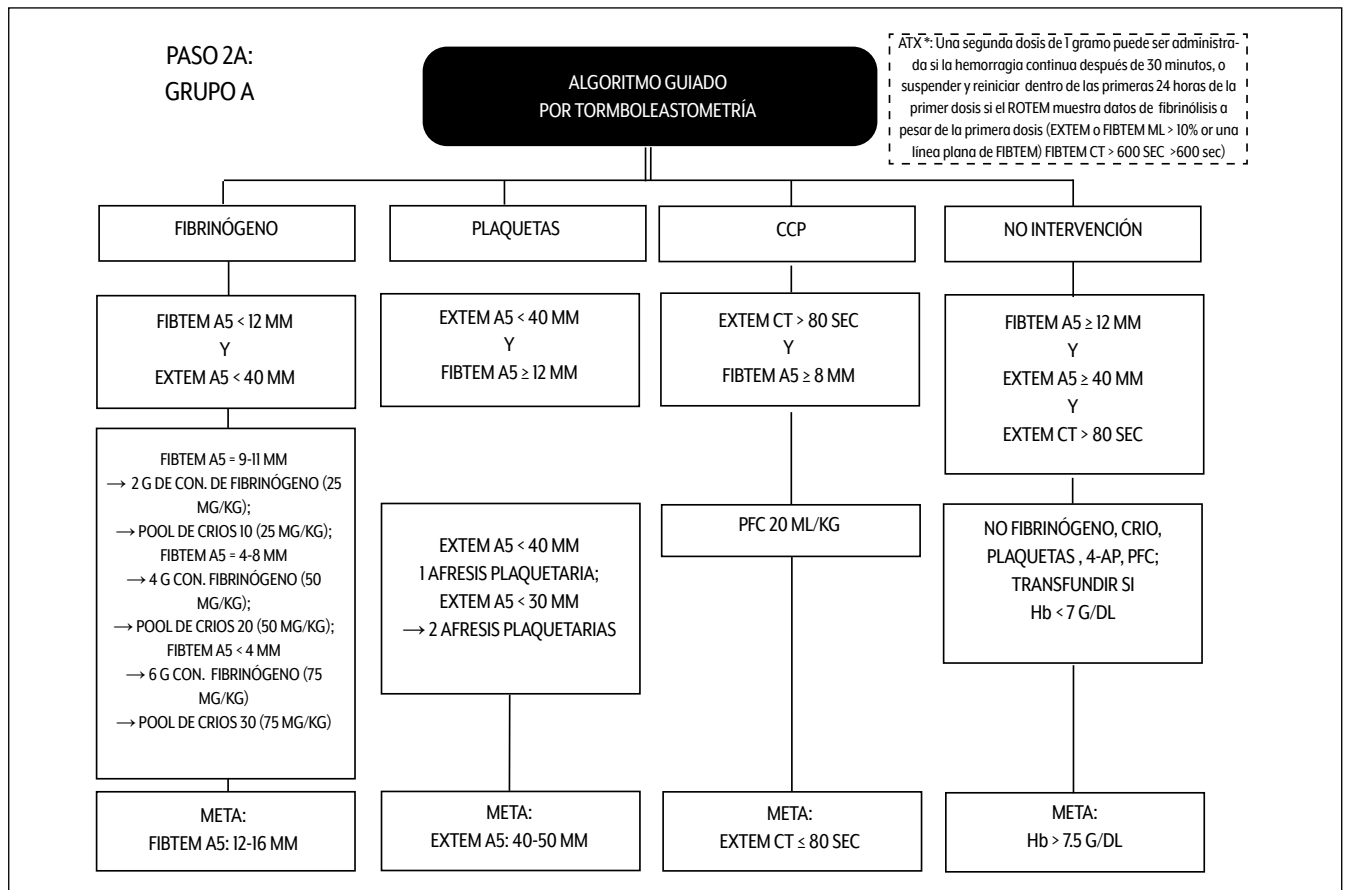
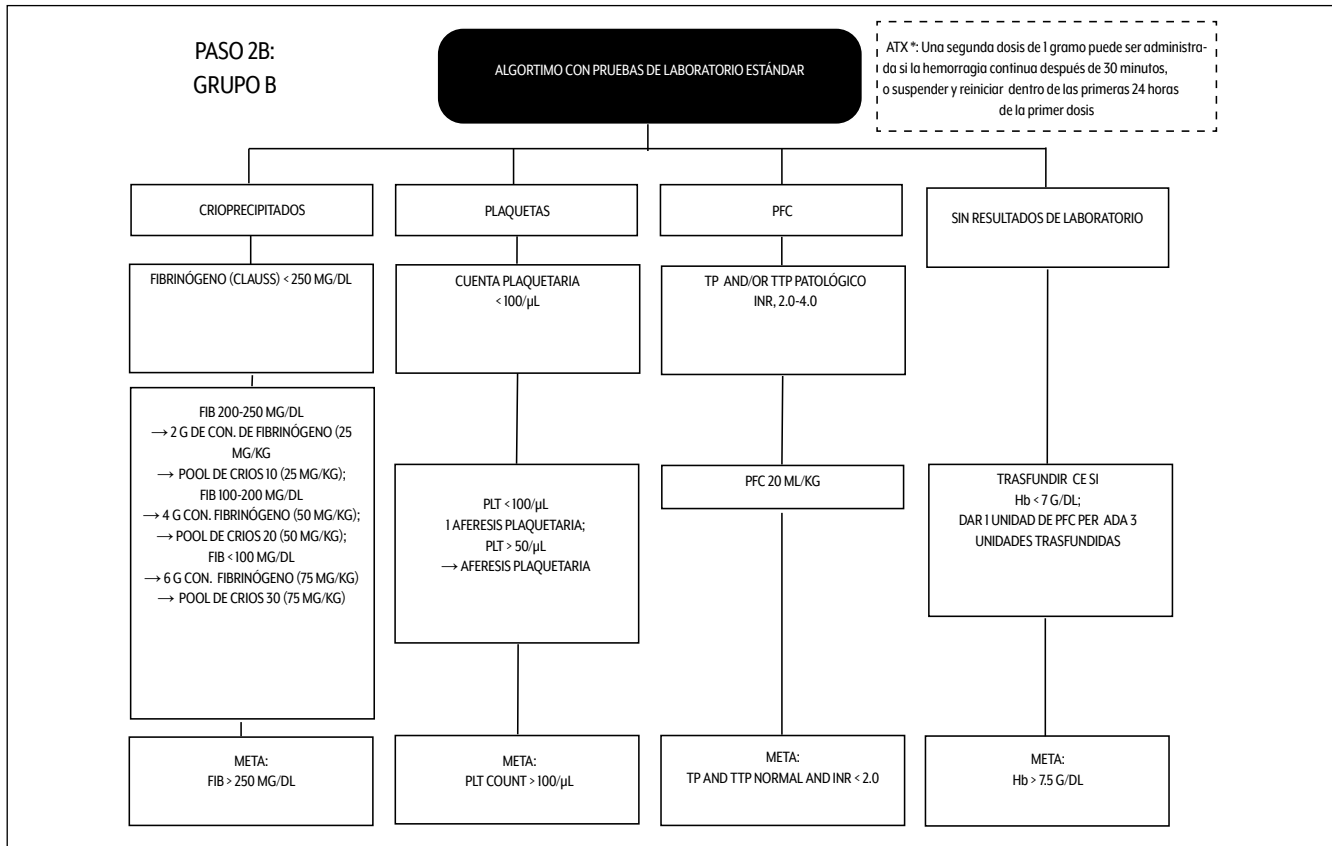


Figura 1. Parte 3 paso 2B Algoritmo de manejo hemorragia obstétrica enfoque en coagulopatía



Los antifibrinolíticos (Ácido tranexámico y aminocaproico) inhiben de manera competitiva la fibrinólisis al bloquear los sitios de unión de la lisina a las moléculas de plasminógeno, previniendo la activación de plasminógeno a plasmina. Limitar la fibrinólisis ha sido sugerido como primer paso en el tratamiento de la coagulopatía adquirida de la hemorragia postparto. El uso profiláctico del ácido tranexámico (AT) a dosis de 1 gramo o 10 a 15 mg/kg ha sido reportado en múltiples estudios controlados, para reducir la pérdida sanguínea sin complicaciones mayores.

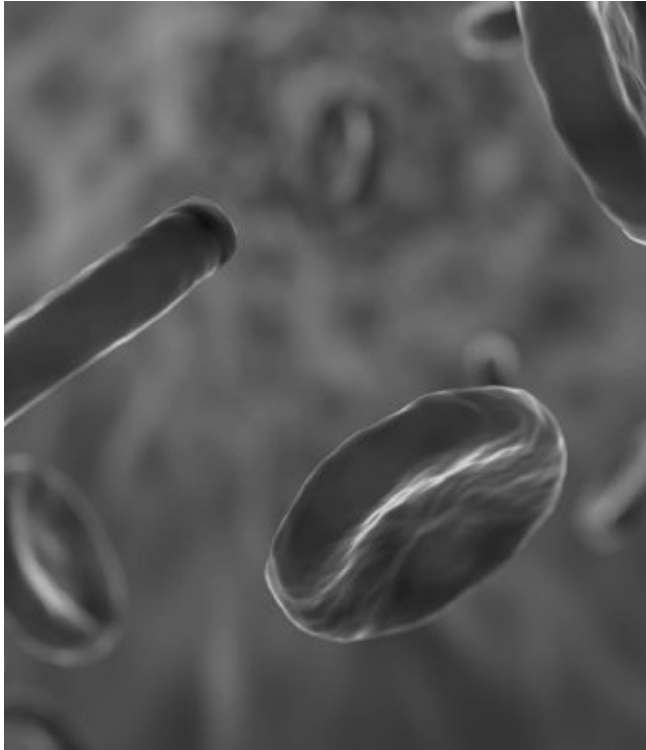
En el caso del ácido- aminocaproico no existe evidencia sobre su uso en hemorragia obstétrica, pero es el único antifibrinolítico disponible en México y por ese motivo se utiliza a dosis de 4 gramos en infusión para una hora y continúa con 1 gramo por hora hasta tener evidencia de haber controlado la fibrinólisis. Revisiones recientes soportan con evidencia el uso en el manejo de la hemorragia obstétrica. Actualmente existe un protocolo internacional con más de 15,000 pacientes con diagnóstico de hemorragia obstétrica (WOMAN trial) donde se usa una dosis de 1 gramo de AT y una dosis extra en caso de sangrado continuo.

Las guías de la Organización Mundial de la Salud de hemorragia obstétrica 2012, en el caso de hemorragia por retención placentaria, recomiendan el uso de AT como segunda línea de tratamiento en caso donde la oxitocina o las prostaglandinas no logran detener la hemorragia. La implementación de un protocolo de atención en la paciente con hemorragia obstétrica en los centros de atención de las mismas, donde la participación de un equipo multidisciplinario conformado por obstetras, anestesiólogos, médicos intensivistas y la participación del apoyo administrativo, laboratorio y gabinete y banco de sangre teniendo como objetivo la reducción de las muertes por hemorragia.

En la **Figura 1**, **Figura 2** y **Figura 3** mostramos el protocolo de atención de la hemorragia obstétrica en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. En este protocolo interpretado en 3 etapas de manejo se fijaron metas de la reanimación de daños, (manejo de coagulopatía), metas hemodinámicas, metas generales y se formaron paquetes de tratamiento dirigidos a cumplir estas metas.

El manejo de la hemorragia obstétrica requiere un trabajo multidisciplinario con el control mecánico y farmacológico del sangrado a cargo del obstetra y el manejo adecuado de la coagulopatía por parte del anestesiólogo, así como la intervención temprana del equipo de Código Mater.

Para el manejo de la coagulopatía por hemorragia obstétrica, el tromboelastómetro rotacional, el concentrado de fibrinógeno y los antifibrinolíticos prometen ser el eje del tratamiento de la misma con cada vez más evidencia de su eficacia en el manejo de estas pacientes.



ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL EMBARAZO Y PUERPERIO. ESTRATEGIA TROMBO PROFILÁCTICA

Jesús Carlos Briones Garduño
Manuel Antonio Díaz de León Ponce

INTRODUCCIÓN

La denominación enfermedad tromboembólica abarca diferentes formas de trombosis.

La embolia pulmonar y la trombosis venosa están indisolublemente unidas considerándose parte de un mismo proceso: enfermedad tromboembólica venosa. La trombosis venosa profunda (TVP) es 5 veces más frecuente en la mujer embarazada que en la no gestante de igual edad.

En el embarazo se incrementa la aparición de fenómenos trombóticos, como causa importante de morbilidad y mortalidad maternas, pues aproximadamente 90% de las embolias pulmonares se derivan de una TVP en los miembros inferiores. El embarazo constituye, en sí mismo, un factor de riesgo para la ocurrencia de trombosis venosa según los 3 mecanismos descritos por el eminente patólogo Rudolf Virchow en 1845 y que aún mantienen su vigencia: hipercoagulabilidad, estasis venosa y daño endotelial. En 1975, Dalen y colaboradores, sobre la base de diversos factores epidemiológicos y hallazgos patológicos, resumieron una historia natural para la enfermedad tromboembólica.

La mayoría de los decesos se producen en las primeras horas (**Figura 1**). En este grupo de temprana mortalidad solamente la profilaxis la disminuirá en forma significativa. De los que sobreviven y pueden acceder a un tratamiento adecuado, la mortalidad es del 6-10%, pero puede alcanzar el 25-30% en los casos no diagnosticados y no tratados. Las estadísticas actuales son similares a las publicadas en 1975, lo que demuestra lo poco que se ha avanzado en el diagnóstico temprano de esta patología. Se estima que aún hoy el 70% de los casos no son diagnosticados.

La embolización proviene de miembros inferiores en un 90%: región proximal (poplítea, femoral, iliaca, vena cava) de los cuales 50% desarrollan TEP, de región distal (venas de pantorrillas) 40% se disuelven espontáneamente, 40% se organizan y 20% migran a la poplítea. De otras localizaciones el 10% procede de cavidades cardiacas derechas, TVP de miembros superiores, uterina etc. y trombosis asociada a catéter de las cuales 12% desarrollan TEP.

Los Trombos en fase aguda se encuentran ligeramente adheridos al endotelio venoso y son fácilmente desprendidos por fragmentación. Los trombos en fase crónica tienen una adhesión firme al endotelio con oclusión parcial o total,

presentan flujo venoso colateral, retracción del trombo con o sin revascularización total, 50% cursan con hallazgos clínicos y a los 6 meses el 50% retornan a su apariencia normal. En base a la rama de la arteria pulmonar ocluida se pueden presentar los siguientes síndromes clínicos: TEP masiva (más de 2 arterias lobares o TEP difusa), TEP moderada a grande (submasiva sin infarto), TEP pequeña a moderada, infarto pulmonar y TEP recurrente o recidivante la cual causa hipertensión arterial pulmonar y COR Pulmonale.

El embarazo representa un estado protrombótico: Aumenta hasta un 200% los niveles de fibrinógeno y factores II, VII, VIII, X y XII, disminución de sistemas de anti coagulación: proteína C y S; y en relación al proceso fibrinolítico incrementa PAI-1 (inactivador del plasminogeno tisular tipo 1) y TAFI (inhibidor de fibrinolisis activado por trombina). Incrementando el Riesgo de tromboembolismo venoso en 0.05% a 1.8%. y la tasa de recurrencia a 1.4 a 11.1% (8) Deben considerarse las siguientes condiciones trombofilicas (**Tabla 1**): Deficiencia de proteína C, S y antitrombi-

na III, factor V (Leiden), mutación en el gen de protrombina (G20210A) (Incrementa niveles de protrombina), mutación metiltetrahydrofolato reductasa (MTHDF C677T y A1298C) asociadas con hiperhomocisteinemia y mutaciones PAI y TAFI.

Factor V de Leiden: en 1993 fue reconocida una nueva causa de trombofilia hereditaria debida a una resistencia del factor V a la proteína C activada, la cual rompe el equilibrio pro coagulación, anti coagulación predispone a las trombosis venosas. En 1994 Bertina y col. del Hospital Universitario de Leiden (Holanda) demuestran que la sustitución de un aminoácido en posición 506 impide su degradación por parte de la proteína C activada. Representa “la causa genética más común de trombosis venosa”: Aumenta riesgo 7 veces en heterocigotos, 80 veces en homocigotos. Tiene una herencia mendeliana simple (50% de descendencia), aumenta el riesgo en el embarazo, uso de anticonceptivos orales, terapia estrogénica, neoplasias, diabetes mellitus, inmovilización y cirugía.

Figura. 1. Incidencia de embolia pulmonar por año en los Estados Unidos.

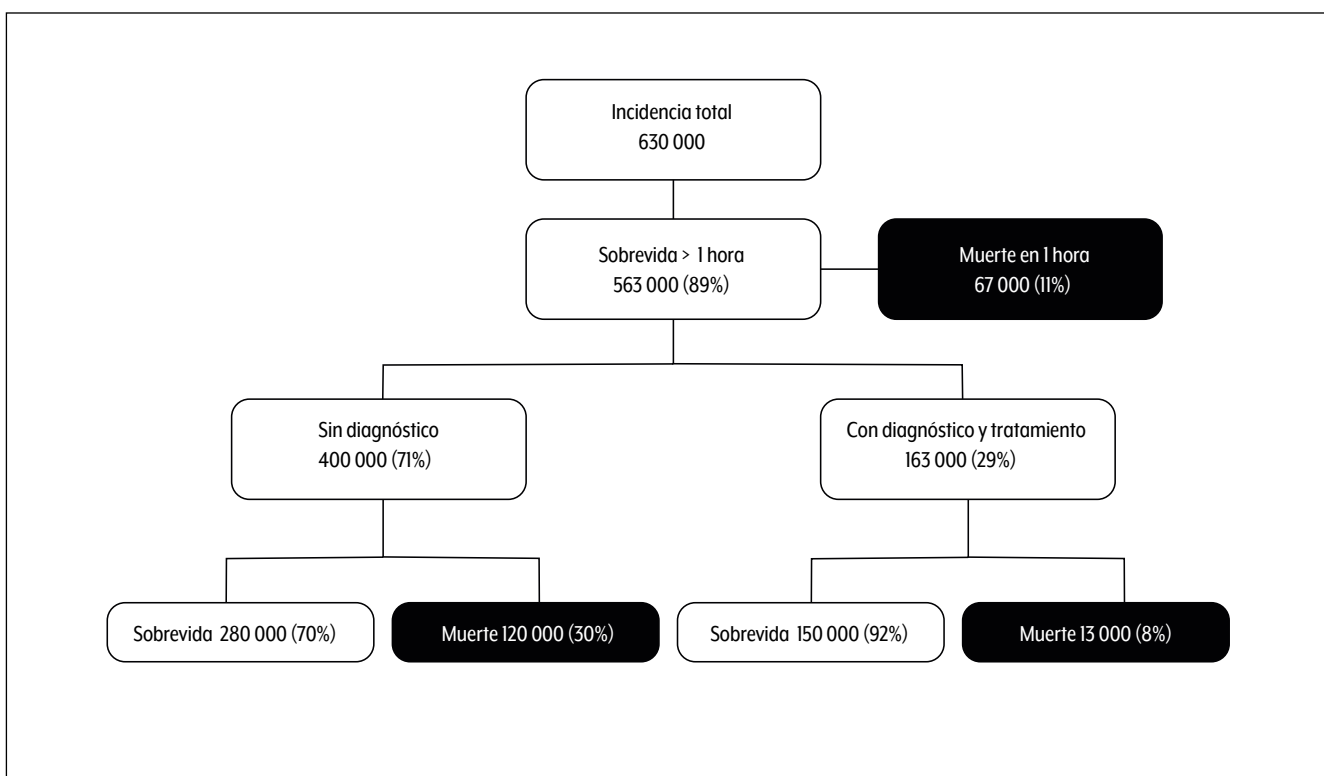


Tabla. 1. Condiciones trombofílicas durante el embarazo .

Condición trombofílica	Incidencia General	TV o TEV	TV o TEV en embarazo o puerperio
Deficiencia AT (más trombogénica)	0.02 A 0.17% 1% en pacientes con TEV	Pronóstico de vida 50% o TEV	50% de TEV en el embarazo
APCR o factor V de Leiden	3 A 7% mujeres de raza blanca	Incidencia de 20 a 30% con TEV	APCR en 78% con TEV. Factor V de Leiden en 46% con TEV Valor predictivo (1.500)
Deficiencia de Proteína C o S	0.14 a 0.5%	Se encuentra en 3.2% de TEV	Proteína S 0-6% Proteína S C 3 - 10% Pós parto: Proteína S 7 - 22% Proteína C 7 - 19%
Factor V de Leiden y PGM G20210A			Valor predictivo 4.6. 100 Prevalencia de TEV 9.3 vs 0 en grupo control
Hiperhomocitemia/ MTHFR 8 - 10% en homocigoto (C677T/A1298C)	8 - 10% en población sana	Incrementa riesgo	NA

APCR: Resistencia a la Proteína C activada. NA: No disponible.

PGM: Mutación en el gen de protrombina. TV: Trombosis venosa.

Se presenta en 5 a 26% de pacientes con preeclampsia severa, eclampsia o HELLP (10) y en cuanto al retardo en el crecimiento intrauterino, una prevalencia de 5 a 35% (Factor V de Leiden), 2.5 a 15% para protrombina (G20210A) y 1 a 23% para proteína S.

Se consideran otros factores de riesgo como obesidad, la cual se asocia con disminución de proceso fibrinolítico (incremento de PAI 1-PAI2 y TAFI. Dosis bajas de ASA disminuyen PAI 1 en el embarazo. La cirugía incrementa el riesgo de TEP fatal es 0.2 a 0.9%. (p. edad avanzada, historia de VTE, obesidad, insuficiencia cardiaca, parálisis, y trombofilia). Historia familiar, se asocia con 8 veces el déficit de AT, 7 veces proteína C y 2 veces factor V de Leiden. Reposo prolongado, preeclampsia severa e insuficiencia útero placentaria. **Tabla 2.**

Para motivos de valoración preoperatoria, se cataloga en riesgo trombotico en tres grados:

Riesgo bajo: edad menor a 40 años, procedimiento menor.

Riesgo moderado: procedimiento menor con anestesia general mayor a 30 minutos, edad mayor a 40 años.

Riesgo alto: edad mayor a 40 años con factores adicionales, cirugía mayor o cirugía menor en mayores a 60 años con factores de riesgo adicional.

Procesamiento y liberación anormal del factor de Von Willebrand: en 1983 Mokae y cols. Reconocen multimeros ultra largos del factor de Von Willebrand (ULVWF), los cuales son reducidos por acción enzimática ADAMTS 13, proteasa (desintegrina y metaloproteinasa dependiente de Zn²⁺ y Ca²⁺ descubierta por Furlan y cols. la cual se activa en condiciones de baja resistencia iónica o alto shear stress (estrés oxidativo), Induce un desplegamiento de la proteína y hace más accesibles los sitios proteolíticos de clivaje a la proteasa plasmática específica.

En sitios estenosados de la microcirculación dañada inducen fragmentación anormal del factor de von Willebrand durante la fase aguda del SUH/PTT, mayor secreción de ULVWF por histamina, toxina siga, FNT alfa, IL8 e IL6, embarazo. Tienen una producción hepática. Hasta el momento 1 de 19 enzimas identificadas.

Tamizaje para trombofilia: debe realizarse bajo las siguientes condiciones: Pacientes con historia de trombosis (idiopática o asociada a embarazo). toma de anticonceptivos orales, trauma, obesidad, cáncer, condiciones médicas subyacentes, pérdida fetal inexplicada en la semana 20 o mayor, preeclampsia severa o HELLP, retraso en el crecimiento intrauterino.

Tabla 2 Reposo prolongado, preeclampsia severa e insuficiencia útero placentaria

	Lindqvist et al (N: 603)	Danilenko-Dixon et al (N: 90)	Anderson and Spencer (N: 1231)
Factores de riesgo moderados			2.0. edad > a 40 años
Edad > 35 años	1.3 (1-1.7)		
Embarazos			
2	1.5 (1.1 - 1.9)	1.1 (0.9 - 1.4)	
3 o más	2.4 (1.8 - 3.1)		
Tabaquismo	1.4 (1.1 - 1.9)	2.5 (1.3 - 4.7)	
Gestación múltiple	1.8 (1.1 - 3.0)	0.4 (0.35 - 135.5)	
Preeclampsia	2.9 (2.1 - 3.9)	1.0 (0.14 - 7.1)	4.5
Venas varicosas		2.4 (1.04 - 5.4)	<2
Obesidad		1.5 (0.7 - 3.2)	
Cesárea	3.6 (3.0 - 4.3)		
Hemorragia obstétrica		9.0 (1.1 - 71.0)	
Factores de riesgo altos			
Lesión medular			> 10
Cirugía abdominal > a 30 minutos			> 10

Prueba básica: consiste en realizar las siguientes determinaciones: Proteína C. Proteína S. Antitrombina III. Proteína C activada o factor V de Leyden (mediante PCR). Protrombina G20210a (mediante PCR). Acs. Anticardiolipina IgG, IgM. Anticoagulante lúpico. Otras pruebas suplementarias posibles como homocisteína, otras mutaciones del factor V, niveles de proteína Z, niveles de PAI-1, polimorfismo de PAI-1/4G/5G, MTHFR, homocisteína y factores VIII, IX y X; con lo cual el costo del screening resulta prohibitivo.

La enfermedad tromboembolia venosa: es 4 a 6 veces mayor en el embarazo, 50% de los casos ocurren en posparto y la mortalidad por EP es de 2 de 100,000 embarazos en UK y representa el 11% de mortalidad materna en EU. Evaluación de riesgo, Prevención de Trombo embolismo Venoso y Eventos Adversos durante el Embarazo.

Warfarina: En el 1er trimestre puede ser causa de aborto espontáneo y embriopatía warfarínica (retraso mental, atrofia óptica, cataratas, hipoplasia nasal, alteraciones óseas y de SNC) la cual se puede presentar en un 4 a 5 % de fetos expuestos. Atraviesa la placenta y produce anti coagulación fetal e incrementa el riesgo de hemorragia intracranial. Se considera segura en la lactancia.

La duración de tratamiento es de 4 a 6 semanas manteniendo un INR de 2 a 3.

Heparina cálcica (FDA categoría C): vida media corta, administración subcutánea o en infusión. Requiere control de laboratorio con medición de TPT.

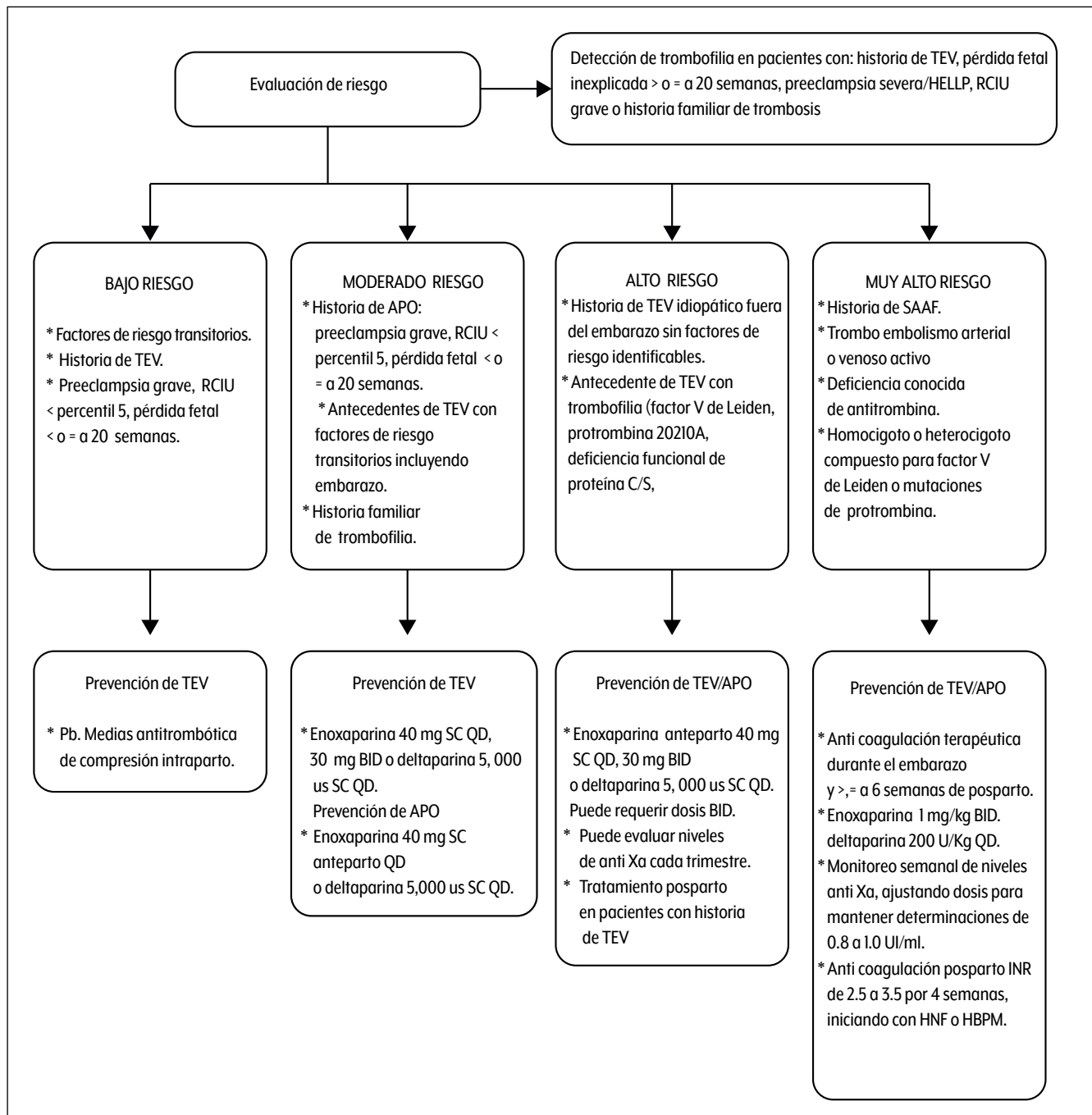
Reversión con protamina: no atraviesa placenta y no se secreta en leche materna. Ejerce efecto inhibiendo el factor IIa lo cual inhibe actividad de protrombina. Induce trombocitopenia en aproximadamente 5% de los pacientes.

Osteoporosis en manejo prolongado: una dosis de 5000 UI SC cada 12 hrs. La dosis moderada tiene efecto anti Xa. (0.1 a 0.3 U/MI).

Heparinas de bajo peso molecular (FDA categoría B): No atraviesa placenta y es segura para el feto. Vía de aplicación subcutánea con 1 a 2 aplicaciones al día. Su uso es preventivo o terapéutico. Inhibe más efectivamente Xa que IIa, tiene una mejor biodisponibilidad, mayor vida media plasmática (o mayor actividad anti factor Xa), menor riesgo de osteoporosis, menor incidencia de HIC y se utiliza en TVP sin necesidad de monitoreo.

Inhibidor del factor Xa. (Fondaparinux). (Categoría B FDA): Aprobada por la FDA en cirugía ortopédica y tratamiento de VTE. Sin alteraciones en el feto ni fertilidad. Pocos datos en el embarazo. **Inhibidores de trombina (Iepirudin, Bivalirudin, argatroban). (Categoría B FDA).** No se dispone de datos clínicos adecuados en el embarazo.

Figura 2 Evaluación de riesgo



Directrices de seguimiento de los pacientes tratados con HBPM o HNF

1. Determinar factor anti Xa: el rango ideal (3-4 horas después de la dosis) es 0.2-0.4 UI / mL para la profilaxis y 0.5- 1.0 para el tratamiento (rango superior para el tratamiento de 0.8-1.0 UI / mL). (12 horas después de la dosis) es 0,1-0,3 UI / mL para la profilaxis y 0.2-0.4 UI / mL (> 0,5 UI ml / si el riesgo más alto) para el tratamiento.
2. Trombocitopenia inducida por heparina: verificar recuento de plaquetas al inicio del tratamiento con heparina, luego semanalmente durante 3 semanas.
3. Durante el tratamiento en el hospital, se recomienda la vigilancia fetal. Las recomendaciones de tratamiento se basan en la evidencia empírica desde el panel de consenso.

Heparina y trombocitopenia: se presenta hasta en un 3% de los pacientes expuestos a heparina. Se agrupa en dos tipos:

1. Tipo I. Pocos días después de la exposición, es autolimitada y generalmente benigna.
2. Tipo II. Es de naturaleza autoinmune, asociada con trombosis arterial y venosa. Se presenta generalmente 5 días a 3 semanas después de iniciar el tratamiento.

Una disminución por debajo de 150000 y 50% debajo de la línea base obliga a suspender la heparina. "Paradójicamente más de la mitad de los pacientes con trombocitopenia presentan trombosis en los siguientes 30 días. El consenso recomienda realizar un recuento plaquetario al inicio del tratamiento y 3 semanas después del mismo. Un decremento a menos de 100000 plaquetas es una condición para discontinuar el tratamiento.

USO PROFILÁCTICO, TERAPÉUTICO EN SITUACIONES ESPECIALES:

Pacientes sin trombofilia ni TEV: justificada únicamente en términos de costo beneficio y en pacientes seleccionadas. Datos insuficientes que recomienden profilaxis farmacológica rutinaria durante la cesárea. La compresión neumática intermitente debe ser considerada en pacientes sometidas a cesárea con factores de riesgo.

Pacientes con TEV previa: a) Historia de TEV idiopático debe considerarse la profilaxis con HBPM o

heparina cálcica, anteparto y 6 semanas posparto. b) Historia de 2 o más episodios de TEV, considerar profilaxis con HBPM o heparina cálcica anteparto y posparto. c) Historia de TEV y trombofilia, deben recibir profilaxis con HBPM o heparina cálcica. d) Historia de TEV previo al embarazo deben recibir anticoagulación plena durante el embarazo.

Pacientes con trombofilia: "La evidencia es insuficiente para recomendar anti coagulación durante el embarazo en mujeres asintomáticas". Mujeres asintomáticas con déficit de AT o homocigotos para factor V de Leiden y PT G20210A deben recibir tratamiento con HBPM o HNF durante el embarazo

Pacientes con factores de riesgo: Embarazadas que recibieron inductores de ovulación (hiperestrogenismo en 1º. y 2º trimestre, hiperémesis gravídica, deshidratación, reposo prolongado en cama, síndrome nefrótico, cirugía, debe utilizarse en forma temporal compresión neumática intermitente y/o HBPM o HNF.

Diagnóstico de TEV: el diagnóstico clínico se sugiere con la elevación de la temperatura, sensación de pesantez y dolor en la pantorrilla, signo de Hommans (dorsiflexión del pie). Prueba de Lowenberg (inflado del manguito de presión arterial para provocar dolor), la cual rara vez se realiza, y con la presencia de flegmasía cerúlea dolens (principalmente en trombosis ileofemoral), y consiste en un aumento de presión que se obstruye el flujo arterial y produce necrosis tisular. Debe corroborarse con ultrasonido doppler venoso. **Figura 2.**



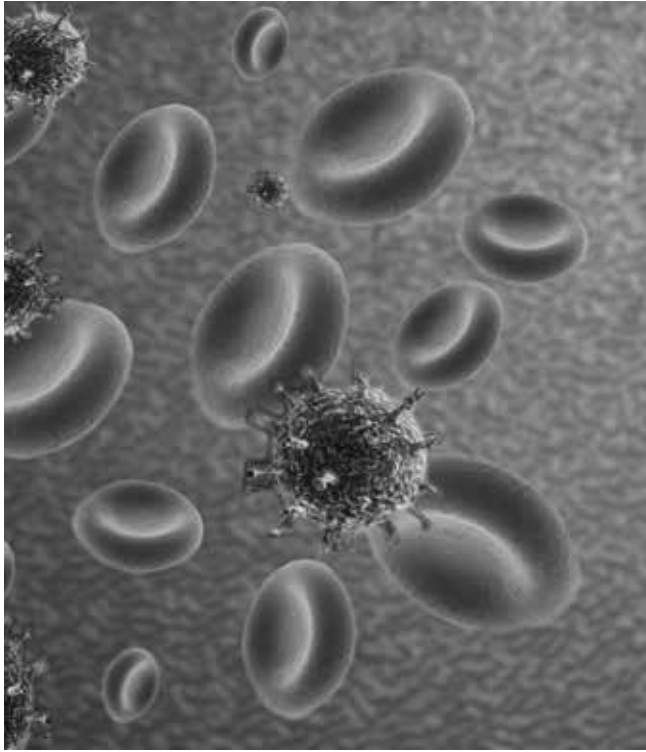
MÓDULO V

PATOLOGÍA INFECCIOSA



5.1

PATOLOGÍA INFECCIOSA



CAMBIOS INMUNOLÓGICOS EN EL EMBARAZO

Yareli Tapia Martínez
Jesús Carlos Briones Garduño

INTRODUCCIÓN

Hace más de 50 años Medawar propuso el paradigma del por qué el feto como un semialoinjerto no era rechazado por el sistema inmune materno, las observaciones de Medawar se basaron en asumir que la placenta es un aloinjerto que expresa proteínas paternas y que en condiciones normales debería ser rechazado, actualmente basados en amplios estudios y discusiones sobre el tema se ha observado que puede existir un mecanismo activo que previene una respuesta inmune materna en contra de los antígenos paternos, el trofoblasto y el sistema inmune materno se encuentran envueltos en un estado cooperativo establecido, ayudando el uno al otro para un embarazo exitoso.

Se plantea un nuevo paradigma en términos de respuesta inmunológica, la inmunología del embarazo es el resultado de la combinación de señales y respuestas originadas del sistema inmune materno y del sistema inmune feto-placentario.

Estas señales originadas en la placenta modularán la manera en que el sistema inmune materno se comportará en presencia de señales potencialmente dañinas.

La implantación durante los inicios del segundo trimestre del embarazo representa una herida abierta que requiere se active la respuesta inflamatoria. Durante la primera etapa el blastocisto tiene que abrirse paso a través del epitelio del útero para implantarse, dañar el tejido endometrial para invadir, seguido por el cambio del endotelio por trofoblasto, así como la invasión a los vasos maternos para asegurar un adecuado aporte sanguíneo feto-placentario. Todas estas actividades crean un campo de batalla de células invasoras, células muertas y células en reparación. Un ambiente inflamatorio es necesario para asegurar una reparación adecuada del epitelio uterino y la remoción de residuos celulares. Mientras tanto el bienestar materno se ve clínicamente afectado, la madre se siente enferma debido a la adaptación que está llevando a cabo en su cuerpo y a la presencia del feto, además de los cambios hormonales y otros factores, esta respuesta inflamatoria es responsable de los males matutinos.

El primer trimestre del embarazo es una fase proinflamatoria. La segunda fase inmunológica del embarazo es en muchos sentidos el estado óptimo de la madre, siendo un periodo de rápido crecimiento fetal y desarrollo, la madre, la placenta y el feto

entran en una simbiosis y el estado inmunológico se encuentra en periodo anti inflamatorio. La madre no sufre por más náuseas, fiebre como en el primer trimestre, en parte debido a que la respuesta inflamatoria no es predominante en este periodo.

Finalmente durante la última fase inmunológica del embarazo, el feto ha completado su desarrollo, todos los órganos son funcionales y están listos para el mundo exterior, ahora es necesario el parto, el cual está caracterizado por una respuesta inmune celular en el miometrio que promueve un proceso inflamatorio. Este ambiente pro inflamatorio promueve la contracción uterina, la expulsión del feto y la expulsión de la placenta. En conclusión el embarazo es una condición pro inflamatoria y anti inflamatoria dependiendo de la etapa de la gestación.

Existen dos interfaces inmunes materno-fetales en el embarazo humano, la interface comprende una interacción localizada en la decidua entre la inmunidad celular y el citotrofoblasto extravascular, la interfase II es entre la inmunidad celular de la circulación materna y el sincitiotrofoblasto que forma la superficie hemocorial de la placenta, la interface I desaparece en el tercer trimestre con regresión del trofoblasto invasor y la degeneración de los linfocitos, la interfase II es activada con el inicio de la circulación uteroplacentaria a las 8-9 semanas de gestación y continúa con el crecimiento placentario para convertirse en la interfase inmune dominante hasta el final del embarazo.

LINFOCITOS TH1 TH2

El papel de los linfocitos T en el embarazo necesita relacionarse a la alojenicidad del trofoblasto, estos se dividen en subpoblaciones de Th1 y Th2, que se distinguen por la producción de citocinas .

Los linfocitos Th1 producen principalmente citocinas IL-1, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ y factor de necrosis tumoral, mientras que los linfocitos Th2 son la fuente de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 y factor estimulante de las colonias granulocitomacrófago. La inmunidad celular depende de la actividad de linfocitos Th1, mientras que los linfocitos Th2 se encargan de la respuesta humoral.

La respuesta inmune mediada por inmunidad tipo 1 o tipo 2 es mediada por receptores Toll

(TLR), uno de estos es la IL 18 induce la producción de INF- γ y de los linfocitos Th1 y células NK.

El embarazo normal es caracterizado por un cambio en la inmunidad tipo Th2 y la inhibición de la respuesta inmune citotóxica de Th1, la cual puede ser dañina para el feto (reflejada por la relación inversa a nivel séricos de IL 2 y de IFN- γ con la edad gestacional al momento del parto en mujeres embarazadas sanas). IL-18 e IL-12 son las claves en la regulación del balance entre Th1/Th2. La IL-18 sola puede inducir la inmunidad tipo Th2, pero en la presencia de IL-12, la IL-18 estimula la respuesta inmunitaria mediada por Th1. En mujeres embarazadas sanas la abundancia relativa en la circulación de IL 18 sobre IL 12 expresada por el aumento de los niveles plasmáticos podría favorecer la inmunidad tipo Th2. Sumado a estos cambios en el balance de Th1/Th2, otras variables inflamatorias se encuentran alteradas en un embarazo normal y en la preeclampsia. Los niveles séricos de las citocinas pro inflamatorias IL-6 y TNF- α , las quimiocinas IL 8, IP 10, MCP 1, así como las moléculas de adhesión ICAM 1 y VCAM 1 se encontraron aumentadas en preeclampsia comparadas con un embarazo normal, resultando en un ambiente proinflamatorio aumentado a nivel sistémico.

La elevación de las concentraciones del receptor antagonista de IL-1 en la circulación en preeclampsia refleja una actividad aumentada de las citocinas pro inflamatorias IL 1a y B, las cuales tienen una vida media muy corta en el plasma y es difícil detectar una diferencia en los niveles séricos.

El incremento en los niveles séricos de la citocina inmunoregulatoria IL-10 puede ser un mecanismo compensatorio. Por otro lado los cambios en las citocinas que se encuentran en la circulación en las embarazadas sanas parecen ser anti inflamatorias al mostrar disminución de IL 1a, TNF- α y MCP 1 en comparación con las mujeres no embarazadas. Sin embargo, los niveles disminuidos de IL-10 y el incremento de IP 10 puede llevar a una respuesta proinflamatoria, de hecho en el tercer trimestre de un embarazo normal parece haber un estado inflamatorio controlado que se expresa por la elevación sérica de CRP. Curiosamente un estado de inflamación controlada en la interfase feto-materna en embarazos tempranos con producción de citocinas pro inflamatorias y quimiocinas se ha pensado que es benéfico para la invasión del trofoblasto. Las concentraciones plasmáticas de TGF- β 1 han sido observados en preeclampsia previamente sin observar diferencia

entre los niveles en mujeres sanas y preeclampsia. La respuesta inflamatoria asistencia materna es característica tanto en el tercer trimestre de un embarazo normal como en preeclampsia, aunque de forma excesiva en esta última, involucra una fase de reacción aguda, así como un estrés oxidativo y las citocinas en la circulación están centradas en ese proceso. Las citocinas proinflamatorias principales son IL-6, que puede inducir una respuesta aguda.

La regulación de los linfocitos TH1 asociado a una respuesta inmune celular es esencial, se ha observado que durante el embarazo normal humano y a un poco después del parto las células CD4 y CD 8 de la sangre periférica producen menores citocinas TH1 como son IFN- γ e IL2 y en cambio se producen mayores cantidades de citocinas TH2 como IL-4. También se observó que el mecanismo de apoptosis en las células T se encuentra marcadamente disminuido durante el embarazo normal.

Muchos estudios han reportado el predominio de la inmunidad mediada por TH2, y la supresión de la inmunidad mediada por Th1 durante el embarazo, recientemente el paradigma Th1/Th2 ha sido predefinido para incluir Th17 y Linfocitos T reguladores debido a que se ha observado su presencia aumentada en la decidua, sangre periférica, nódulos linfáticos en las mujeres embarazadas.

Existe una subpoblación especializada de células T conformadas por CD25 CD4 así como células T reguladoras involucradas en la prevención de la autoinmunidad. Diferentes estudios han mostrado que las células T reguladoras pueden prevenir el rechazo de injertos, indicando que estas células son potentes supresores de la respuesta de células T. Las células T reguladoras se crean en el timo como resultado de una selección negativa alterada y están presentes en la vida fetal, sin embargo, existe evidencia que sugiere que estas células también desarrollan respuesta a estímulos antagónicos bajo circunstancias no inmunogénicas.

EL mecanismo por el cual las células T reguladoras suprimen la respuesta es desconocido. Tanto el mecanismo celular como el mecanismo basado en citocinas han sido propuestos como un papel para la IL-10 y el TGF-B.

La identificación de las células T reguladoras está asociado con la expresión de CD25, este receptor se encuentra expresado también en las células T activadas normales. Sin embargo, en contraste con ellas, la expresión de CD25 durante la activación de las células T reguladoras no expresa otros marcadores asociados con activación. Recientemente se encontró un gen que codifica el factor de transcripción Foxp3 que ha sido asociado con la generación y función de las células T reguladoras en ratones y que parece no expresarse en células T activadas normales.

Durante el embarazo, el sistema inmune materno tolera el feto, el cual expresa antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad paterno. La evidencia actual sugiere que el sistema inmune materno en humanos es consciente de la presencia de esta aloinjerto, pero tiene una falla al montar la respuesta inmune clásica, el mecanismo detrás de esta tolerancia aún es oscuro. Un mecanismo importante que ha emergido en la tolerancia materno-fetal es el cataclismo del triptófano por las células dendríticas. La separación del triptófano por la enzima indolamina dioxigenasa nos lleva a la supresión de la respuesta de células T. Sorprendentemente la inhibición de la indolamina ha mostrado que conlleva a aborto alógeno, lo que sugiere que la actividad de la indolamina es el mecanismo clave involucrado en la tolerancia materno-fetal en ratones, aunque los estudios en humanos aún son limitados, la indolamina ha sido detectada en los macrófagos de la decidua humana y ha mostrado ser capaz de inhibir la respuesta de células T. Curiosamente la expresión de indolamina puede ser influenciada por el antígeno de linfocito T citotóxico (CTLA-4), una molécula expresada por las células T reguladoras.

Estos datos indican que el incremento temprano en la supresión de las células T y células NK durante el embarazo puede estar relacionado al mecanismo para aceptar o rechazar el feto en embarazos tempranos respectivamente, el posterior decremento de los linfocitos T ayunadores y células NK puede estar relacionado al mantenimiento del embarazo, el incremento posparto de los linfocitos T, de las células T citotóxicas y CD5 con células B puede estar relacionado al aumento de enfermedades autoinmunes en el posparto,

y el efecto inmunológico del embarazo permanece hasta un año después del parto.

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

El trofoblasto humano no expresa el MHC clásico (HLA-A, B, D), en la interfase I se expresa el HLA C, E y G, el sinciotrofoblasto (interfase II) no expresa HLA, sin las moléculas de MCH que inhabilita la presentación de antígenos por lo que es difícil considerar la inmunidad mediada por células T en la interfase II, se considera que en la etapa temprana del embarazo la inmunidad esta mediada por células NK, NKT y macrófagos, la mala adaptación inmunológica en este periodo y en la interfase I lleva a un aborto, por lo que es de especial importancia la inmunidad mediada por células NK.

Las células del estroma decidual están exentas de múltiples actividades inmunológicas que son relevantes en la comunicación materno-fetal que llevan a un embarazo normal o a un aborto.

El HLA-G es una clase de antígeno de complejo mayor de histocompatibilidad Ib con un bajo grado de polimorfismo, es altamente expresado, sin embargo niveles bajos de expresión de este antígeno ha sido detectado en diferentes tejidos en los cuales la expresión fue asociada con inmunotolerancia.

Los múltiples sistemas que controlan la tolerancia materno-fetal durante un embarazo normal, el antígeno humano leucocitario G (HLA-G) que fue descubierto en el trofoblasto es expresado preferentemente en este tejido, el bajo número de alelos reduce la posibilidad de reacción alopecia por los linfocitos T citotóxicos maternos en contra del trofoblasto. Más aun el potencial citotóxico de las células NK de la decidua contra el trofoblasto es bloqueada probablemente por receptores inhibitorios que se unen al HLA-G y que son expresados por estas células NK.

La IL-10 incrementa la expresión de HLA-G por las células del estroma de la decidua.

La progesterona y el AMPc regulan la expresión de HLA-G.

EL INF- γ , así como, la progesterona sumado al AMPc son capaces de inducir la expresión de HLA-G por las células estromales de la decidua.

Sin embargo, tienen efectos contrarios en la secreción de IL-10 por estas células, la progesterona y el AMPc la incrementan, mientras que el INF- γ

lo disminuye. La IL-10 y progesterona favorecen la gestación, el efecto del INF- γ puede observarse no como un factor que favorece el aborto sino como un mecanismo de regulación. De hecho, la progesterona induce la secreción de ambas IL-10 e IL-5 por las células estromales de la decidua, y estas posteriormente activan las células NK mediante citocinas las cuales son la fuente principal de INF- γ . Por otro lado el INF- γ puede controlar la secreción local de IL-10 por las células estromales de la decidua.

GLICOPROTEÍNA ESPECÍFICA DEL EMBARAZO 1A

Se ha propuesto que las células del sistema inmune innato podrían ser capaces de distinguir el estado de embarazo del no embarazo produciendo una señal llamada P.

La glicoproteína 1a específica del embarazo (PSG1a), una glicoproteína principal miembro de una familia de glicoproteínas secretadas por el trofoblasto podría modular la activación de la presentación de antígenos, al promover el cambio de células T de la inmunidad materna a un fenotipo menos agresivo.

La glicoproteína específica del embarazo (PSG), es sintetizada por el trofoblasto y parece ser esencial para un embarazo exitoso, ya que niveles bajos de esta glicoproteína están asociados con condiciones patológicas, incluyendo aborto espontáneo y restricción de crecimiento fetal. Además la administración de anti-PSG puede inducir abortos espontáneos en primates. En estudios previos se ha demostrado que la PSG1a recombinante es capaz de modular el metabolismo por el cual los monocitos regulan la activación de células T y su proliferación in vitro e in vivo. Más aún otros grupos han demostrado el efecto biológico de PSG de ratones en personas y viceversa al inducir IL 10, IL 6 y TGF-B en humanos y la expresión de PSG 1 PSG 6 y PSG 11 y observar la secreción de citocinas antiinflamatorias por humanos y ratones.

CÉLULAS DENDRÍTICAS.

Las células dendríticas pueden responder a señales específicas del embarazo, las células dendríticas son una población heterogénea altamente especializada del grupo de las células presentadoras

de antígenos, reconocidas por su papel crucial en la regulación de la inmunidad adaptativa e innata.

Las señales generalmente inducen la maduración de las CD, y promueven su migración de los tejidos periféricos a órganos linfoides secundarios e incrementa su capacidad de inducir y regular la respuesta en efectuar de las células T. Se han encontrado en estudios recientes que las CD tienen un papel importante en generar tolerancia, limitando la inflamación descontrolada y manteniendo la homeostasis de la inmunidad celular.

El incremento de los niveles de antígeno y la expresión de moléculas co-estimuladoras como CD80, CD86 y CD40 son importantes para la expresión de moléculas inhibitorias como el ligando para la muerte celular programada (PD-1), PD-1 y PD-2 pueden actuar de forma sinérgica para inhibir la activación de células T, así como su proliferación y la liberación de citocinas.

Considerando el papel de las citocinas en la respuesta celular efectora, el estímulo que induce IL-12 en promover la producción de INF- γ , lo que induce un estímulo de IL-10 y TGF- β para diferenciación celular. Además la IL-4 y la IL-10 son candidatos para una señalización mediada por Th2 para activar células dendríticas, aunque se ha demostrado que su deficiencia aún permite la activación de CD mediada por Th2.

El reconocimiento de las células dendríticas permite iniciar la respuesta en las células T nativas, así como su participación. En la educación de las células T ayudadoras, la proteína PSG1a tiene un papel importante en la regulación de la función de las células dendríticas para modular la respuesta inmune adaptativa.

MICROPARTÍCULAS

Algunas partículas celulares pueden ser divididas en micropartículas menores a 100 nm, que son productos de la activación celular o de necrosis. Existen también otras nanopartículas más pequeñas llamadas exosomas, las cuales son vesículas internas de endosomas o cuerpos multivesiculares y están relacionados con el medio extracelular y con la superficie celular. Las micropartículas y los exosomas pueden ser detectados en la circulación de las mujeres embarazadas y no embarazadas. La formación de macropartículas está incrementada en condiciones asociadas con inflamación del sistema como síndrome metabólico. Durante el em-

barazo normal las micropartículas se incrementan y aún más en preeclampsia, incluyen no solamente partículas de plaquetas, endotelio y leucocitos, sino también derivadas de sinciotrofoblasto usualmente llamadas STBMs, estas al interactuar con células del sistema inmunológico endotelial pueden contribuir a la inflamación del sistema tanto del embarazo normal como del embarazo con preeclampsia. Sin embargo, la actividad inhibitoria también ha sido atribuida a los exosomas derivadas del trofoblasto. In vitro estas disminuyen la actividad de las células T, este cambio ha sido observado repetidamente ex-vivo durante el embarazo normal.

Las citocinas pueden causar radicales libres de oxígeno que regulan los genes que codifican para citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión. Las concentraciones de IL 6 y TNF α se correlacionan con los niveles de CRP, la relación inversa entre TGF- β 1 y los niveles de malondialdehído de las embarazadas sanas indica que el TGF- β 1 puede inhibir la preordinación lipídica producida en un embarazo normal. La concentración de MCP-1 e ICAM-1 muestra una correlación positiva con CRP y niveles de malondialdehído en las pacientes con preeclampsia lo que implica el reclutamiento de leucocitos y adhesión de ellos a las células endoteliales que son procesos centrales en la reacción inflamatoria intravascular y del estrés oxidativo observado en la preeclampsia. La correlación de MCP-1 e ICAM-1 con los valores de presión sanguínea y los parámetros de función hepática, respectivamente sugiere que estas citocinas y la mediación en el proceso inflamatorio podrían contribuir al desarrollo de hipertensión y daño hepatocelular en estos desordenes específicos.

Las citocinas quimiocinas y moléculas de adhesión pueden ser mediadores potenciales en la disfunción endotelial, lo que es un marcador del síndrome en la preeclampsia. Se ha observado que estas variables inflamatorias están relacionados a marcadores de activación endotelial y daño. Ciertos órganos con fenestraciones endoteliales como el riñón, hígado y el cerebro son desproporcionalmente afectados en la preeclampsia. Curiosamente las concentraciones séricas de IP-10, MCP-1 e ICAM-1 también se relacionaron a los parámetros renales y hepáticos.

Los resultados han demostrado el papel central de estas moléculas inflamatorias en la mediación del daño endotelial. EL IP 10 fue el que mostró mayor asociación con la disfunción endotelial, de hecho esta molécula tiene propiedades pro-inflamatorias y anti-angiogénicas y propuesta

como un ligado potencial entre inflamación y anti-angiogénesis en la preeclampsia.

La relación inversa entre IP-10 con el peso fetal al nacimiento de mujeres con embarazos normales sugiere un papel inhibitorio en la angiogénesis placentaria.

TNF- α también puede obtener disfunción celular y daño, sin embargo no se observó relación significativa entre las concentraciones séricas y los marcadores endoteliales.

Se asume que la placenta es una fuente potencial de citocinas inflamatorias en la preeclampsia.

Curiosamente el sinciotrofoblasto esparce residuos placentarios en la circulación materna en la preeclampsia en grandes cantidades. La cantidad de estos residuos de trofoblasto puede ser rastreada por copias de DNA fetal en el plasma materno.

Sin embargo, los niveles de citocinas en otras moléculas en la circulación no mostró una correlación significativa con los niveles de copias de DNA fetal lo que indica que el proceso de depuración del trofoblasto, tal vez no contribuya sustancialmente a la elevación en la concentración de moléculas inflamatorias de circulación.



ENDOTELIOPATÍA EN SEPSIS, BASES MOLECULARES, Y FISIOPATOLOGÍA

Ángel Augusto Pérez Calatayud
Eduardo Daniel Anica Malagón

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una condición clínica grave que representa la respuesta no organizada de un paciente a una infección, la cual tiene una alta tasa de mortalidad. Las respuestas inmunes y fisiológicas normales están orientadas a erradicar los patógenos y la fisiopatología de la sepsis, lo que se debe a la regulación inapropiada de esta respuesta, caracterizada por alteraciones macrohemodinámicas asociadas a la disfunción orgánica. Actualmente, la sepsis se considera como una desintegración fundamental de los sistemas de control de las redes de señalización intercelular y de los mecanismos neuroendocrinos e inmunes reguladores durante el momento de la lesión sistémica y el estrés microbiano invasivo. Dentro de este complejo mecanismo molecular de señalización de la enfermedad el endotelio y sus componentes forman parte fundamental para que éste se lleve a cabo. El motivo de esta revisión es hacer una puesta al día de la importancia de la microcirculación en la patogénesis de la sepsis como un paso importante para entender y mejorar la supervivencia de la misma.

EL SISTEMA ENDOTELIAL

La microcirculación está compuesta por arteriolas con un diámetro menor a 100 μ m, lechos capilares y vénulas, que realizan funciones homeostáticas como el aporte de oxígeno a los tejidos, el intercambio de nutrientes y de igual forma productos de desecho, modulan la respuesta inflamatoria y regulan la migración de células a los tejidos, regulación del flujo microvascular, expresión de moléculas de adhesión, modulación del tono vascular y coagulación. Si bien su estructura es sencilla posee funciones únicas asignadas a diferentes lechos vasculares según el órgano al que pertenezcan.

Para entender la disfunción de la microcirculación durante la sepsis, es necesario conocer la respuesta de la microvasculatura al contagio. La contestación clásica inflamatoria a la infección, se compone de calor, enrojecimiento, dolor y la hinchazón. Desde el punto de vista de la microcirculación, estas respuestas reflejan un flujo sanguíneo regional alterado, incremento de la permeabilidad

vascular, reclutamiento de leucocitos y activación de la coagulación.

Estos cambios fisiológicos son apropiados y necesarios para que una infección aguda progrese y genere una lesión mayor. Esta red vascular cuenta con un mecanismo regulador que permite el flujo de la microcirculación para permanecer independiente de los cambios en la presión arterial sistémica. El principal componente de este sistema son las células endoteliales, quienes rodean la luz del vaso sanguíneo formando una barrera de permeabilidad microvascular. La integridad de los vasos se ve influenciada por la interacción de células endoteliales con la matriz extracelular, glicocálix y células circulantes.

GLICOCÁLIX

El glicocálix es una estructura compleja rica en proteoglicanos y glicoproteínas que recubre el endotelio vascular, el endocardio y los vasos linfáticos. El glicocálix está formado por componentes del plasma relacionados entre sí de una manera directa o a través de sus componentes proteicos.

La eliminación enzimática de cualquiera de sus constituyentes afecta drásticamente las propiedades del glicocálix, lo que incrementa la respuesta inflamatoria, la activación de la coagulación, por lo que es de gran importancia considerar la interacción sinérgica de todos sus componentes y mantenimiento de su integridad. El glicocálix endotelial es un determinante importante de la permeabilidad vascular; es capaz de limitar o permitir el acceso de moléculas de la membrana celular endotelial. Además, influye en la interacción de la pared de los vasos con eritrocitos,

plaquetas y leucocitos, albergando moléculas de adhesión y atenuando las mismas. Por lo tanto, en condiciones normales, las cadenas de glucosaminoglicanos y los componentes solubles del glicocálix parecen favorecer la adhesión molecular y el transporte enzimático. Los estímulos que degradan el glicocálix o inducen una integración en su estructura más abierta, tales como enzimas, citocinas, isquemia y reperfusión, aumentan las moléculas de adhesión, que, a su vez, permiten la interacción celular con el endotelio, alterando las microvellosidades del glicocálix y su membrana (**Figura. 1**).

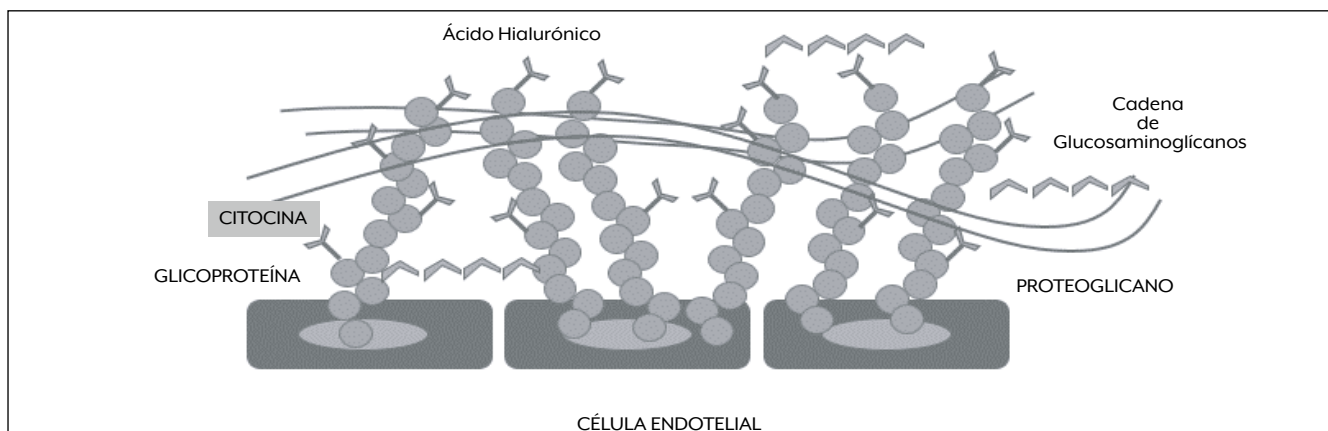
INTERACCIÓN CON LAS CÉLULAS FAGOCÍTICAS

Un patógeno bacteriano entra clásicamente en un sitio estéril en el que las células residentes detectan al invasor e inician la respuesta inflamatoria.

ENDOTELIO EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

Cuando un número limitado de bacterias invaden, las respuestas locales son suficientes para eliminar a los patógenos y controlar su progresión, evitando de esta manera que la infección se difunda. Tanto células presentadoras de antígenos (CPA), como los macrófagos y las células dendríticas son quienes alertan de la presencia de una infección. Estas moléculas son reconocidas por receptores de CPA, que responden mediante la secreción de citoquinas y contribuyen a la respuesta inflamatoria innata.

Figura 1. Representación gráfica del glicocálix mostrando sus componentes principales: los proteoglicanos, con sus cadenas unidas de glucosaminoglicanos y glicoproteínas.



Los macrófagos fagocitan las bacterias y producen una gama de citocinas proinflamatorias, que inician la respuesta del sistema inmune innato al germen bacteriano. Se considera que estos macrófagos empiezan a producir y liberar interleucina-1 (IL), factor de necrosis tumoral (TNF), e IL-6, así como quimiocinas, tales como IL-8 (CXCL8). Si las bacterias inundan esta primera línea de defensa, se espera que los neutrófilos sean suficientes para erradicar la bacteria.

En el sitio de la inflamación serán reclutadas células adicionales que ayudarán a la erradicación del patógeno. Las citocinas secretadas por las células inflamatorias estimulan la síntesis de moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales. Las células blancas circulantes se unen de forma transitoria a las células endoteliales, y luego se reclutan a través de la pared vascular al sitio de la inflamación. Las micropartículas de Ácido Ribonucleico (MICRO-ARNs) también han sido implicados en la regulación de moléculas de adhesión. Los neutrófilos emplean varias vías para destruir a los microorganismos: la fagocitosis, con la subsecuente eliminación intracelular de los mismos, y la liberación al medio extracelular de sus proteínas con actividad antimicrobiana.

Para la eliminación intracelular el primer paso en la muerte de las células fagocíticas de bacterias consiste en la fagocitosis del patógeno.

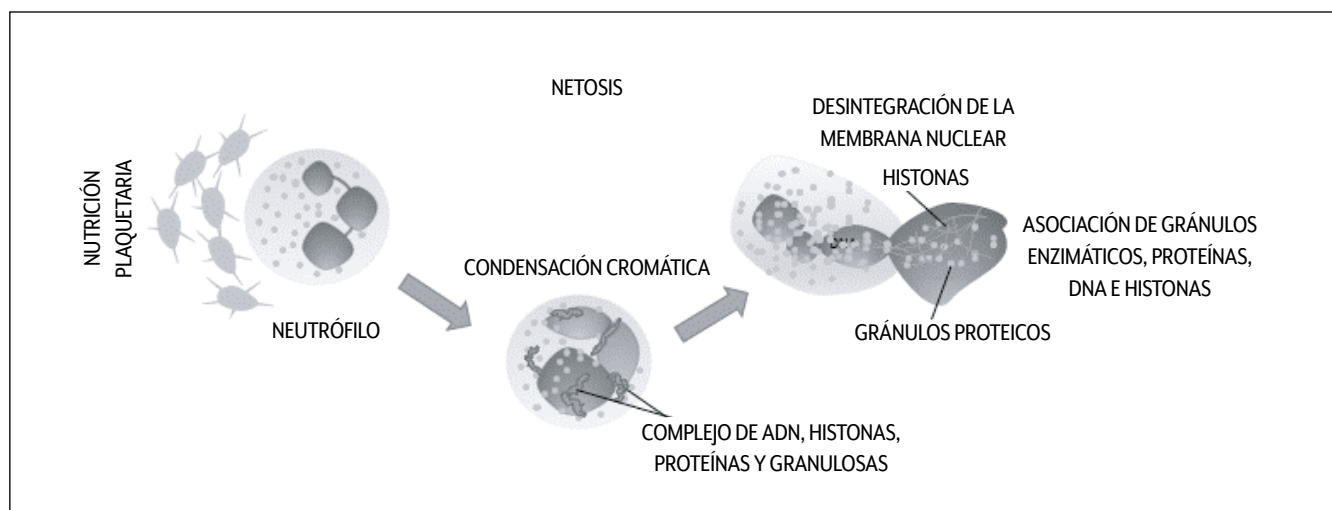
Cuando la bacteria entra en el huésped, son opsonizadas con las proteínas del visitante, que incluyen anticuerpos y fragmentos de complemento que interactúan con diferentes receptores en la superficie de los neutrófilos que ayudan a la fagocitosis mediante el reconocimiento de las proteínas opsonizadas en la superficie de las bacterias.

Ya dentro del neutrófilo actúan moléculas citotóxicas presentes en sus gránulos citoplásmicos y que son vertidas al fagosoma, la acción tanto de los radicales libres del oxígeno (anión superóxido, radicales hidroxilos, peróxido de hidrógeno), del nitrógeno (óxido nítrico) como de moléculas con actividad microbicida, finalmente eliminan el microorganismo, sin destruir al neutrófilo.

Este contenido también se puede liberar hacia el exterior, lo que induce la eliminación del microorganismo extracelular, pero con la posibilidad de generar daño al tejido circundante.

En la actualidad se conoce una tercera vía para la contención de los microorganismos, que implica, además, la muerte del propio neutrófilo conocida como netosis. En este mecanismo intervienen los complejos o redes de trampas extracelulares de neutrófilos (TEN), no hay exposición a fosfatidilserina, activación de caspasas, ni fragmentación de ADN, como ocurre en la apoptosis. **(Figura. 2)**

Figura 2. Las TEN son una barrera física que en muchos casos evita la diseminación de los microorganismos e incluso facilita su muerte al favorecer una alta concentración local de moléculas antimicrobianas



Estas redes están constituidas por la cromatina nuclear (ADN + histonas), proteínas de los gránulos de los neutrófilos y proteínas citoplasmáticas asociadas a ella. Las TEN son una barrera física que evitan tanto la diseminación de los microorganismos como el daño al tejido que lo rodea, participando así en la regulación de diversas infecciones y del proceso inflamatorio.

El componente mayoritario de las TEN es el ADN, el cual forma las fibras sobre las cuales se encuentran diferentes moléculas contenidas en el citoplasma o en los gránulos de los neutrófilos, además tiene la presencia de histonas (H1, H2A, H2B, H3 y H4), elastasa, catepsina G, mieloperoxidasa, lactoferrina y gelatinasa. Una amplia variedad de microorganismos son inmovilizados en estas trampas extracelulares, incluyendo bacterias, hongos y parásitos, aquí encuentran una concentración letal de agentes antimicrobianos. La liberación de TEN no solo es activada por patógenos y sus componentes, sino también mediante plaquetas activadas con lipopolisacáridos o el plasma de pacientes sépticos (mecanismo indirecto). Durante la sepsis grave, las plaquetas pueden inducir la activación de neutrófilos secuestrados en la microvasculatura vía receptores tipo Toll (TLR4, receptor tipo Toll 4), conduciendo a la formación de TEN. En contraste con el mecanismo directo, el mediado por plaquetas activadas puede llevar apenas unos minutos en condiciones de flujo constante. Estas TEN atrapan bacterias presentes en la circulación sistémica, aunque ocasionan daño endotelial.

Varios estudios sugieren que las vías de señalización de diferentes mecanismos de muerte están conectadas entre sí para atrapar y/o matar al patógeno, no actúan por separado.

INTERVENCIÓN DE LOS LINFOCITOS

Durante las infecciones bacterianas, existen interacciones entre las CPA y los linfocitos, como parte de la respuesta inmune adaptativa. El antígeno microbiano es presentado a las células T por las CPA, en conjunto con otras proteínas de la superficie celular, como linfocitos CD3 y otras moléculas coestimuladoras.

Los linfocitos T CD4 también secretan citoquinas, como el interferón (IFN), que activan a las células fagocíticas para eliminar bacterias intracelulares e interactuar con los linfocitos B, los

cuales producirán anticuerpos antimicrobianos. Este proceso induce la liberación de IL-12 y sostiene la expresión de moléculas coestimuladoras.

Los pacientes sépticos experimentan una disminución significativa en el número de linfocitos por apoptosis, que contribuye al estado de inmunosupresión; además hay un menor porcentaje de linfocitos T CD4+ los mismos que no pueden recibir el estímulo apropiado de CPA, con el fin de responder adecuadamente a una segunda infección. Como resultado existe la activación de la muerte celular programada o apoptosis. Durante esta vía de muerte celular, la integridad de la membrana plasmática se mantiene intacta hasta casi el final del proceso, cuando liberan sus sustancias tóxicas del interior de la célula al medio ambiente circundante. La apoptosis es activada por dos cascadas de señalización, la vía extrínseca (caspasa-3) e intrínseca (caspasa-9).

COAGULACIÓN Y SEPSIS

La coagulación se regula mediante tres mecanismos anticoagulantes: el inhibidor de la vía del factor tisular (IvFT), la antitrombina y la proteína C. La sepsis se asocia con deterioro de la función de las tres vías, principalmente como consecuencia de la disfunción endotelial, originando: la generación de trombina mediada por el factor tisular (FT), anticoagulación disfuncional y la alteración de la fibrinólisis.

El FT es el principal iniciador de la activación de la coagulación en la sepsis. Está claro que los monocitos y macrófagos son importantes fuentes de FT en la sepsis grave, sin embargo, las células endoteliales también contribuyen en gran medida. A su vez, las células endoteliales activadas por productos bacterianos o citoquinas pro-inflamatorias, tales como el TNF o la IL1 expresan FT en su superficie, mismo que se une y activa el factor de coagulación VII, que a través del factor X da como resultado la generación de trombina y fibrina inducida por sepsis. Este es el punto de control que resulta bloqueado por el IvFT, que es un producto de las células endoteliales y las plaquetas, el mismo que inhibe el complejo de factor tisular - Factor VIIa en presencia de Factor Xa.

La antitrombina es el principal inhibidor de la trombina y factor Xa. Durante la sepsis, la concentración de antitrombina disminuye de manera importante secundario a su escasa

producción, degradación (por lo menos en parte por la elastasa de los neutrófilos activados) y el consumo causado por la generación sostenida de trombina. La función de la antitrombina se ve aún más comprometida por disminución en la producción de glicosaminoglicanos en la superficie endotelial, que está mediada por citoquinas proinflamatorias. La coagulación utiliza dos cofactores, los factores Va y VIIIa, para amplificar en gran medida la generación de fibrina; pero ambos pueden ser inhibidos de igual manera por la proteína C, que es el tercer mecanismo de afección de la coagulación en la sepsis. En las células endoteliales, el receptor de proteína C se une al precursor de la proteína C y la presenta al complejo trombina-trombomodulina. Esto permite la degradación de los factores Va y VIIIa por proteólisis limitada. Sin estos cofactores, el sistema de la proteína C presenta deterioro por la disminución de la síntesis, el aumento al consumo de la proteína C y la disminución de la activación de la misma, debido a la reducción de la expresión de trombomodulina y

del receptor endotelial de la proteína C24, lo que modifica significativamente a la microcirculación. Una vez activadas, las células endoteliales incrementan la respuesta inflamatoria con lo que inicia un círculo vicioso de tumefacción, apoptosis, consumo de proteína C, activación, disfunción y lesión endotelial que evoluciona a trombosis microvascular y disfunción orgánica múltiple (Figura. 3). Los fisiopatológicos de estas alteraciones finalmente se resumen en los siguientes cambios en la microcirculación:

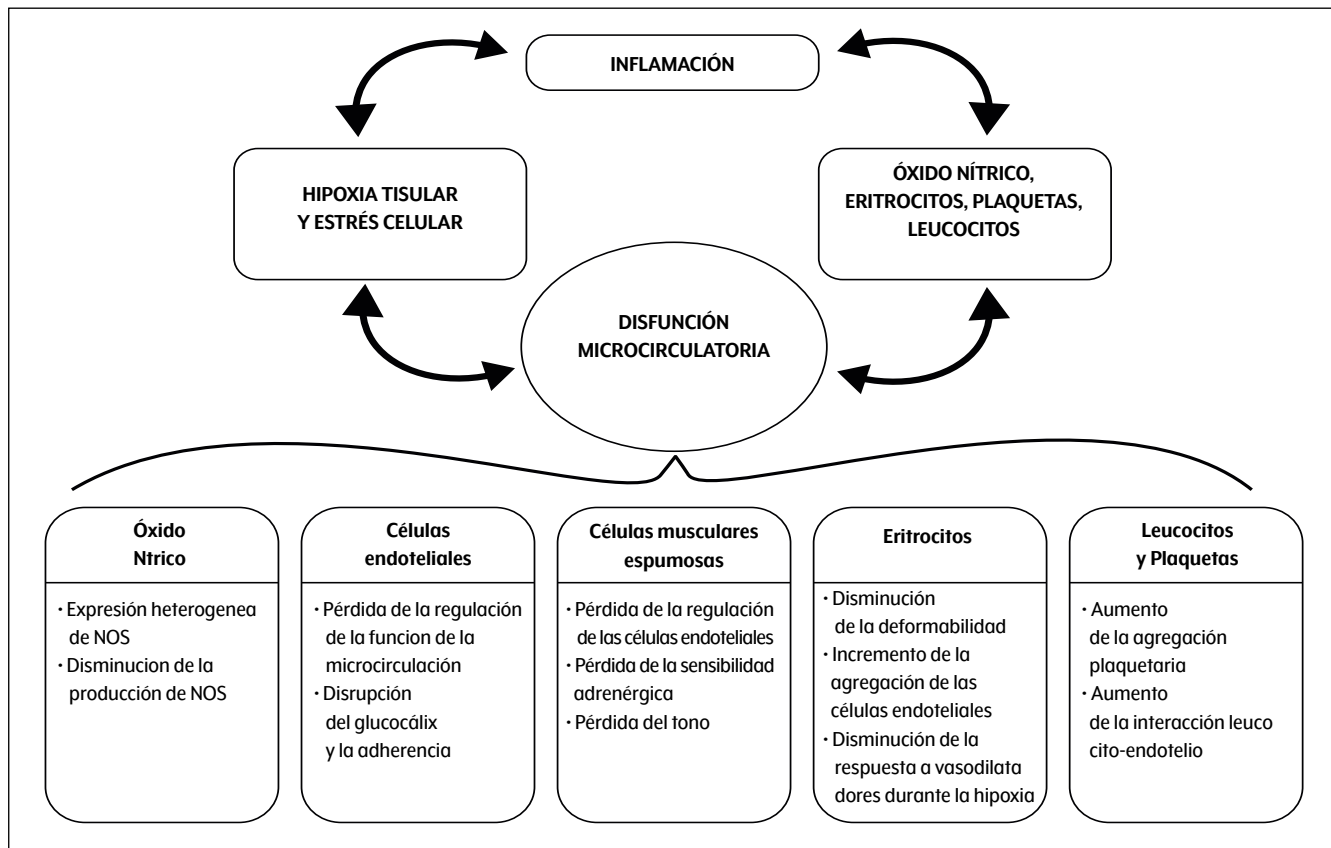
Hipoxia tisular:

Las alteraciones microcirculatorias se asocian con zonas de bajos niveles de presión parcial de oxígeno (PO₂) tisular.

Isquemia/reperfusión:

Tanto la presencia de flujo intermitente como la ausencia de éste en algunos capilares puede llevar a áreas de daño y eventualmente a la amplificación de la respuesta inflamatoria y del daño tisular.

Figura 3. Mecanismos de disfunción de la microcirculación



Heterogeneidad:

La coexistencia de unidades capilares bien perfundidas y otras mal perfundidas o no perfundidas pudieran ser responsables de la disminución en la capacidad de extracción de oxígeno en los pacientes sépticos.

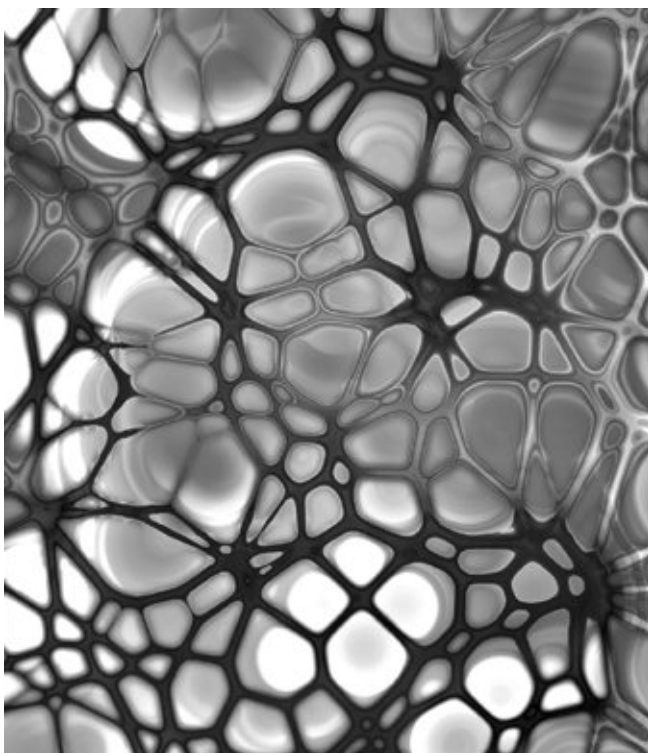
Es importante destacar que algunos capilares con ausencia de flujo en un momento dado pueden estar bien perfundidos en los siguientes minutos, señalando así que la microcirculación es un proceso dinámico, lo cual se exacerba aún más en pacientes sépticos.

En las primeras fases del choque séptico se ha señalado que los indicadores de flujo sanguíneo microcirculatorio pueden servir como marcadores precoces de hipoperfusión tisular y anunciar el inicio de una falla circulatoria y disfunción multiorgánica.

Finalmente, la búsqueda precoz de datos de falla microcirculatoria puede ser trascendente,

con base al impacto de nuestras maniobras de resucitación para prevenir o limitar esta disfunción. Esto sirve de sustento a la hipótesis de que la presencia de falla orgánica en fase temprana es un fenómeno dependiente de perfusión mientras que el desarrollo de falla orgánica en fase tardía se encuentra íntimamente relacionado a disfunción mitocondrial y desarrollo de una falla bioenergética.

El estudio de la microcirculación y su disfunción es un acercamiento en la comprensión de la fisiopatología de la sepsis, dando a notar la importante intervención que tiene en todo el proceso. La microcirculación debe ser un blanco terapéutico en sepsis y la creación de biomarcadores que identifiquen tempranamente su alteración para la creación de nuevos tratamientos para su restauración que impacte en la supervivencia de los enfermos.



MICROCIRCULACIÓN EN SEPSIS, MONITOREO Y TRATAMIENTO

Ángel Augusto Pérez Calatayud

INTRODUCCIÓN

Durante muchos años se han concentrado esfuerzos en la investigación clínica de los parámetros hemodinámicos en el manejo de los pacientes sépticos. En la actualidad la evaluación de la microcirculación ha cobrado importancia para entender la fisiopatología de los trastornos circulatorios y la serie de eventos que llevan a la aparición de falla multiorgánica. El motivo de esta revisión es dar a conocer los sistemas de monitoreo y las intervenciones disponibles en el manejo de los pacientes sépticos con disfunción de la microcirculación.

EVALUACIÓN DE LA MICROCIRCULACIÓN

La presencia de alteraciones de la microcirculación y la persistencia de éstas en el flujo microvascular se asocia con un incremento de la mortalidad y se considera que puede ser un dato temprano del desarrollo de falla multiorgánica.

Tomando en cuenta las alteraciones de la microcirculación durante la sepsis, es necesario evaluar el flujo de la microcirculación para establecer estrategias de perfusión microvascular para el manejo del paciente séptico.

El monitoreo de la microcirculación se puede clasificar de la siguiente manera:

1. Observación directa.
2. Monitoreo de la Perfusión y oxigenación tisular,
3. Biomarcadores

1. OBSERVACIÓN DIRECTA

Video microscopia intravital:

Es el estándar de oro, el cual ha proporcionado la mayoría de la información obtenida a nivel experimental, sin embargo no es aplicable en seres humanos al utilizar microscopios de gran escala sobre preparaciones de tejido pre-tratado con tinciones fluorescentes.

Videocapilaroscopia del lecho ungueal:

La primera en utilizarse a la cabecera del enfermo. Consiste en la visualización mediante un microscopio ordinario del límite entre la cutícula y la uña, utilizando un medio de inmersión.

Actualmente su utilidad se enfoca en estudiar alteraciones de la microcirculación en enfermedades crónicas como diabetes, vasculitis, enfermedades reumatológicas. Su uso en pacientes graves es limitado debido a la sensibilidad del área subungueal a la temperatura (corporal y ambiental), fármacos y situaciones clínicas que alteren el tono vascular.

Luz ortogonal polarizada (LOP):

La luz reflejada de la superficie es descartada al pasar por un analizador ubicado en ángulo recto respecto a la fuente de luz, dejando a una cámara componer la imagen con la luz no polarizada reflejada desde el tejido hasta 3 mm bajo la superficie.

Videomicroscopia de campo oscuro:

Esta técnica óptica evalúa la microcirculación de forma no invasiva, mediante un videomicroscopio portátil. Está basado en el mismo principio de adquisición de imágenes que la LOP, siendo su principal diferencia la fuente de luz. Múltiples diodos emisores de luz (LED), ubicados en forma concéntrica producen el efecto óptico denominado iluminación lateral de campo oscuro. La luz es absorbida por la hemoglobina contenida en los eritrocitos y dispersada o reflejada por leucocitos o el resto de las estructuras.

Las imágenes obtenidas por SDF dan una mayor nitidez y contraste comparadas con la OPS, con menor interferencia, originadas por el reflejo de dicho haz de luz sobre la superficie de los órganos. Las ventajas del SDF son el permitir evaluar múltiples parámetros (densidad, flujo, heterogeneidad). Habitualmente los sitios donde se puede usar son: lengua, uña, párpado, ileostomía, colostomía, mucosa rectal o vaginal. Existen limitaciones técnicas a considerar como son: evitar el movimiento del paciente (necesidad de sedación), requerir que previamente la saliva y las secreciones orales sean removidas, emplear un adecuado nivel de presión (no se debe comprimir en exceso) y el aplicar un contraste óptimo de la luz. La importancia del área sublingual radica en ser de fácil acceso, presentar un origen embrionario común con el intestino y además exhibir una buena correlación tonométrica entre la PCO₂ sublingual con la PCO₂ gástrica, lo cual es clínicamente relevante, pudiendo ser una zona representativa de la perfusión enteral.

Los métodos diagnósticos actuales tienen sus limitaciones, ya que requieren equipo y per-

sonal capacitado, lo cual no está ampliamente disponible en todos los medios. Es necesaria una mayor simplificación, estandarización y automatización de la captura y análisis de datos antes de su uso generalizado en la práctica.

2. PERFUSIÓN MICROVASCULAR U OXIGENACIÓN TISULAR

Flujometría por Láser Doppler:

Esta mide flujo en un volumen variable de tejido (0,5-1 mm³), sin embargo, no es capaz de detectar vasos individuales, así sólo nos permite una estimación promedio de la perfusión tisular (al menos 50 vasos), pero no entrega información sobre morfología, tipo de vaso, dirección del flujo y heterogeneidad de la perfusión.

Electrodos de PO₂:

Miden exactamente la PO₂ tisular cuando está homogéneamente disminuida, no siendo apropiados en condiciones de heterogeneidad, pues son sensibles a la más alta PO₂ en el volumen analizado. No es útil para evaluar perfusión microvascular.

Espectroscopia de luz en el espectro cercano al infrarrojo:

Esta técnica permite medir en los tejidos presencia de cromóforos (oxideohemoglobina, mioglobina y citocromo aa3). Debemos recordar que un 75% de la sangre en el músculo esquelético está en el compartimento venoso, así el uso de NIRS evalúa principalmente la saturación de oxígeno de la hemoglobina venosa. Se ha demostrado que la vasoreactividad está alterada en pacientes sépticos. Es una técnica promisoriosa ya que la información numérica puede ser obtenida rápidamente (minutos).

Ultrasonido contrastado:

El uso de medio de contraste burbujeado con ultrasonido ha sido reconocido en el mundo de la ecocardiografía desde hace más de 30 años. En la actualidad mediante la encapsulación de microburbujas (MB) se ha logrado evaluar la perfusión de tejidos y existen reportes y estudios de su uso en pacientes críticamente enfermos. Cuando las ondas de ultrasonido se encuentran con las MB de manera alternada comprime y expande a éstas dependiendo de

la presión acústica aplicada haciendo que éstas se vuelvan simétricamente más grandes y más pequeñas en respuesta a las oscilaciones de la presión causada por la onda incidente. El volumen de expansión máxima de una MB a una frecuencia específica lleva a una frecuencia resonante natural y es inversamente relacionada al tamaño. A esta frecuencia resonante la MB absorbe la onda de ultrasonido y presenta vibraciones no lineales cuando la presión acústica de la insonación es lo suficientemente alta. La vibración de la MB contiene una frecuencia transmitida secundaria y mayor, lo que conlleva a una señalización de la MB retrodispersada, que contiene no sólo la frecuencia fundamental sino también las frecuencias armónicas, de manera notable al doble de la frecuencia fundamental (armónicos secundarios). Estas reflexiones no lineales no son mostradas por el tejido permitiendo una separación en respuesta de la burbuja al tejido subyacente. Finalmente conforme la presión pico se vuelve más intensa, muchas de estas MB rompen exhibiendo una dispersión irreversible, transitoria e intensa, dependiendo del tipo de gas liberado y de su dilución en un ambiente líquido. Esta dispersión de la señal también es no lineal.

El parámetro expresado de energía del ultrasonido se conoce como Índice Mecánico (MI). Este refleja la exposición aproximada de la presión de ultrasonido a un foco del haz del tejido promedio.

3. BIOMARCADORES

En el cuidado del paciente crítico siempre se ha procurado identificar variables que sirvan para definir cuál es la población que más se beneficia de las intervenciones con efectos potencialmente significativos en la mortalidad; los pacientes con sepsis no son la excepción a esta regla.

El protocolo actual de tratamiento para pacientes con sepsis grave propone ciertos parámetros hemodinámicos y de oxigenación que se deben corregir terapéuticamente hasta alcanzar valores que en conjunto logren disminuir la mortalidad de dicha población. Por otra parte, se han orientado muchos esfuerzos a la búsqueda de biomarcadores, variables clínicas o fisiológicas, puntajes de gravedad, citoquinas o mediadores inmunes, entre otros, que permitan identificar el grupo de pacientes que en una etapa temprana,

antes de que se alteren los parámetros hemodinámicos clásicos, se puedan beneficiar de una intervención específica.

Un biomarcador se define como aquella molécula medible en una muestra biológica de una forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico y sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento. El biomarcador debe proporcionar información adicional a la que se obtiene con los datos clínicos del paciente y ayudar a la hora de tomar decisiones del clínico.

Es importante remarcar la importancia de los biomarcadores debido a que nos sirven como indicadores que se pueden cuantificar de manera objetiva y evaluar como determinantes de un proceso biológico normal o patológico, o bien como respuesta farmacológica posterior a una intervención terapéutica. Previo a su uso generalizado cada marcador debe ser validado y calificado dependiendo de la intención de su aplicación.

A. LACTATO

El lactato ha resultado ser un biomarcador útil en el proceso de estratificación del riesgo de pacientes con sepsis severa. En sepsis el incremento de lactato puede ser consecuencia tanto de un deterioro del metabolismo del lactato como de una excesiva producción del mismo. Es factible, entonces, que la elevación del lactato sea parte de una manifestación de una disfunción orgánica (derivada del deterioro del metabolismo) por falla renal y hepática subyacentes. Sin embargo, investigaciones previas han documentado que existe una asociación entre mortalidad y lactato sérico manifestándose de manera independiente de la falla orgánica e hipotensión refractaria. En 2009 Mikkelsen y sus colaboradores, demostraron en un estudio de cohorte en el que participaron 803 pacientes, que el incremento inicial del lactato se relaciona de manera directa con la mortalidad de forma independiente a la disfunción sistémica.

En 1999, James y sus colegas descubrieron que el nivel sérico alto de lactato en pacientes sépticos es un índice de hipoxia tisular y glicolisis aeróbica, incluso cuando la presión arterial, el flujo cardíaco y el volumen de orina están en parámetros normales. Este estudio tuvo como objetivo examinar de manera temprana el nivel de lactato para predecir la probabilidad de deficiencia de

órganos en pacientes hospitalizados en unidades de emergencia debido a sepsis severa o choque séptico.

Concentraciones mayores a 4 mmol/L se consideraban como parámetro para iniciar protocolos de resucitación. Sin embargo, se evidenció que aún pacientes hemodinámicamente estables con niveles intermedios de lactato (2-3.9 mmol/L) tienen el doble de mortalidad comparados con pacientes con niveles bajos; constituyen un grupo de pacientes en riesgo potencialmente recuperables que se beneficiarían con una terapia agresiva.

Sin embargo, en sepsis hay que considerar fuentes alternas de lactato debido a que existen procesos fisiopatológicos que ocurren durante la misma y que pueden causar hiperlactatemia sin que exista evidencia clínica de hipotensión o hipoperfusión. La importancia de esta nueva visión de las fuentes alternas de lactato en la sepsis y choque séptico, se demuestra con las observaciones de que la mejoría en la PO₂ tisular no se relaciona con la reducción de los niveles de lactato como reflejo de la restauración de la actividad metabólica, o que el intento de optimizar la perfusión tisular basado en variables hemodinámicas no se relaciona necesariamente con una depuración adecuada de lactato.

La importancia de distinguir en el estado de choque séptico y en la sepsis en general si la producción de lactato es de fuente hipóxica o no, radica en una mejor comprensión de la respuesta celular al daño, en una adecuada interpretación del lactato durante la reanimación y, finalmente, en estrategias óptimas para intentar aumentar la disponibilidad tisular de oxígeno.

La determinación de la concentración de lactato es barata y reproducible. Sin embargo sólo la comprensión por el médico de la fisiología del metabolismo del lactato permitirá una correcta interpretación del significado de la elevación de la concentración de lactato. Debido a que como en cualquier otro método de monitorización, no es la determinación per se del lactato lo que la hace importante, sino la respuesta del médico ante esa variable, este es el verdadero factor que puede tener un impacto en algún desenlace.

La evidencia actualmente disponible indica que: a) la determinación de lactato es útil para estratificar el riesgo de los pacientes; b) el lactato ha de ser medido directamente, puesto que no puede ser estimado a partir de otras variables como el Ph y el exceso de bases; c) la elevación de la con-

centración de lactato en sangre en la fase aguda de la reanimación indica muy probablemente hipoxia tisular, y deben adoptarse medidas dirigidas a restaurar la perfusión y oxigenación tisular; y d) elevaciones moderadas del lactato en enfermos aparentemente reanimados son difíciles de interpretar, y pueden ser explicadas por hipoxia oculta de ciertos tejidos y por otros mecanismos no relacionados con la hipoxia tisular y el metabolismo anaerobio.

La valoración de la concentración de lactato exige la exactitud de la medición. Los valores obtenidos de sangre procedente de diferentes muestras son similares, aunque son ligeramente más elevados en la sangre venosa debido al metabolismo celular. La concentración puede aumentar si la determinación no se realiza de forma inmediata, debido a la persistencia de glucólisis en la muestra de sangre, sobre todo en condiciones de leucocitosis y aumento del hematocrito.

B. DELTA DE CO₂

La producción diaria de CO₂ por el metabolismo celular oscila entre 15,000 y 20,000 mmol (más de 300 litros) en condiciones basales, al penetrar la circulación, la mayor parte de ese CO₂ se convierte en formas no gaseosas para transportarse, originando los cambios correspondientes en la concentración de iones hidrógeno y, obviamente en el pH venoso.

El balance de CO₂ se logra cuando la cantidad producida por el metabolismo celular es transportada por la circulación y excretada por los pulmones. Al igual que el oxígeno, el CO₂ tiene un flujo arterial (de los pulmones a los tejidos) y un flujo venoso (de los tejidos a los pulmones), pero a diferencia del oxígeno, el flujo arterial es menor que el venoso. Conociendo la diferencia normal entre CO₂ y pH arteriales y venosos se pueden establecer diagnósticos de normalidad (si la diferencia está conservada) o de anormalidad (si se ha perdido la relación arteriovenosa).

Cavaliere, encontró que la diferencia de CO₂ venoso y arterial representa un útil parámetro para monitorizar perfusión tisular durante el post-quirúrgico temprano en pacientes postoperados de revascularización miocárdica.

En condiciones fisiológicas el Δ CO₂ usualmente no excede más de 0.8 kPa (6 mmHg),

reflejando adecuado flujo sanguíneo venoso y volumen cardíaco; a nivel macrocirculatorio existe una relación inversa entre ΔCO_2 e índice de cardíaco en pacientes críticos. Lo cual se fundamenta en el estudio de Cuschieri en el 2005 donde concluyeron en su trabajo que el ΔCO_2 obtenido de catéter en la arteria pulmonar y catéter central, se correlacionan de manera inversa con el IC, por lo que la sustitución de una ΔCO_2 mezclada a central aporta una alternativa aguda para el cálculo de gasto cardíaco.

Neviere demostró que un incremento en DCO_2 se debió principalmente a la disminución del gasto cardíaco y la presencia de hipoxia isquémica. En pacientes a quienes se les realizan metas de resucitación de acuerdo con las Guías Internacionales, el valor de corte de ΔCO_2 de 0.8 kPa discrimina entre alto y bajo aclaramiento de lactato e índice cardíaco.

Por lo tanto podemos utilizar la ΔCO_2 como un sustituto del índice cardíaco durante la resucitación de pacientes críticos. Valores de ΔCO_2 por arriba de 6 mmHg podrían señalar la persistencia de hipoperfusión periférica, aun con valores adecuados de SvcO_2 . Y así el ΔCO_2 ser considerado como un parámetro para reconocer al paciente que aún no ha sido reanimado adecuadamente.

C. SVO_2 Y SVCO_2

La medición de la SvO_2 en la arteria pulmonar es una medida indirecta de oxigenación tisular. El descenso de la SvO_2 se asocia a mal pronóstico, por lo que su monitoreo continuo a través de catéteres pulmonares; sin embargo existe el inconveniente de que requiere la colocación de un catéter en la arteria pulmonar con las complicaciones y costos que esto representa. Por este motivo en los últimos años se ha reemplazado por el monitoreo de la SvcO_2 , el cual es un método simple que evalúa el aporte global de oxígeno en diferentes situaciones clínicas.

La SvO_2 es el principal determinante del CvO_2 debido a que el oxígeno disuelto en plasma no impacta en condiciones fisiológicas y la hemoglobina es una variable constante en el período de tiempo de medición en la mayoría de las situaciones clínicas, lo que se representa en el principio fisiológico de la relación entre SvO_2 y oxigenación tisular.

La saturación venosa de oxígeno difiere en los sistemas corporales y depende de la extracción de oxígeno, la cual se modifica por los requerimientos metabólicos celulares.

La SvcO_2 excede en un 5 a 8% la SvO_2 , existiendo una buena correlación entre ellas; por lo que esta diferencia fisiológica entre la SvO_2 y SvcO_2 , no es constante y deberá tomarse en consideración al interpretar las mediciones. Las determinantes que impactan sobre esta diferencia incluyen la anestesia general, traumatismo craneoencefálico, redistribución de flujo, estados de choque, cortocircuito microcirculatorio y muerte celular.

Ambas mediciones informan acerca del balance entre DO_2 y VO_2 y aportan una mayor información que las mediciones hemodinámicas habituales. Una disminución de la SvO_2 por debajo del 65% o de la SvcO_2 por debajo del 70% indica un desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno. Si la DO_2 disminuye fundamentalmente por caída del gasto cardíaco o por disminución del CaO_2 con un VO_2 normal, este desbalance está presente. No obstante, una disminución de la SvO_2 o de la SvcO_2 no necesariamente indica hipoxia, puesto que ante una caída de la DO_2 el organismo lo compensa con un aumento de la EO_2 . Cuando existen alteraciones microcirculatorias como shunt o defectos celulares para la utilización del oxígeno (sepsis), la SvO_2 o la SvcO_2 pueden estar normales o aumentadas a pesar de la existencia de hipoxia.

D. GLICOCÁLIX

La síntesis de glicocáliz es compleja, implicando múltiples vías enzimáticas; los componentes de glicocáliz incluyen proteoglicanos celulares, glicosaminoglicano cadenas laterales y sialoproteínas.

El glicocáliz juega un papel clave en la fisiología microvascular y endotelial, en particular mediante la regulación del tono microvascular y la permeabilidad endotelial, el mantenimiento de un gradiente oncótico, a través de la barrera endotelial, la regulación de la adhesión / migración de los leucocitos y la inhibición de la trombosis intravascular.

El glicocáliz actúa como un 'mecanotransductor', transmitiendo fuerzas de esfuerzo cortante a las células endoteliales, a través de sus dominios de proteínas intracelulares. Los cambios conformacionales en la estructura de glicocáliz conducen a la liberación de óxido nítrico, contribuyendo así a

la regulación del tono vasomotor y la distribución periférica del flujo sanguíneo / oxígeno a los tejidos. Actuando, a través de este mecanismo; el glicocálisis contribuye a la regulación del flujo sanguíneo local de los órganos y actúa como un efector del acoplamiento metabólico entre la función del órgano y la hemodinámica local.

En el proceso séptico el conocimiento del glicocálisis y el endotelio, y su relación con la respuesta inflamatoria, es fundamental en el manejo del paciente séptico. La respuesta inflamatoria en la sepsis se caracteriza por una activación endotelial sostenida y un desequilibrio entre mediadores y antiinflamatorios. Las células endoteliales activadas cambian de un fenotipo quiescente (anticoagulante, antiadhesivo, vasodilatador) a uno activado (procoagulante, proadhesivo, vasoconstrictor), donde ocurren cambios estructurales y funcionales que tienen como fin eliminar al agente patógeno, pero que contribuyen simultáneamente al desarrollo de disfunción orgánica al generar daño en otros tejidos.

Al activarse las células endoteliales, disminuyen la síntesis de trombomodulina, del activador de plasminógeno tisular y de heparán sulfato. Al mismo tiempo, se presenta un incremento en la expresión del factor tisular en la superficie de macrófagos que lleva a la activación de la vía extrínseca de la cascada de coagulación y su posterior amplificación por la vía intrínseca.

La activación de esta última incrementa la producción de citocinas y aumenta la expresión de moléculas de adhesión. Las citocinas proinflamatorias favorecen la permeabilidad endotelial y la pérdida de la función de barrera del endotelio mediante la degradación del glicocálisis.

El adelgazamiento de éste por activación de proteasas, como metaloproteinasas de la matriz (MMP), expone moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales que permiten la migración de leucocitos, el reclutamiento de plaquetas y la amplificación de la respuesta inflamatoria.

Varios estudios han evaluado la degradación de los componentes del glicocálisis (vía heparinasa dependiente del factor de necrosis tumoral alfa) y, con esto, los niveles plasmáticos de sindecano-1 y glucosaminoglicanos (heparán sulfato) en pacientes sépticos, demostrando una relación directamente proporcional entre la concentración de éstos y la severidad de la sepsis. En uno de estos trabajos, se encontró que los individuos con sepsis

grave tenían niveles de sindecano-1 más elevados que los grupos control y que esto correlacionaba con el incremento de marcadores inflamatorios como la interleucina-1 y las moléculas de adhesión.

La evidencia clínica y experimental ha demostrado que la integridad del glicocálisis endotelial se deteriora bajo condiciones inflamatorias, lo que sugiere su preservación como objetivo terapéutico.

En la endotelopatía en proceso séptico la coagulopatía séptica evidenciada por coagulopatía intravascular diseminada se ha asociado durante décadas con malos resultados y la disfunción endotelial y la lesión que acompaña a la misma son marcas y conductores de malos resultados.

Un estudio demostró en el plasma sindecano-1 y sTM el cual aumentó de forma progresiva y significativa entre los grupos con el aumento de la gravedad infecciosa y se correlacionó significativamente con la insuficiencia orgánica, medida por la evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA) en todos los grupos.

Por otra parte, los niveles plasmáticos de catecolaminas, sindecano-1 y sTM fueron significativamente mayores en los no sobrevivientes, en comparación con los supervivientes y los altos niveles de ambas catecolaminas, sindecano-1 y sTM fueron los predictores independientes de exceso de mortalidad.

Un estudio demostró que los niveles de una amplia gama de biomarcadores que reflejan daño endotelial, incluyendo sindecano-1 y sTM, no difirió entre los pacientes con o sin infusión de noradrenalina, lo que indica que la endotelopatía en pacientes con shock séptico no se agravó aún más por la infusión de catecolamina.

TRATAMIENTO, RECLUTAMIENTO DE LA MICROCIRCULACIÓN

Se conoce así a las estrategias que mejoran la perfusión tisular: abrir vasos ocluidos y mantenerlos en este estado, y evitar la heterogeneidad en el flujo, contamos con varias alternativas:

Líquidos endovenosos:

Se debe identificar y mantener el volumen intravascular que garantice una adecuada perfusión tisular y la relación entre aporte y consumo de oxígeno; en el paciente séptico en el cual no se logre, determinará hipoperfusión esplácnica e hipoxia

que pueden conllevar a complicaciones; existe asociación entre reducción del flujo sanguíneo microvascular y la fuga por anastómosis.

Se recomiendan los cristaloides como la opción inicial de fluidos en la reanimación de sepsis. Evitar el uso de hidroxietilalmidón para la reanimación con fluidos. La albúmina en la reanimación con fluidos está indicada cuando los pacientes requieren cantidades importantes de cristaloides. La sobrecarga líquida inicial en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis con sospecha de hipovolemia debe alcanzar un mínimo de 30 ml/kg de cristaloides (una porción de esto puede ser un equivalente de albúmina).

Transfusión de glóbulos rojos:

Recientemente se han publicado estudios observacionales de cohortes en los que la transfusión se asocia a un incremento de la morbimortalidad, se constató que la transfusión era una variable asociada de manera independiente con un aumento de la mortalidad y de la estancia en UCI y en el hospital. Estudios posteriores demostraron una asociación directa entre transfusión y mortalidad, así como entre transfusión y disfunción multiorgánica. Si no existe una clara evidencia de la eficacia de la transfusión en disminuir la hipoxia tisular, tampoco la hay en que transfundir aumente la supervivencia.

Vasopresores:

Están indicados en pacientes que no responden a la expansión de volumen (normalización de la PVC sin conseguir una TAM por encima de 65 mmHg) o que desarrollan edema pulmonar no cardiogénico. Aunque no existe una evidencia definitiva de la superioridad de un agente sobre otro, sabemos que la noradrenalina no mostró mejoría en la microcirculación sublingual, lactato, anión gap, delta pCO₂ ni O₂ y la fenilefrina puede disminuir el flujo sanguíneo en la microcirculación sublingual.

Inotrópicos:

Deben utilizarse en pacientes en los que, pese a una adecuada fluidoterapia y soporte vasopresor, no se alcanzan los objetivos. Como agente inotrópico suele emplearse la dobutamina (dosis inicial 2.5 µg/kg/min, incrementable 2,5 µg/kg/min cada 30 minutos, hasta un máximo de 20 µg/kg/min) mostrando mejoría de la microcirculación.

Debe tenerse en cuenta que a bajas dosis puede agravar la hipotensión arterial debido a la vasodilatación arteriolar. En caso de iniciar tratamiento inotrópico, se recomienda realizar una monitorización invasiva o mínimamente invasiva del gasto cardíaco.

Hidrocortisona:

Mejora sutil pero consistentemente la microcirculación una hora postinicio del choque séptico, aunque no se conoce el mecanismo responsable.

Varios estudios demostraron que el uso de los corticoesteroides en sepsis redujo el riesgo de muerte a 28 días en el 13%. Además, se redujeron las muertes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y hospitalarias. Los efectos beneficiosos en la supervivencia dependieron directamente de la dosis y duración de la prescripción, dosis de 400 mg de hidrocortisona por día por tres o más días fue mejor. Los corticosteroides aumentaron las probabilidades de recuperación a los siete días en el 31%. Los corticosteroides no causaron efectos perjudiciales, ni aumentaron la hemorragia gastrointestinal.

Nitroglicerina:

Se encontró mejoría con un bolo de 0,5 mg + infusión a 2 mg/h en la presión arterial; la función de órganos en sobrevivientes que la recibieron fue mejor que en los que no la recibieron; los resultados son contradictorios, porque en otros estudios no se encontró beneficio e incluso tendencia a aumentar la mortalidad. La infusión dependiente de la dosis de nitroglicerina revertió la perfusión periférica anormal y la pobre oxigenación tisular en pacientes después de la reanimación con choque circulatorio.

La nitroglicerina tiene algunos atributos que favorecen su uso para reclutar la microcirculación en pacientes críticamente enfermos. En primer lugar, la nitroglicerina tiene un inicio rápido de acción (2 a 5 minutos) con una eliminación de la semivida de 1 a 3 minutos. En segundo lugar, tiene efectos hemodinámicos específicos en los vasos de capacitancia venosa, dando como resultado un aumento del gradiente de presión en la microvasculatura y, por tanto, en el flujo sanguíneo microvascular.

DISCUSIÓN

El estudio de la microcirculación y su disfunción es un acercamiento en la comprensión de la fisiopatología de la sepsis, haciendo notar la importante intervención que tiene en todo el proceso.

El uso de técnicas para evaluar la microcirculación del paciente abre una ventana para el monitoreo para efectuar una terapéutica dirigida a maniobras de reclutamiento de la misma, lo que consiste en abrir los vasos ocluidos, conservarlos abiertos y evitar la heterogeneidad en el flujo.

El monitoreo de la microcirculación puede ser la mejor manera de individualizar el manejo de esta en sepsis pero continua siendo un modelo experimental en el presente.

Aun se necesitan estudios que validen el uso de este monitoreo en pacientes con alteración en la microcirculación. Los modelos validados a la fecha continúan siendo el manejo en base en niveles de lactato, saturación de oxígeno venoso, variables hemodinámicas proporcionan los datos necesarios para continuar el manejo de estas pacientes.



ACTUALIDADES EN EL MANEJO DE ANTIBIÓTICOS EN EL PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO

Ángel Augusto Pérez Calatayud
Eduardo Daniel Anica Malagón

INTRODUCCIÓN

Los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) son particularmente propensos a presentar o desarrollar infección. La sepsis como consecuencia catastrófica de estas infecciones es uno de los principales motivos de ingreso a estas unidades con una alta mortalidad en nuestros días. Además, debido a la inmunosupresión asociada con la enfermedad crítica y el gran número de dispositivos invasivos utilizados en estos pacientes el riesgo de infecciones nosocomiales es mayor en la UCI. El asegurar una cobertura antibiótica correcta a la dosis adecuada y el tiempo adecuado es esencial, y a la vez, una actividad compleja como consecuencia de retraso en la identificación de microorganismos, el impacto de la enfermedad crítica y la terapia sobre la farmacocinética (PK) y la farmacodinámica (PD) de antibióticos, y la alta prevalencia de cepas resistentes a los antibióticos.

El objetivo de la prescripción antimicrobiana es lograr concentraciones efectivas de fármaco activo que resulten en curación clínica, así como evitar la toxicidad asociada a fármacos.

Los antibióticos representan al menos el 30 por ciento del gasto en medicamentos en hospitales. Se prescriben en un 20 a 50 por ciento de los pacientes hospitalizados y en mayor medida en la UCI. Existen reportes de mal uso de los mismos en el 22 al 65 por ciento de las prescripciones. Las consecuencias de este mal uso son gastos innecesarios y efectos secundarios, microorganismos resistentes y el fracaso del tratamiento.

Los pacientes críticos constituyen una población única y se diferencian de los enfermos no críticos en cuanto a la administración de antibióticos y la dosificación. La razón de la inexactitud de una “forma única” de dosificación en la UCI, aparte de los pesos de los pacientes, implica los cambios fisiopatológicos distintos que se producen en el paciente crítico. Las principales alteraciones a este respecto en relación a las concentraciones de antibióticos son:

- a. El incremento del volumen de distribución de drogas
- b. El incremento del gasto cardíaco
- c. El incremento de la depuración hepática y renal (y por lo tanto el aumento del metabolismo y excreción)

- d. La disminución de los niveles de proteínas transportadoras en suero y por lo tanto la unión de fármacos a estas.

El motivo de esta revisión es dar a conocer los conceptos actuales en el manejo farmacológico de antibióticos en pacientes críticos, así como las estrategias para evitar la resistencia a los mismos sin descuidar la finalidad de la terapia antimicrobiana que es asegurar la supervivencia del paciente con sepsis.

CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS EN EL PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO

Los pacientes críticamente enfermos experimentan trastornos drásticos en sus parámetros fisiológicos. El éxito de los antibióticos depende en gran medida de la concentración de fármaco alcanzada en el sitio de la infección. En el contexto de la farmacocinética/farmacodinámica, los antimicrobianos pueden clasificarse por sus propiedades físico-químicas o patogénicas. Es importante remarcar que la comprensión de estas características nos ayuda a formular un régimen de tratamiento antimicrobiano individualizado a nuestro paciente. La acción bactericida auxiliar del tiempo depende del momento en que la concentración de fármaco libre (f) permanece por encima de la concentración inhibitoria mínima (CMI) durante el intervalo de dosificación.

La acción bactericida dependiente de la concentración necesita de la relación de la concentración máxima de fármaco libre (fC_{max}) y la CMI del patógeno (fC_{max}/CMI). La acción bactericida que depende tanto de la concentración como del tiempo a la exposición a fármacos libres dentro de las 24 horas con respecto a la CMI del patógeno, y se representa por el área bajo la curva concentración-tiempo.

ANTIBIÓTICOS DEPENDIENTES DEL TIEMPO:

Los antibióticos que pertenecen a esta categoría presentan su actividad bactericida máxima cuando las concentraciones libres del fármaco exceden la concentración inhibitoria mínima (CMI) del patógeno bacteriano ($fT > CMI$). Las principales clases de antibióticos en este grupo incluyen

β -lactamasas (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactamas) y lincosamidas (clindamicina y lincomicina).

A partir de estos, el amplio **espectro** **beta-lactamasas** son quizás el grupo más importante en el entorno de cuidados intensivos. En particular para las infecciones Gram-negativas, se ha demostrado previamente que el efecto máximo de la muerte bacteriana y la supresión de la aparición de resistencia para **beta-lactamasas** es cuando la concentración del fármaco $fT > CMI$ no enlazada es de cuatro a seis.

El incremento de la CMI entre bacterias de las UCI hospital ha significado que la dosificación agresiva de **beta-lactamasas** sea una consideración fundamental en el establecimiento de la sepsis grave y choque séptico.

Sumado a esto, la capacidad hidrofílica de estos agentes los hace propensos a los efectos de un incremento del volumen de distribución (V_d), además de la existencia de un incremento en el aclaramiento en pacientes que presentan ARC.

ANTIBIÓTICOS DEPENDIENTES DE LA CONCENTRACIÓN

La eficacia se correlaciona con la concentración máxima de antibióticos (C_{max}) en relación con la CMI (C_{max}/CMI) para antibióticos con un índice de PK / PD dependiente de la concentración. Los aminoglucósidos y el metronidazol pertenecen a esta categoría. Existen implicaciones importantes cuando se administran estos fármacos en un contexto de aumento de V_d tal como se observa en sepsis grave, quemaduras y trauma grave. Como en el caso de los aminoglucósidos en donde la dosificación convencional utilizada en pacientes con choque séptico ha demostrado consistentemente la dificultad para alcanzar objetivos específicos. Como son de naturaleza hidrofílica, la farmacocinética de los aminoglucósidos, tales como la amikacina, la gentamicina y la tobramicina, se encuentran influenciadas por factores como el balance positivo de fluidos y ARC. Todo lo anterior apunta a la necesidad de una mejor comprensión de cómo TDM puede optimizar la terapia con aminoglucósidos en la UCI.

Una ventaja con los aminoglucósidos desde el punto de vista de dosificación es que estas moléculas no tienen una alta afinidad albúmina, por lo que las estrategias TDM no toman en cuenta los efectos

potenciales de la hipoalbuminemia sobre las concentraciones no unidas.

TERAPIA ANTIBIÓTICA INICIAL

La terapia antibiótica dirigida se ha propuesto como un mecanismo para mejorar el resultado en pacientes sépticos, el éxito de esta depende tanto de la selección oportuna del antibiótico apropiado como el uso de una dosis adecuada para obtener las concentraciones óptimas de antibiótico en el sitio de infección; sin embargo las publicaciones que describen los beneficios de la dosificación apropiada de antibióticos siguen siendo escasas.

Una preocupación importante para los médicos de terapia intensiva es que la administración de dosis estándar de antibióticos en pacientes críticos puede dar lugar a una concentración sub-terapéutica, lo que conduce a una muerte bacteriana subóptima dando lugar a un fracaso en el tratamiento y, por consiguiente a un incremento de la mortalidad.

AJUSTE DE ANTIBIÓTICO CON BASE EN LA FUNCIÓN RENAL

La medición óptima de la función renal en pacientes críticos sigue siendo una de las determinantes de la prescripción de antibióticos en las UCI; por un lado existe el cuestionamiento de la capacidad de las fórmulas matemáticas para estimar la tasa de filtración glomerular y la limitada aplicación que tienen en la determinación de este aumento de aclaramiento renal. Por otro lado el incremento en el Vd de los pacientes con balance positivo y en tercer lugar los efectos tóxicos de las concentraciones farmacológicas de dichos fármacos por la eliminación del aclaramiento renal. Existen determinaciones con fórmulas matemáticas para el cálculo aproximado de la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG), sin embargo éstas no han sido validadas adecuadamente en pacientes críticos y tienden a subestimar la misma. La recolección de orina para determinación de creatinina urinaria de 8, 12 y 24 hrs (con concentraciones de creatinina séricas) tiende a subestimar la TFG. Además, las concentraciones de creatinina sérica no son sensibles para identificar a los pacientes con ARC.

El aclaramiento de sinistrina también se ha utilizado para medir la TFG debido a sus propiedades únicas de secreción tubular renal limitada y reabsorción, PO ELLO puede proporcionar una visión de la precisión de otros enfoques en pacientes críticamente enfermos.

La insuficiencia renal puede tener efectos profundos en la farmacocinética y la farmacodinamia. Sin embargo, se han descrito grandes variaciones inter e intra individuales de los volúmenes reales de distribución en pacientes críticamente enfermos con insuficiencia renal aguda. También se encontró una diferencia en la unión a proteínas plasmáticas debido a la reducción en el contenido neto de proteínas y la acumulación de diversas toxinas urémicas. Ni la presencia de insuficiencia renal ni de técnicas de reemplazo renal, requiere el ajuste de una dosis de carga que depende únicamente del volumen de distribución. Sin embargo, las dosis de mantenimiento que se someten a una excreción renal considerable deben adaptarse a la eliminación renal reducida. Hay dos enfoques para ajustar la dosis de fármaco en pacientes no dializados con insuficiencia renal: la regla de Dettli y la regla de Kunin. La regla de Dettli ajusta la dosis de mantenimiento en proporción a la reducción del aclaramiento renal. Alternativamente, la regla de Kunin se deriva del tiempo 1/2 de eliminación. Se administra la dosis promedio normal y se repite la mitad de la dosis inicial en un intervalo correspondiente a un $t_{1/2}$. La regla de Dettli da como resultado una Área Bajo la Curva (ABC) que es la misma que en individuos normales. Con la regla de Kunin, los niveles máximos (Cmax) son idénticos, pero el ABC y la Cmin son más altos que en individuos normales.

El ajuste del régimen microbiano depende principalmente de una estimación precisa de TFG del paciente. Sin embargo, si un paciente es anúrico o con insuficiencia renal aguda, la ecuación de Cockcroft-Gault o la modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD) no dará un verdadero reflejo de la tasa de TFG. Aún es difícil para los médicos medir la TFG exacta en pacientes con insuficiencia renal aguda y una condición no estacionaria. Los marcadores bioquímicos convenientes tales como creatinina sérica o nitrógeno-urea-sangre (BUN) no reflejan adecuadamente la función renal rápidamente fluctuante. El flujo urinario presenta variaciones durante las diferentes fases en la progresión natural de la insuficiencia renal aguda.

Entre los marcadores más recientes, la cistatina C sérica aún no ha sido bien validada como un indicador temprano y fiable de GFR en pacientes con insuficiencia renal aguda. Debemos identificar claramente las categorías de insuficiencia renal para ajustar la dosis o el intervalo y ser prudentes al elegir un régimen con diferentes recomendaciones en diferentes fuentes para la misma afección. Sin embargo, debemos enfatizar que todas las recomendaciones actualmente disponibles están basadas en disfunción renal crónica y datos farmacocinéticos de estudios realizados entre voluntarios sanos.

TERAPIA ANTIBIÓTICA COMBINADA

La terapia antibiótica combinada es ampliamente practicada. Sin embargo, la terapia de combinación tiene sus propias desventajas y el uso irracional puede empeorar el ya alarmante escenario de resistencia a los antibióticos.

Los antibióticos son más comúnmente usados en exceso en subgrupos de pacientes menos gravemente enfermos. Identificar el subgrupo de pacientes que pueden beneficiarse de la terapia de combinación y restringir su uso sólo para esas indicaciones específicas puede ser útil para controlar el uso excesivo de antibióticos.

AJUSTE DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO

La sepsis se define como SIRS en presencia de una infección sospechada o documentada. Muchos procesos fisiopatológicos (como traumatismo, pancreatitis, quemaduras y cirugía mayor) pueden producir una respuesta SIRS, que conduce a la sepsis, si se sobrepone una infección. Los cambios hemodinámicos comunes a la respuesta SIRS, independientemente de la causa, incluyen una baja resistencia vascular sistémica y un alto gasto cardíaco descrito como una circulación hiperdinámica.

Se ha demostrado que esta respuesta hiperdinámica SIRS circulatorio tiene un efecto sobre la depuración de creatinina (CLCR). La magnitud de este efecto es tal que CLCR se puede aumentar en un 50-100%. Este aumento en CLCR puede ocurrir en presencia de una concentración normal de crea-

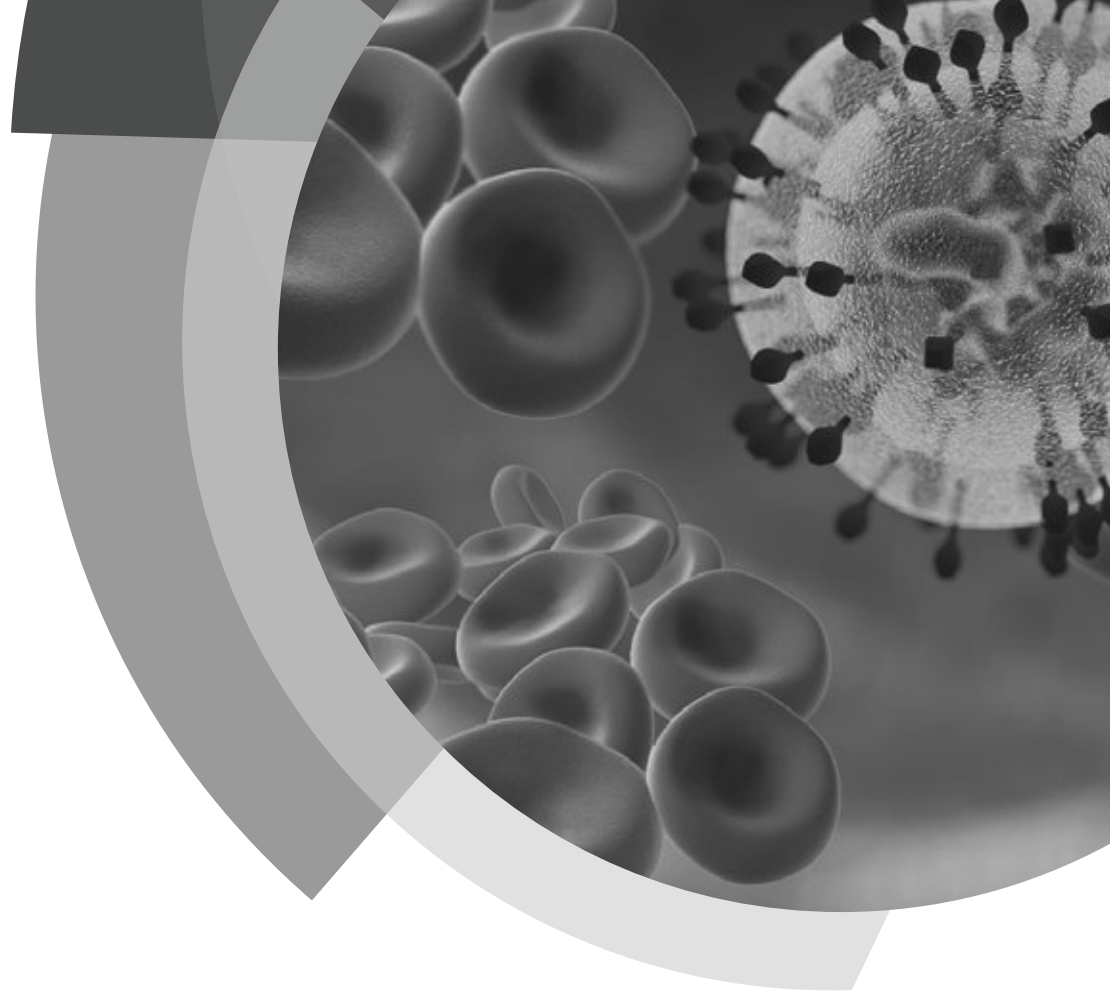
tinina sérica. Una de las principales observaciones clínicas durante la sepsis es un desplazamiento de fluido significativo desde el compartimento intravascular (es decir, vasos sanguíneos) hacia el espacio intersticial debido al daño endotelial y al aumento de la pérdida capilar.

La hipotensión resultante es grave, requiere un suministro urgente y agresivo de fluido para reanimación intravenosa, que a su vez puede aumentar aún más el volumen intersticial. Dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del antibiótico, estas grandes cantidades de fluido extravascular pueden tener un impacto significativo en la distribución del fármaco y, por lo tanto, en las estrategias de dosificación. Por ejemplo, las dosis iniciales de antibióticos hidrófilos (es decir, que concentran más en sangre y fluido intersticial de tejidos) tendrán que tener en cuenta estos volúmenes incrementados. En este caso, debido al mayor volumen de distribución (Vd) observado para estos fármacos, se debe considerar el uso de dosis de carga para asegurar el logro temprano de las concentraciones terapéuticas.

Un elemento principal de la respuesta inflamatoria sistémica durante la sepsis es que la vasodilatación inicial se asocia con un estado cardiovascular hiperdinámico. Aumento del gasto cardíaco es impulsado por el uso de líquido de reanimación y vasopresores, lo que resulta en un aumento del flujo sanguíneo a los principales órganos, incluidos los riñones. Aunque el mecanismo exacto no ha sido completamente elucidado, el resultado final puede ser el aumento del soplido sanguíneo renal y la filtración glomerular que conduce a la eliminación renal de fármacos mejorada, denominada "aclaramiento renal incrementado" (ARI). El ARI ha sido previamente definido como un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 130 ml / min / 1,73 m².

DOSIS INICIAL, RECOMENDACIONES DE ANTIBIÓTICOS EN UTI

- Tratamiento empírico
- Terapia preemptiva
- Antibióticos en paciente obeso
- Antibióticos nebulizados
- Descalamiento terapéutico
- Nuevos antibióticos



5.2 ETIOPATOGENIA SEPSIS



SEPSIS COMO CAUSA DIRECTA DE MUERTE MATERNA EN LA TERAPIA INTENSIVA OBSTÉTRICA

Mercedes del Pilar Álvarez Goris

INTRODUCCIÓN

La sepsis en México es una de las 10 principales causas de muerte materna directa como lo reportan las encuestas del 2005 al 2007, realizadas por el INEGI y la Secretaría de Salud. Para el 2013 el observatorio nacional de muerte materna reportó que la sepsis y otras infecciones puerperales ocuparon el 1.6% de todas las causas de mortalidad materna.

Las pacientes obstétricas representan un reto en virtud de sus cambios anatómicos, fisiológicos y bioquímicos, la sepsis es el desorden que requiere de las habilidades más complejas por parte del personal médico para satisfacer de manera temprana y eficaz las metas terapéuticas que esta entidad demanda.

Las definiciones de sepsis:

Sepsis grave y choque séptico han evolucionado desde el primer consenso, haciendo compleja su identificación y tratamiento, sin embargo, en el 2003, la última definición estandarizada fue publicada por la Sociedad de Medicina y Cuidados Críticos (Society of Critical Care Medicine), quienes estandarizaron las definiciones y los criterios diagnósticos de este síndrome.

La sepsis es la primera causa de ingreso a las unidades de terapia intensiva (UTI) y la primera causa de muerte en el primer mundo, a pesar de que las autoridades sanitarias en el mundo no la aceptan aún como tal.

El propósito del siguiente estudio es conocer la prevalencia de muerte materna asociada al síndrome de sepsis grave y choque séptico en una UTI altamente especializada en el manejo de la paciente crítica obstétrica.

Estudio lineal, retrospectivo epidemiológico, que analizó el reporte global de muertes maternas de la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos de un Hospital General, del periodo comprendido entre enero del 2005 y marzo del 2015; se incluyeron en el análisis los datos de las pacientes que se consignaban con el CIE 10 como (O85) Sepsis puerperal y (O86) otras infecciones puerperales, en el diagnóstico primario, secundario o terciario de la causa de defunción.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las siguientes variables: edad, foco de infección, la asociación a eventos obstétricos y los sistemas y órganos afectados por la sepsis.

El total de defunciones tabuladas en la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos, comprendido de enero del 2005 a marzo del 2015 fue de 105, Se excluyeron 86 pacientes y se incluyeron 19, representando el 18% de las muertes maternas con diagnóstico de sepsis u otras infecciones puerperales en la Unidad de Terapia Intensiva Obstétrica visto en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Causas de Mortalidad UCI-O 2005-2015

Causas de Mortalidad UCI-O 2005-2015		
Causas de mortalidad	n=	%
Hemorragia	40	38
Preeclampsia	11	10
Seis	19	18
Trombosis	3	3
Ibirectas	32	30
Total	105	100

El rango de edad observado fue de 16 a 38 años, con una media de 24.2 + 6.1 (**Tabla 2**). La prevalencia de sepsis observada en este periodo fue de 47.4% (n=9) durante el puerperio, 36.8% (n=7) durante el embarazo o el parto y el 15.8% (n=3) restante asociado a abortos. (**Figura 2**)

Tabla 2. Rango de edad y desviación estandar

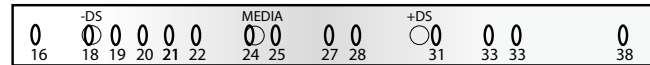
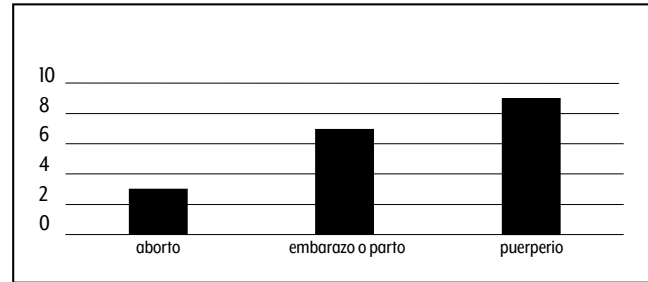


Figura 2 Evento obstétrico relacionado



Los focos sépticos se clasificaron en 5 grupos:

1. Pulmonares:

Representaron el 21.1% de los casos y el diagnóstico predominante fue la neumonía, 75% (n=3), y solo un caso de tuberculosis complicada (25%).

2. Ginecológicos:

Estos representaron un 52.6%, de los casos en los cuales se incluyen Enfermedad inflamatoria del útero no especificada, hematómetra, complicación puerperal, no especificada, foco abdominal secundario a cesárea con

histerectomía y salpingitis y ooforitis. **Figura 1**

3. Gastrointestinales o hepáticos:

Representaron el 15.8%, y se incluyeron los diagnósticos de: Pancreatitis aguda, peritonitis aguda, Otras enfermedades del bazo y absceso del hígado.

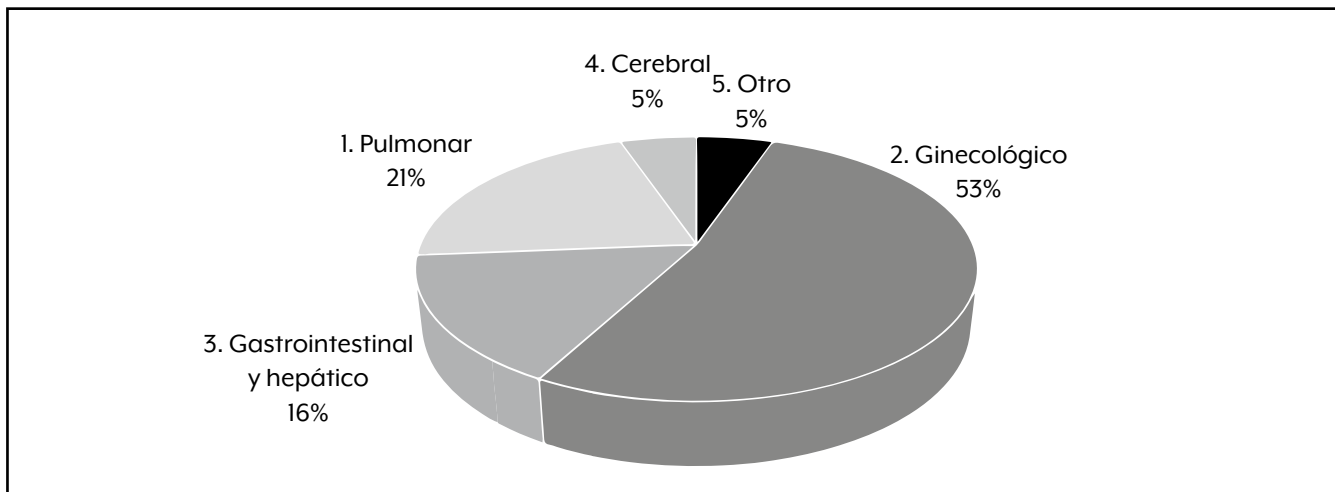
4. Cerebrales:

Un reporte de caso único representando el 5.3%, encefalitis secundario a infección VIH.

5. Otros:

Complicación por anemia aplásica 5.3% (n=1).

Figura 1. focos de infección



El sistema y/o órganos más afectados por la sepsis fue el gastrointestinal con un 42.1% lo que representa 8 casos; el pulmonar y hematológico representaron

un 21.1% (n=4) cada uno, el cardiovascular se reportó en 5.3% (n=1) al igual que el renal 5.3% (n=1) y el cerebral en el 5.3%. (n=1) **Figura 3 y Figura 4.**

Figura 3. Afectacion orgánica y de sistemas por sepsis

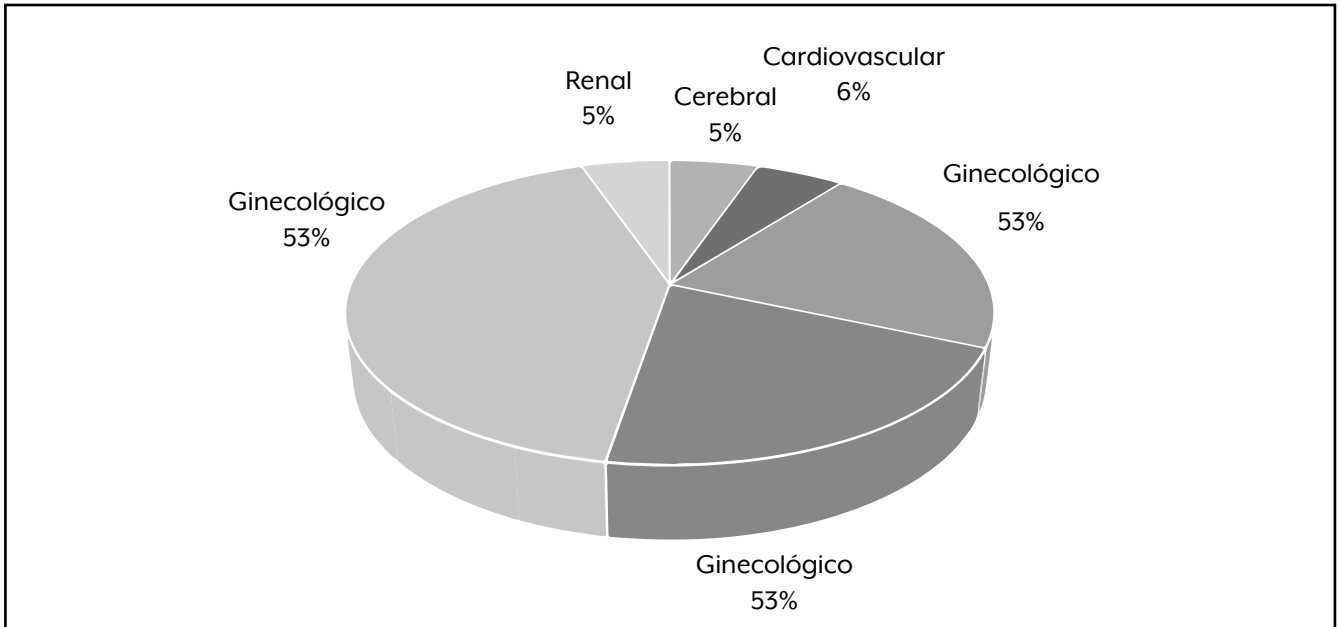
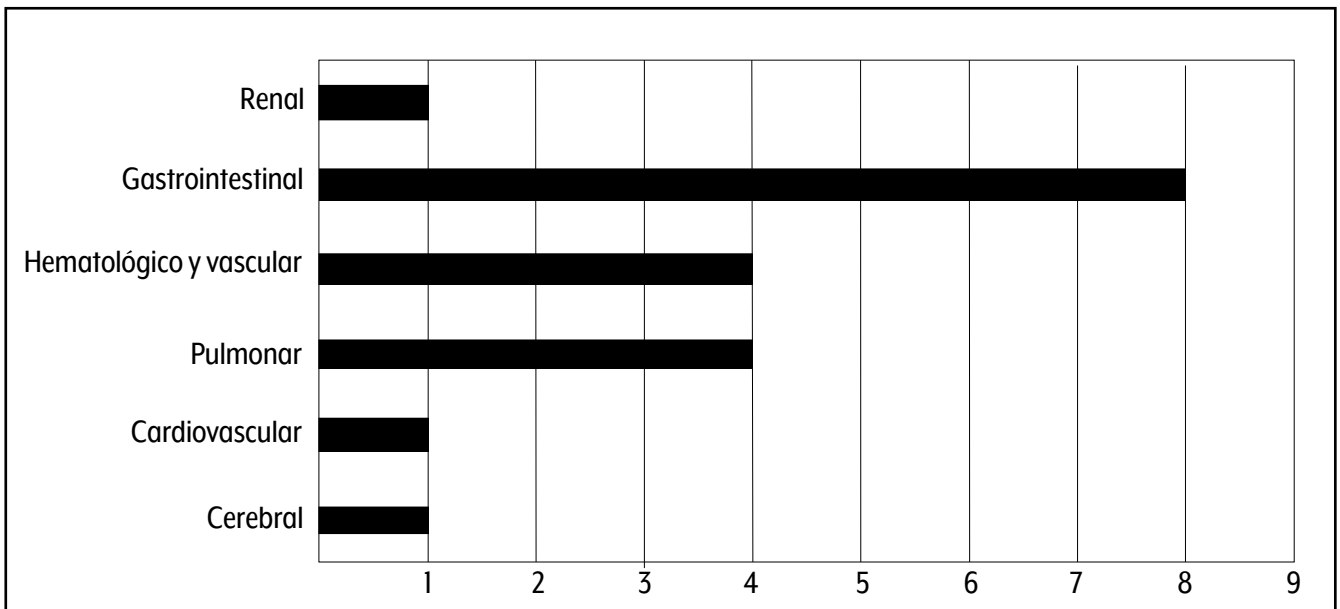


Figura 4. Sistemas afectados por sepsis



La sepsis es un síndrome clínico: manifestado por deterioro ante un proceso infeccioso; esta infección se acompaña de una respuesta inflamatoria sistémica, la cual se reconoce con la aparición de dos de los siguientes cuatro criterios: Cambios de temperatura ($>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$), alteraciones en la frecuencia cardiaca (>90 latidos por minuto), frecuencia respiratoria (>20 respiraciones por minuto) o una presión arterial de CO_2 (paCO_2)

$<32\text{mmHg}$; y alteraciones del recuento de glóbulos blancos ($>12\text{G/L}$ o $<4\text{G/L}$); la sepsis severa es aquella que se acompaña por una o más disfunciones orgánicas y el choque séptico es esta última con hipotensión persistente refractaria a la reposición de líquidos temprana acompañado de anomalías en la perfusión como son elevación del ácido láctico, acidosis, oliguria o alteraciones del estado mental. **Tabla 3.**

Tabla. 3 Definiciones para el manejo de la sepsis gestacional

Termino	Definición	Criterios.
Sepsis puerperal (Organización Mundial de la Salud, 1995)	Infección del tracto genital ocurrido entre la ruptura de membranas, el parto o el final del puerperio tardío.	2 de los siguientes signos o síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor pélvico • Fiebre >38.5°C • Descarga vaginal anormal • Descarga vaginal maloliente • Retraso en el tiempo de involución uterina (<2cm/día los primeros 8 días)
Infección puerperal (Organización Mundial de la Salud)	Sepsis puerperal y todas las infecciones extra-genitales y las infecciones incidentales agregadas a la infección causada por sepsis. (endometritis);	Infecciones del Sistema genitourinario relacionadas al parto o puerperio Infecciones uterinas o de estructuras asociadas (endometritis) Infecciones relacionadas con el proceso del parto pero no del sistema genitourinario (absceso mamario) Infecciones incidentales incluida malaria e infecciones respiratorias.
Bacteremia	Presencia de una bacteria viable en el hemocultivo, puede ser transitoria y sin significancia clínica	Presencia única no diagnóstica sepsis.
Sepsis	Síndrome clínico manifestado por el deterioro de la respuesta del hospedero ante un proceso infeccioso.	Infección acompañada de respuesta sistémica. Respuesta sistémica: Leucocitosis >12 000 Leucopenia <4000 Bandas >10% PCR al doble de sus niveles normales Procalcitonina al doble de sus niveles normales Alteración mental Balance hidrico positivo >20ml/kg por más de 24 horas Hiperglicemia (sin diabetes)
Shock Séptico	Sepsis severa asociada a hipotensión persistente refractaria a la terapia hídrica temprana	Hipoperfusión Ácido láctico >1mmol/L Disminución del relleno capilar
Sepsis severa	Sepsis asociada a disfunción orgánica.	Alteración hemodinámica: Hipotensión arterial con Sistólica <90mmHg, PAM <70mmHg Disfunción orgánica • Hipoxemia arterial (PaO ₂ /FiO ₂ <300) • Oliguria aguda (gasto urinario <0.5 ml/kg/hora en 2 horas) • Aumento de creatinina >0.5 mg/dL o 44.2 micromol/L • Anormalidades en la coagulación (INR >1.5) o aPTT >60 Segundos • Íleo • Trombocitopenia <100 000/mL • Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total >4 mg/dL)

La incidencia reportada en la literatura para sepsis en el embarazo es poca y la mayoría es basada en casos clínicos o estudios retrospectivos de muestras pequeñas, la presencia de sepsis en la embarazada es rara, aproximadamente de 0.002-0.01% de todos los partos y solo 0.3-0.6% de las pacientes están embarazadas, aun en pacientes con infección documentada, el porcentaje es menor al 12% 4,6. Sin embargo, la incidencia se cree va aumentando en un 9-10% por año y a pesar de que la incidencia pudiera parecer baja, la importancia del tema radica en que es una entidad tratable y por lo tanto combatible que tiene una progresión rápida hacia el deterioro y la muerte, la sepsis es la

causa del 6 al 22% de los internamientos en las Unidades de Cuidados Intensivos y la principal causa de muerte con una incidencia de colapso y muerte del 50 por ciento antes de la legalización del aborto y las campañas para su realización de forma segura, el motivo principal de internamiento era el aborto séptico, en la actualidad esto ha cambiado y la prevalencia se observa más en el puerperio; lo cual es compatible con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Los factores de riesgo para desarrollar sepsis gestacional pueden ser tanto por factores intrínsecos de la paciente como por factores obstétricos. (Tabla 4).

Tabla 4. Causas internas y externas

FACTORES INTRÍNSECOS OBSTÉTRICOS	FACTORES EXTRÍNSECOS
PREPARTO Ruptura prematura de membranas Cerclaje Múltiples tactos(>6	Obesidad Diabetes Alteraciones inmunológicas Inmunosupresión
INTRAPARTO Parto prolongado Trauma vaginal Cesárea Episiotomía	Desnutrición o anemia Infecciones cérvico- vaginales Mal control prenatal Crónicopatías: renales, hepáticas, cardiovasculares. Resistencia bacteriana
POSTPARTO Hemorragia Laceraciones Infección de la herida quirúrgica	

El factor obstétrico principal que debemos considerar son los cambios adaptativos que sufre el sistema inmune el cual se va modificando de acuerdo al trimestre del embarazo para proteger a la madre de forma directa y al producto indirectamente.

El sistema inmune depende de la respuesta inmunitaria mediada por células (linfocitos T) y la respuesta inmunitaria humoral (linfocitos B y células plasmáticas que secretan anticuerpos), el estrógeno y la progesterona ocasionan una disminución de los linfocitos T y por lo tanto una disminución en su respuesta la cual recae en el sistema humoral, estos cambios predisponen a la embarazada a ser más susceptible a infecciones virales o fúngicas, además de esto tenemos el sistema inmunológico del feto el cual se encuentra en desarrollo y también modifica la respuesta materna ante la infección.

Tres fases distintas inmunológicas han sido descritas en el embarazo, lo que corresponde aproximadamente con el primero, segundo y tercer trimestre, y se asocian con cambios dramáticos en los niveles de citoquinas. Las citoquinas pro inflamatorias tienen múltiples efectos tóxicos en los tejidos, incluyendo la promoción de adhesión leucocitaria a la célula endotelial, la liberación de proteasas y la disrupción de la cascada de la coagulación y del sistema fibrinolítico.

En pacientes obstétricas, la sepsis, en la mayoría de ocasiones, pero no de forma exclusiva, se desarrolla de forma secundaria a infecciones del aparato genital, **Tabla 5** en las cuales los agentes etiológicos más comunes son: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *En-*

terobacter sp, *Enterococcus faecalis* y bacterias anaerobias.

Los datos descritos sobre el embarazo son limitados pero la causa polimicrobiana es común en el foco de origen pélvico. En mujeres no embarazadas con sepsis severa, la causa principal son los Gram negativos y Gram positivos, sin embargo, 5-10% tienen causa fúngica y 15-20% son polimicrobianos; lo cual puede ser traspolado al embarazo.

Tabla 6 y Tabla 7.

En nuestro reporte pudimos constatar que el foco principal de causa de sepsis es el ginecológico, pero que por su naturaleza polimicrobiana puede ocurrir translocación microbiana como en el caso del sistema gastrointestinal, o focos más lejanos como el pulmonar que se ven agravados por los cambios anatomo-fisiológicos sufridos en el embarazo.

El principio fundamental en el manejo de la paciente obstétrica séptica es que la institución del tratamiento temprano y agresivo repercutirá en el pronóstico y éxito de la terapéutica, los clínicos deben sospechar la presencia de sepsis en cualquier paciente obstétrica que curse con infección y tenga alguno de los signos y síntomas enumerado en la **Tabla 3** e iniciar un tratamiento protocolizado y basado en metas terapéuticas.

Miskin reportó que el tratamiento con base en metas disminuye la mortalidad por sepsis severa gestacional en un 25% ya que el personal puede priorizar pacientes rápida y eficientemente.

El tratamiento puede resumirse en 5 pasos: Fase inicial, manejo hemodinámico, terapia antimicrobiana, buscar y eliminar el foco séptico y la fase de mantenimiento.

Tabla 5. Causas de sepsis obstétrica

Infecciones asociadas al embarazo y/o procedimientos quirúrgicos obstétricos	<p>Corioamnioitis</p> <p>Endometritis postparto</p> <p>Aborto séptico</p> <p>Tromboflebitis séptica</p> <p>Sepsis puerperal</p> <p>Dehiscencia o infección de la incisión de cesárea</p> <p>Infección de episiotomía</p> <p>Laceración perineal</p> <p>Fascitis necrotizante</p> <p>Absceso pélvico</p> <p>Cerclaje infectado</p> <p>Amniocentesis-aborto séptico</p> <p>Biopsia de cordón umbilical</p>
Infección no relacionada al embarazo pero que ocurre frecuentemente en pacientes obstétricas	<p>Infección del tracto urinario inferior</p> <p>Pielonefritis</p> <p>Malaria</p> <p>Listeria</p> <p>Hepatitis E</p> <p>Varicela</p> <p>Neumonía por aspiración</p> <p>Apendicitis</p> <p>Colecistitis</p>
Infección incidental durante el embarazo	<p>Neumonía adquirida en la comunidad</p> <p>VIH e infecciones asociadas</p> <p>Toxoplasmosis</p> <p>Citomegalovirus</p> <p>Infecciones gastrointestinales</p> <p>Herpes diseminado</p>
Infecciones nosocomiales	<p>Herpes diseminado</p> <p>Neumonía nosocomial</p> <p>Neumonía asociada a ventilador</p> <p>Infección por sonda uretral</p> <p>Infección de línea central</p> <p>Infección de piel o tejidos blandos por catéteres intravenosos o cicatrices quirúrgicas infectadas</p>

Tabla 6. Causas de choque séptico en la mujer embarazada

Gram- negative	Gram- positivo	Anaerobio	Hongo
Escherichia coli	Pneumococco	Bacterioide	No
Hemophilus influenza	Estreptococos Grupo A,B y D	Clostridium perfringens	
Enterobacter Proteus	Enterococo	Fusobacteria	
Pseudomonas	Staphylococo aureus	Peptococco	
Serratia	Lysteria Monocytogenes	Peptostreptococco	

Tabla 7. Terapia antibiótica empírica.

TERAPIA EMPÍRICA CON MUJER NO CRÍTICAMENTE ENFERMA	<p>Amoxiclav 1.2 gramos cada 8 horas intravenoso</p> <p>Cefuroxime 1.5 gramos intravenoso cada 8 horas</p> <p>Cefotaxima 1-2 gramos cada 8 horas intravenoso o cada 6 horas si se asocia con metronidazol 500mg cada 8 horas</p> <p>Gentamicina 1.5 mg/kg intravenoso, y posterior 1 mg/kg intravenoso cada 8 horas</p> <p>Clindamicina 900 mg intravenoso cada 8 horas</p> <p>Penicilina 3 000 000 unidades intravenoso cada 4 horas</p> <p>Claritromicina 500 mg intravenoso cada 12 horas</p> <p>Vancomicina 15 mg/kg Intravenoso y luego dosis farmacológica.</p>
TERAPIA EMPÍRICA CON MUJER CRÍTICAMENTE ENFERMA	<p>Piperacilina-Tazobactam 4.5 gramos Intravenoso cada 8 horas Carbapenemico: por ejemplo Meropenem 500-1 gramo cada 8 horas con gentamicina 3-5mg/kg/día dividido en dosis cada 8 horas</p> <p>Metronidazol 500 mg cada 8 horas debe asociarse ante sospecha de anaerobio. Ciprofloxacino 600 mg a 1.2 gramos cada 6 horas</p> <p>Septicemia. Teicoplanina 10 mg/kg intravenoso cada 12 horas por tres dosis luego 10mg/kg cada 24 horas o Lineozolide 600 mg cada 12 horas.</p>

FASE INICIAL DE RESUCITACIÓN

Esta fase comprende las primeras seis horas y debe incluir:

- Toma de hemocultivos (1 hora)
- Iniciar antibiótico empírico (menos de una hora)
- Colocación de vía central (menos de 4 horas)
- Presión venosa central de 8 mmHg o mayor (menos de 6 horas)
- Infusión de norepinefrina si la presión arterial permanece menor a 65 mmHg posterior a la resucitación
- Transfusión de hemocomponentes, si la hemoglobina es menor de 7g/dl

Manejo hemodinámico:

Incluye resucitación agresiva con cristaloides para mejorar el volumen vascular y el uso de vasopresores (norepinefrina o dopamina) en presencia de hipotensión refractaria y el uso de corticoesteroides (hidrocortisona) que no respondan bien a los vasopresores.

El inicio del antibiótico y la erradicación del foco séptico son la clave del éxito del tratamiento y el punto más débil en el abordaje de las pacientes, ya que a pesar de las recomendaciones internacionales muchas veces el clínico se queda corto en su uso, el uso de medicamentos múltiples es evitado por el miedo a crear resistencias bacterianas, sin

embargo ante esta entidad la administración intravenosa del antibiótico debe ser en menos de una hora posterior al diagnóstico, y como se ha explicado anteriormente la mayoría de los focos son polimicrobianos causados por entero bacterias o infecciones intrabdominales por lo cual está indicado el uso de doble esquema de antibiótico, las guías internacionales recomiendan iniciar con el espectro más alto y luego ir disminuyendo el rango antibiótico cuando se haya aislado el patógeno causal, en esta situación debe tomarse en cuenta el uso combinado de penicilinas con aminoglicósidos, clindamicina, vancomicina o piperacilina con tazobactam o regímenes simples de imipenem, eritapenem o meropenem.

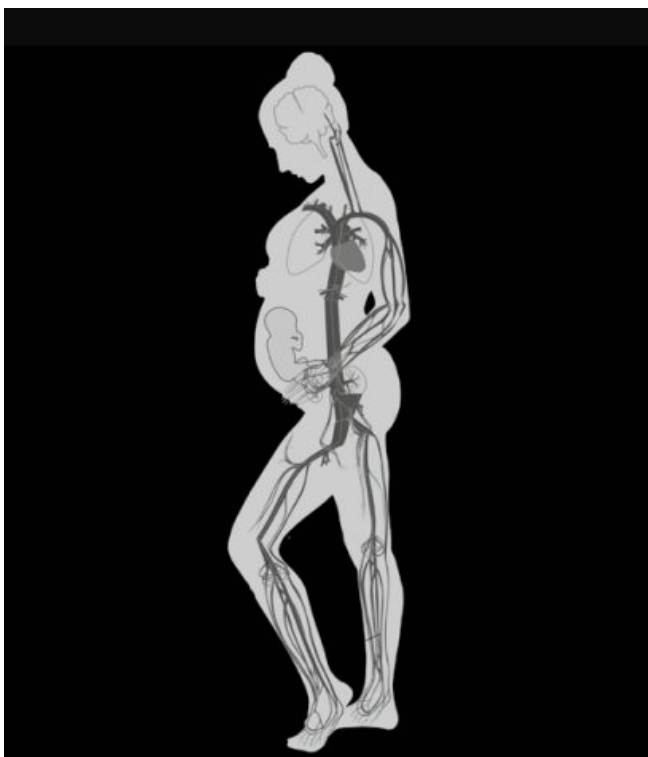
Una vez que la fase de reanimación inicial se ha completado, debe iniciarse la fase de mantenimiento. Las estrategias de dicha fase son: el control de la glucemia, la evaluación del uso de córtico esteroides, transfusión de paquete globular, reevaluación de los cultivos y del estado clínico para ajustar o reducir la terapia con antibióticos, la profilaxis tromboembólica, ajuste de los parámetros del ventilador para limitar la lesión pulmonar y la evaluación del estado nutricional.

Aunque la incidencia de la sepsis obstétrica es muy baja la letalidad de su aparición nos obliga a estar preparados al encontrarnos con ella, ya que el diagnóstico precoz y la instauración del tratamiento con base en metas repercutirá en el desenlace materno.

Esto último tiene principal importancia sobre todo con la clase de medicina que se hace en el país, en el cual, muchas veces los tiempos de respuesta están limitados por procesos burocráticos, los cuales deben ser identificados y solventados con precisión para la pronta resolución de la entidad presentada.

Los resultados reflejados en nuestro análisis nos muestran que la mayoría de los focos causales son ginecológicos y que el predominio de aparición es en el puerperio, basados en la literatura, nos atrevemos a recomendar

una mayor vigilancia en este periodo y ante la sospecha clínica el inicio de la reanimación agresiva y el uso de antimicrobianos de amplio espectro para mejorar la sobrevida, por el origen polimicrobiano de la infección, en nuestra experiencia el uso temprano de rehidratación con cristaloides monitorizada por ultrasonografía y hemodinamia no invasiva, así como el inicio temprano de doble esquema antibiótico se ha reflejado en que a diferencia de las terapias de primer mundo la sepsis en nuestra unidad ocupe el tercer lugar y no el primero.



SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE

Manuel Antonio Díaz de León Ponce
Berenice Zavala Barrios

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1973, Nicolas Tielney describió por primera vez en pacientes postoperados de aneurismas de la aorta abdominal, un síndrome caracterizado por la falla progresiva de múltiples órganos, iniciando generalmente con falla circulatoria y siguiéndole la falla ventilatoria, hepática, gastrointestinal y metabólica. Baue, en 1975, desarrolló el concepto de falla orgánica múltiple al establecer la existencia de elementos anatomopatológicos comunes en los pacientes que cursaban con falla de múltiples órganos. En 1985, Goris, destaca la participación de los mediadores de la inflamación en la fisiopatología de la falla orgánica, activándose masivamente como consecuencia de daño tisular; además de señalar mediante sus observaciones, que la infección no es una condición indispensable para el desarrollo de esta patología.

En las áreas críticas se ha identificado a pacientes con una secuencia de complicaciones progresivas que involucran a diversos órganos o sistemas, ésta fue inicialmente descrita en 1973, durante la evolución de pacientes intervenidos quirúrgicamente de la ruptura de aneurisma aórtico, dicha secuencia de alteraciones en la función de estos órganos o sistemas se denominó falla orgánica múltiple y se reconoce como una alteración compleja asociada con mayor frecuencia al trauma o a la sepsis grave, esta falla orgánica secuencial actualmente se denomina Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM)

Como se ha descrito previamente el SDOM es un fenómeno complejo cuya evolución está determinada por la interacción dinámica de un evento desencadenante, de la respuesta del huésped a la injuria y las consecuencias del manejo de apoyo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), con el objetivo de unificar criterios y conceptos, en 1991 American Collage of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) reunidos en la Conferencia de Consenso de Chicago, definen al SDOM como la disminución potencialmente reversible en la función de uno o más órganos, que son incapaces de mantener la homeostasis sin un sostén terapéutico. El término disfunción implica un proceso continuo y dinámico en la pérdida de la función de un órgano, que va de menos a más, siendo la etapa final en la claudicación de la función de dicho órgano y causa su insuficiencia.

La Conferencia de Consenso de la ACCP/SCCM, al reconocer que los criterios para determinar la existencia de un trastorno de la función de un determinado órgano ó sistema, es un proceso continuo y dinámico y no un fenómeno que conlleva necesariamente a insuficiencia de órgano o sistema, que además de ser arbitrario es tardío en su diagnóstico y los criterios utilizados son diferentes de un estudio a otro.

El SDOM se considera como un conjunto de signos y síntomas de patrón diverso, que se relacionan en su patogenia, están presentes por lo menos durante 24 a 48 horas y son causados por disfunción orgánica, en grado variable, de dos o más sistemas fisiológicos, con alteración en la homeostasis del organismo, y cuya recuperación requiere múltiples medidas de soporte avanzado. Debido a su etiología hemodinámica se presenta de manera muy variada, involucrando disfunciones a insuficiencias como: respiratoria, renal, hepática, neurológica, gástrica y hematológica. La corrección temprana de la disfunción primaria y sus consecuencias deberá ser el punto primordial de tratamiento con el fin de romper el círculo vicioso establecido en alguno de sus eslabones y permitir que el paciente sobreviva.

SUBTIPOS

1. SDOM primario cuando ocurre una vez que cualquier sistema orgánico disfunciona en forma evidente o sea resultado directo de una lesión conocida, por ejemplo, un episodio de insuficiencia respiratoria aguda por un trauma de tórax la IRA por rabdomiólisis y a la coagulopatía por politransfusión.
2. SDOM secundario es el que se presenta en el contexto de una respuesta inflamatoria sistémica, como consecuencia de la respuesta del huésped a una agresión, englobándose en el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), éste el nexo que media entre la injuria (trauma o sepsis) y el SDOM que es la vía final común, con más de 4.3 insuficiencias agudas a pesar de la tecnología en las UCI.

REPERCUSIONES E IMPORTANCIA

En varias publicaciones se ha reportado la experiencia de centros médicos reconocidos en el

extranjero de éste problema; en 1979 el costo de un paciente séptico grave era de 12,000 dólares con un incremento significativo de la estancia en la UCI y con una mortalidad aproximada de 33%.

Afessa y cols, reportan un incremento del costo en el suministro de los servicios de cuidados intensivos de 19.1 billones a 55.5 billones en los Estados Unidos de 1985 al año 2000.

En nuestro medio una encuesta efectuada en las principales UCI mono y polivalentes de hospitales institucionales del mismo, colocó al SDOM casi siempre relacionado con infecciones graves, como la primera causa de mortalidad, así como al número de fallas relacionadas con ella, con fluctuaciones de la mortalidad entre un 30 a 100%, dependiendo del tipo de insuficiencia orgánica de que se trate, lo cual incrementa los costos de atención y origina la necesidad de un manejo especializado tanto de personal especializado, como en equipo y medicamentos. Aunque la mortalidad por estas fallas aisladamente puede ser muy variable, la combinación o secuencia de ellas distingue cada vez más la entidad responsable de un mayor número de fallecimientos de pacientes en estado crítico, sobre todo aquellos con trauma y sepsis.

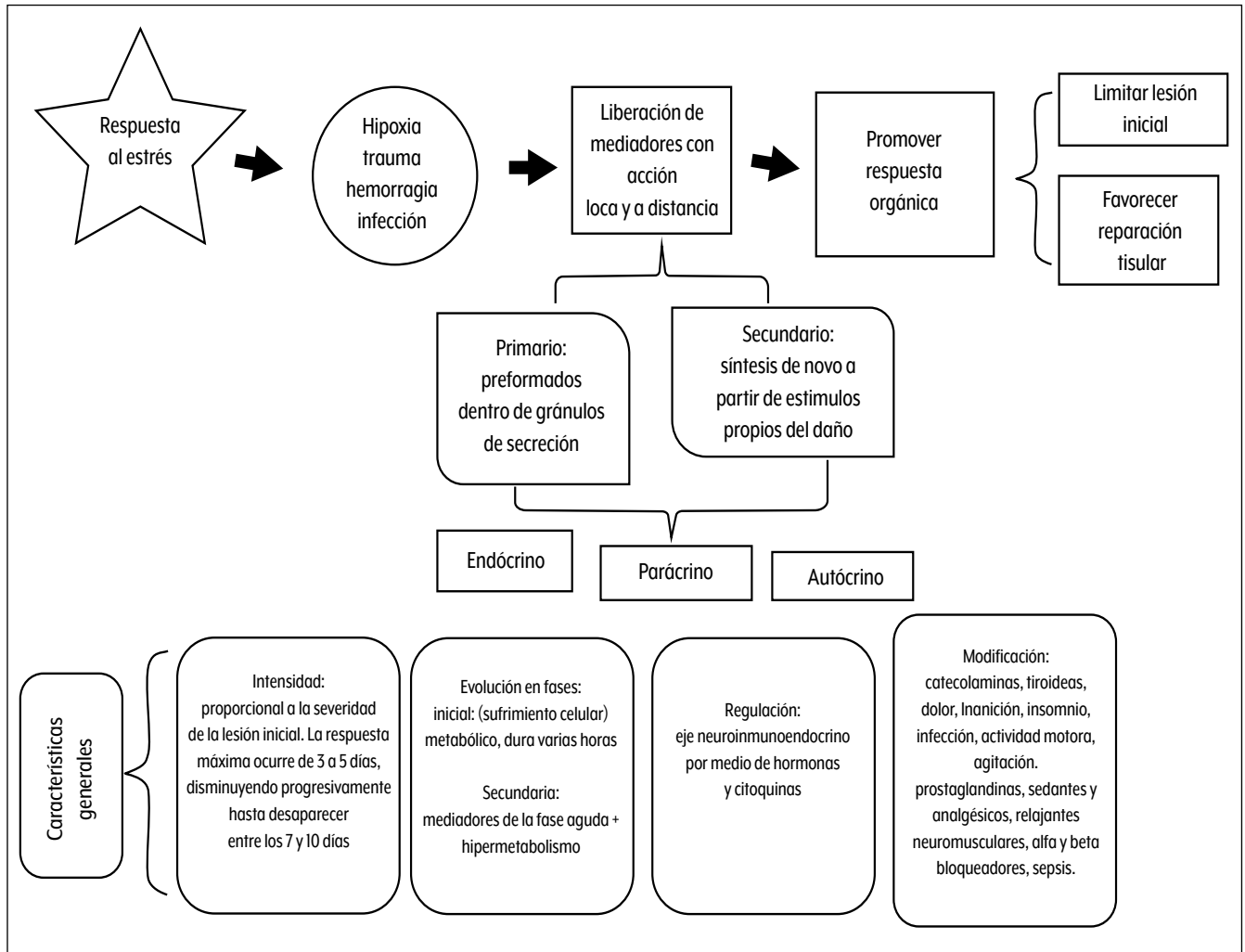
Existen múltiples factores de riesgo para desarrollar SDOM, tales como: sepsis, trauma, choque hipovolémico hemorrágico, pancreatitis, quemaduras, etc., los cuales liberan citocinas, generando un desequilibrio proinflamatorio-antiinflamatorio, disminución de la disponibilidad de oxígeno (DO₂) y aumento del consumo de oxígeno (VO₂) a nivel tisular, con la consecuente isquemia, lo que produce disfunción y apoptosis celular o en caso de recuperar el aporte de oxígeno (O₂), puede presentarse el daño por reperfusión. El pronóstico está en relación al número de órganos y sistemas involucrados.

La mortalidad se incrementa del 20% cuando existe una sola falla, al 100% cuando 4 sistemas están afectados.

Se han distinguido algunos factores que modifican la respuesta del organismo a la agresión los cuales principalmente están en relación con la reserva funcional de los principales órganos de la economía, entre ellos se encuentran la diabetes, el alcoholismo, la cirrosis hepática, la desnutrición, la aterosclerosis y la uremia, medicamentos como los esteroides o citotóxicos pueden agravar el pronóstico de los pacientes.

Figura 1.

Figura 1: respuesta inflamatoria implicada en falla orgánica múltiple



Las disfunciones orgánicas más frecuentes observadas en la experiencia local son: respiratoria en un 79%, cardiovascular en el 69%, renal en el 59% y la neurológica en el 34%.

FISIOPATOLOGÍA

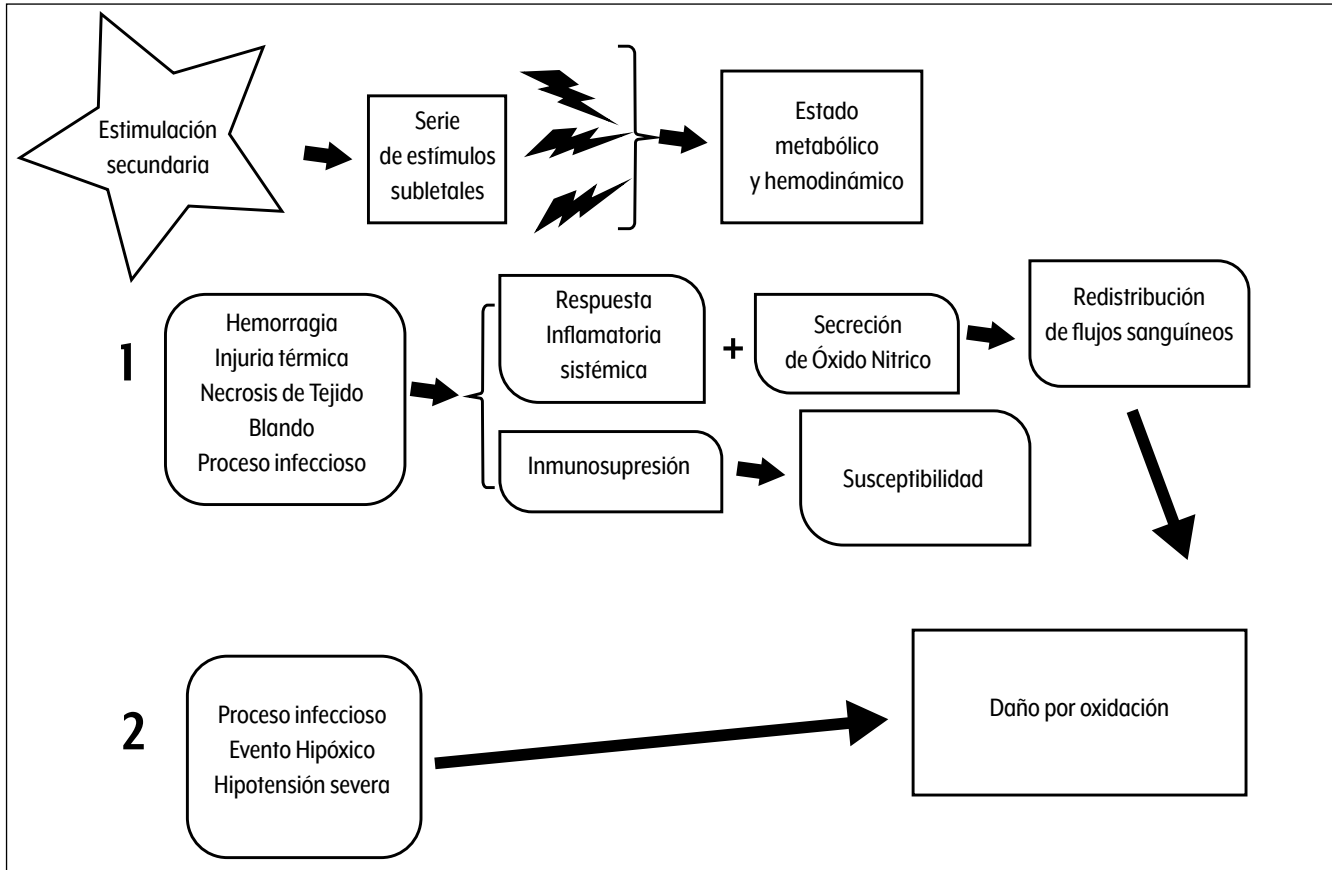
Se proponen tres hipótesis para su fisiopatología:

1. La estimulación secundaria: Sucede en relación con la activación de mediadores inflamatorios provenientes de diversos tipos de células, entre ellos los neutrófilos, los macrófagos, los linfocitos y las células endoteliales, los cuales al ser activados por estímulos como la endotoxina de las bacterias Gram negativas u otros productos bacterianos, liberan mediadores dentro de los cuales se han identificado como el más importante al factor de necrosis tumoral, diversos subtipos de interleucinas

(IL) como la IL-1, IL-4, IL-6, el factor activador plaquetario, productos derivados de la activación de las vías de la ciclo y la lipooxigenasa, etc, los cuales en forma de una respuesta amplificada realizan a su vez la activación y el reclutamiento de otras células originando una respuesta del proceso antiinflamatorio y esto crea lo que se llamaba inflamación maligna o suicidio endógeno. **Figura 2.**

Este modelo de SDOM se basa en reconocer que una serie de insultos fisiopatológicos subletales (hits) se combinan para iniciar el estado hemodinámico y metabólico característico del síndrome. El primer episodio habitualmente es una hemorragia, asociada con un trauma o una cirugía mayor, pero también puede ser una injuria térmica, una necrosis de tejidos blandos o una infección invasiva. Se admite que el primer insulto produce la estimulación de ciertos aspectos de la respuesta inflamatoria (macrófagos, neutrófilos).

Figura 2: Modelo de la teoría de estimulación secundaria en SDOM



Los cambios iniciales también pueden producir un estado de inmunosupresión relativo por disfunción de las células T, haciendo que el huésped sea más susceptible a un segundo embate.

El primer estímulo, en adición a sensibilizar las células inflamatorias, también conduce a una mayor producción por las células endoteliales de óxido nítrico. Una vez activadas, estas células pueden alterar el tono vascular y la respuesta a un segundo estímulo, facilitando la redistribución de los flujos sanguíneos regionales. Cuando un segundo insulto actúa sobre las células estimuladas o suprimidas, se activa una respuesta inflamatoria inapropiada.

2. La segunda teoría del SDOM incluirá las alteraciones que se suceden en este proceso en la microcirculación, la producción de isquemia tisular como el mecanismo más importante para facilitar el desarrollo de la disfunción orgánica y apoptosis. **Figura 3.**

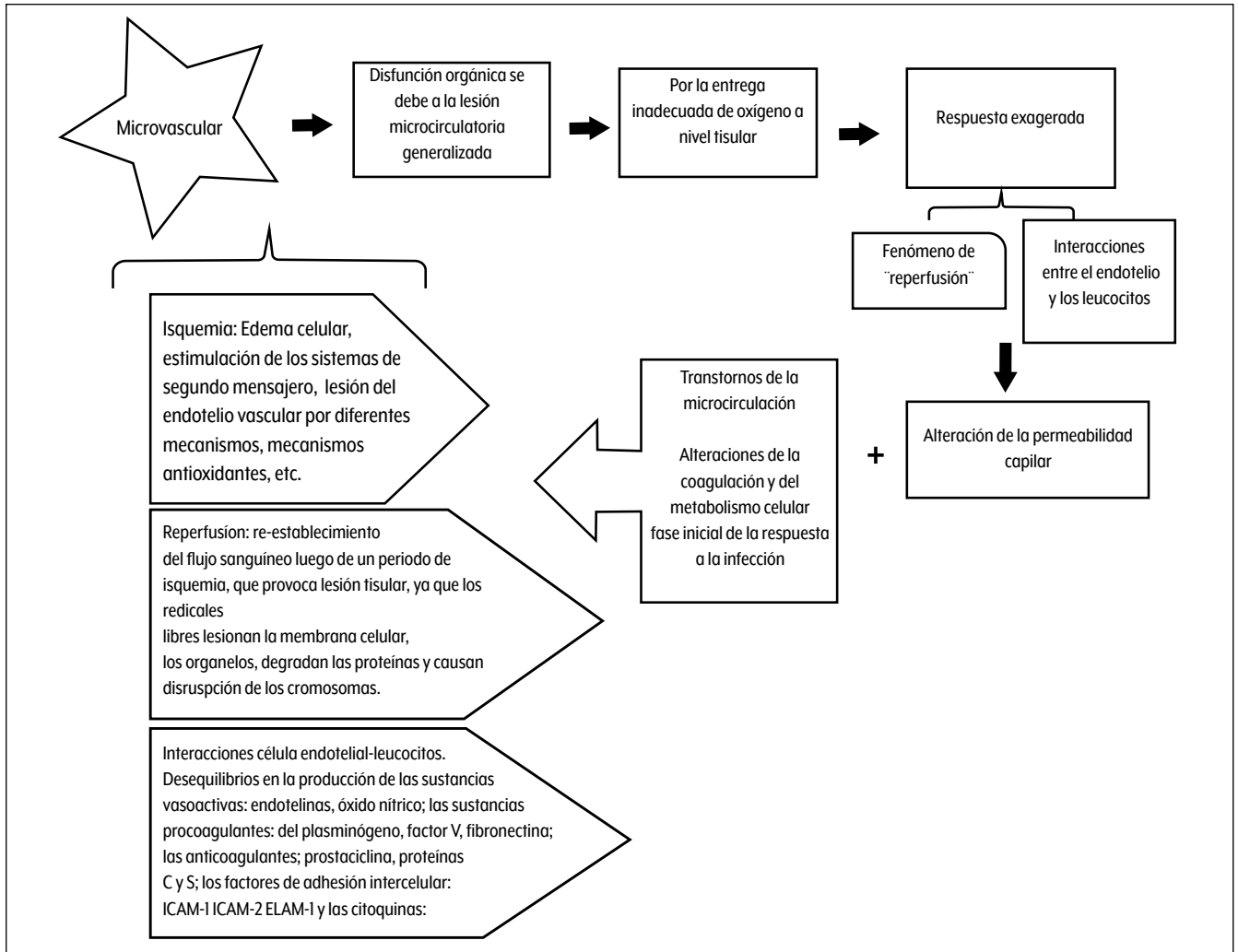
3. Teoría de la translocación bacteriana: Finalmente, la tercera hipótesis establece a la disfunción intestinal con la pérdida de la mucosa intestinal, que permite o facilita a través de mecanismos como la translocación bacteriana, la entrada a la circulación de bacterias o sus productos, esto produciría un pasaje no controlado o persistente de bacterias, antígenos y posiblemente endotoxinas hacia el lecho sanguíneo, a lo cual el paciente respondería con una liberación de mediadores inflamatorios que se encargan de la activación de los diferentes tipos de células productoras de los mediadores inflamatorios. Consideramos que para conocer con mayor profundidad este problema se debe consultar los capítulos de estrés oxidativo, SRIS y las diferentes patologías de las insuficiencias agudas. **Figura 4.**

En otro sentido, hablar de disfunción orgánica múltiple desarrolla un contexto de evolución por lo que se han descritos los siguientes estadios:

- **Estadio 1.**

Antes del desarrollo de una RIS o de un SDOM

Figura 3: Modelo de la teoría de la Microcirculación en SDOM



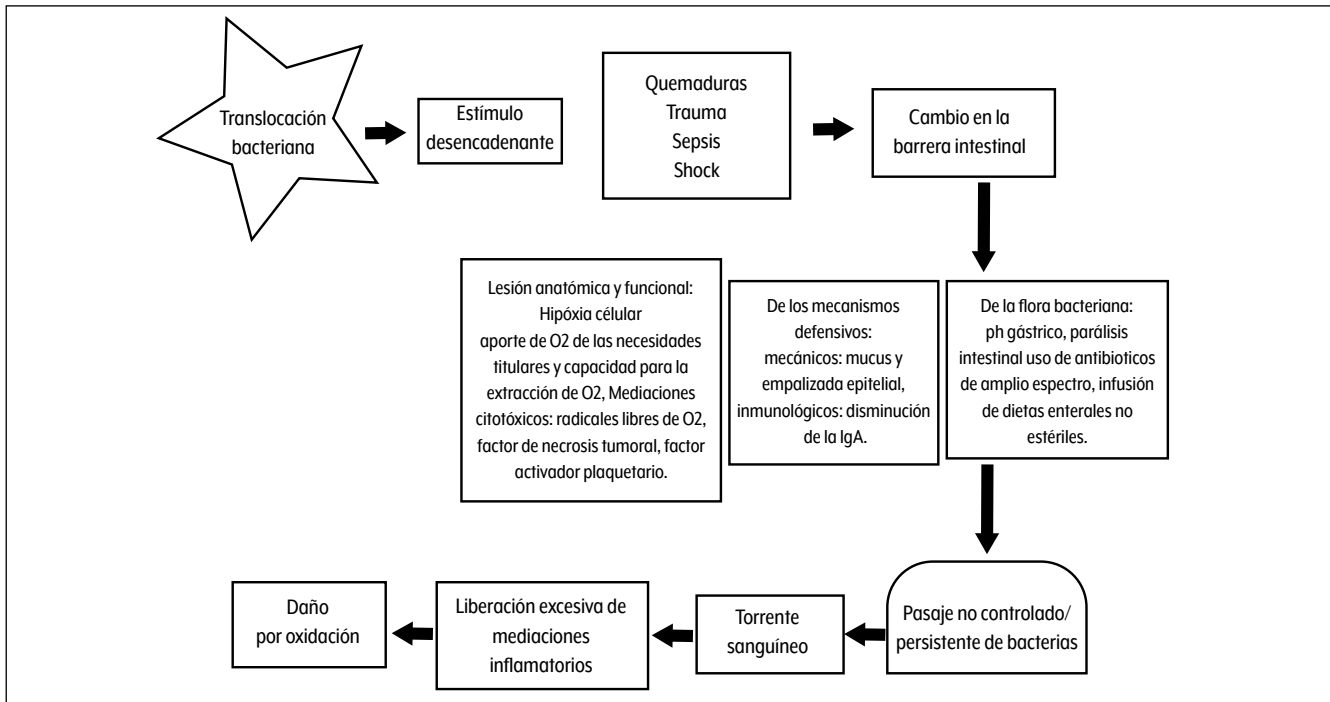
existe algún insulto tal como una infección, una injuria traumática, incluida la intervención quirúrgica, una agresión térmica o una pancreatitis, que determina la liberación de diversa variedad de mediadores en el microambiente. La respuesta orgánica inicial induce un estado proinflamatorio que lleva a la destrucción de tejidos dañados, promueve el crecimiento de nuevo tejido y combate a los agentes patógenos, células neoplásicas y antígenos extraños.

-
- **Estadio 2.** Si el insulto inicial es suficientemente severo, primero las sustancias proinflamatorias y luego las antiinflamatorias, aparecerán en la circulación sistémica. La presencia de los mediadores pro-inflamatorios en la circulación es parte de la respuesta normal a la infección y sirve como un mecanismo de alarma en el sentido de que el microambiente no puede controlar al insulto inicial. Son muy limitados los signos y

síntomas clínicos que se producen. Los órganos serán afectados por la cascada inflamatoria, pero no se produce ninguna disfunción orgánica significativa.

- **Estadio 3.** La pérdida de la regulación de la respuesta pro-inflamatoria resulta en una reacción sistémica másiva que se manifiesta por los signos clínicos de la respuesta inflamatoria. Por los siguientes sistemas fisiopatológicos:
 - a. Disfunción endotelial progresiva, que conduce al aumento de la permeabilidad vascular
 - b. Adhesión plaquetaria que bloquea la microcirculación, produciendo la mala distribución del flujo sanguíneo y posible isquemia, que por su parte produce injuria de reperusión e inducción de proteínas de shock de calor
 - c. Activación del sistema de coagulación
 - d. Profunda vasodilatación, transudación de fluidos, y mala distribución del flujo sanguíneo, que puede resultar en shock profundo.

Figura 4: Modelo de la teoría de la translocación bacteriana



Si no se restituye rápidamente la homeostasis, se produce disfunción orgánica y, en última instancia, fracaso orgánico múltiple.

- **Estadio 4.** Es posible que la reacción antiinflamatoria compensatoria sea inapropiada, con la resultante inmunosupresión. Lo que algunos investigadores han denominado parálisis inmunológica, Bone y colaboradores lo consideran un síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS).
- **Estadio 5.** El estadio final de la distancia orgánica múltiple es el que se denomina de disonancia inmunológica. Se trataría de una respuesta inapropiada del sistema de inmunomodulación. En algunos pacientes, esto tiene como resultado una respuesta inflamatoria persistente e intensa, que aumenta el riesgo de muerte. **Figura 5.**

La base fisiopatológica de la falla orgánica múltiple en el paciente quemado es una respuesta inflamatoria exagerada. Los radicales libres de oxígeno y las enzimas producidas por los macrófagos, los PMN y las células endoteliales, producen lisis del tejido dañado y de las bacterias que contaminan la quemadura para que después sean fagocitadas. Los radicales libres de oxígeno, junto con la histamina, leucotrienos y prostaglandinas son los responsables de la vasodilatación. Existen

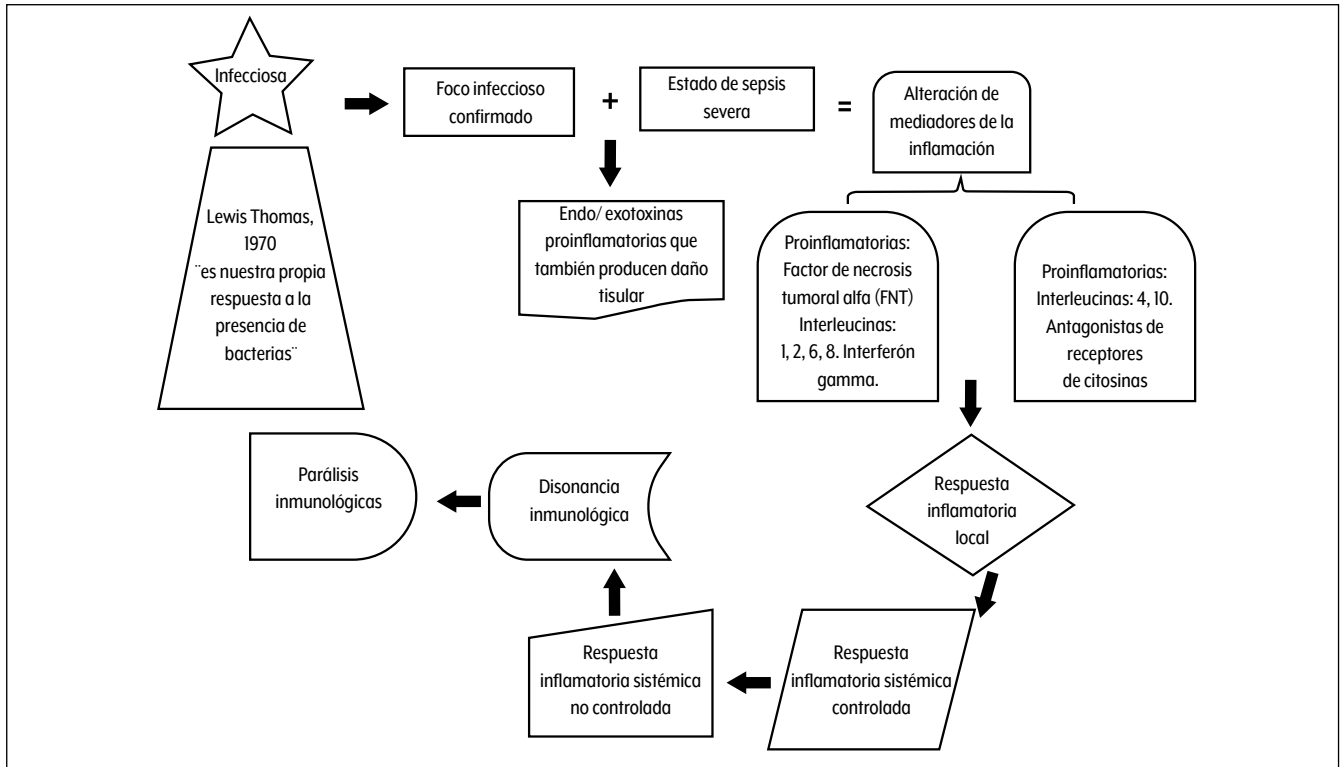
mecanismos reguladores que evitan que estos radicales ocasionen daño en los tejidos vecinos o en órganos distantes cuando viajan al torrente circulatorio; la acción enzimática de las dismutasas, catalasas y peroxidasas los transforman en oxígeno molecular y agua; barredores como la albúmina los retiran del tejido dañado; amortiguadores como la hemoglobina y transferrina los captan, y bloqueadores como las vitaminas A, C y E evitan los efectos adversos sobre las células. La acción descontrolada de los radicales libres de oxígeno produce daño tisular, alteraciones.

Hay que saber también que el huésped no es un observador inocente cuyos tejidos son dañados directamente por las bacterias invasoras o por productos de los tejidos injuriados, sino que actúa como participante activo en este proceso destructivo.

ESTÍMULOS INICIADORES.

Los insultos iniciales que estimulan la respuesta inflamatoria sistémica (RIS) pueden originarse en múltiples procesos, incluyendo trauma, quemaduras, aspiración y pancreatitis.

Figura 5: Progresión de etiología infecciosa en SDOM



RESPUESTA DE MEDIADORES.

Cualquiera que sea el estímulo, la causa de la respuesta inflamatoria sistémica y de la disfunción orgánica múltiple parece ser una respuesta inflamatoria descontrolada en la cual la interacción y los efectos de múltiples sistemas de mediadores y sus productos finales son importantes. La activación del sistema humoral se produce rápidamente. Las cascadas del complemento, kininas, coagulación y fibrinolítica, también generan sus efectos individuales.

Figura 6: Regulación inmunológica en SDOM

DISFUNCIONES ORGÁNICAS

A. Pulmonar: Disfunción respiratoria.

La disfunción respiratoria o IRA ha sido reconocida a lo largo de tres décadas como una entidad de alta mortalidad, no obstante los avances logrados en su manejo. La etiología es multifactorial y en ocasiones algunos de estos factores pasan inadvertidos. Existe un incremento del agua pulmonar total y una disminución de la capacidad residual funcional, que se manifiesta por hipoxemia progresiva no corregida por los

incrementos secuenciales de la FiO₂, así como por alteraciones radiológicas características.

Desde la definición del SDRA realizada por Ashbaugh y cols., en 1967, varias modificaciones fueron propuestas hasta 1994 en donde la Conferencia del Consenso Americano-Europeo propuso una nueva definición que perduró casi 2 décadas y fue operativa para la investigación y de utilidad para los clínicos, sin embargo, en el año 2011 en Berlín, se desarrolló una nueva definición del SDRA, que incluyó varias modificaciones del concepto. La primera y más importante es que el IRA se estratifica en tres niveles: Leve, Moderado y Grave de acuerdo al grado de hipoxemia presente. De tal modo que una PaO₂/FiO₂ de 201-300 mmHg se considera leve, en cambio un paciente con una PaO₂/FiO₂ ≤200 mm Hg, es considerado un IRA moderado y una PaO₂/FiO₂ de ≤100 mmHg es un IRA grave. El PEEP puede afectar notablemente la PaO₂/FiO₂, por tanto, un nivel mínimo de PEEP (5 cmH₂O) en cualquier nivel de gravedad se incluyó en la definición de IRA. En segundo lugar, los tres criterios obligatorios para cualquier nivel de gravedad del IRA fueron mejor definidos; sin embargo nosotros creemos que los criterios para efectuar el diagnóstico, al utilizar la radiología y la determinación de gases arteriales, porque esto en el trauma

no sucede en días sino que se presenta en minutos u horas:

1. El tiempo de inicio debe ser agudo y estar dentro de 1 semana de conocida la injuria o de síntomas respiratorios nuevos o que empeoran.
2. Imagen torácica: Presencia de opacidades bilaterales en consonancia con edema pulmonar en la radiografía de tórax.
3. El origen del edema. Los pacientes pueden calificarse como IRA, siempre que tengan insuficiencia respiratoria que no está completamente explicada por una insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos. No obstante si no hay ningún factor de riesgo se deben utilizar tres estudios:
 - a. Bioimpedancia
 - b. Determinación de presión coloidosmótica
 - c. US Doppler

B. Renal: IRA

Que en el trauma puede suceder rápidamente dependiendo de la diuresis y de concentración de creatinina en suero, una Dcr. Menor de 15 ml/min, β_2 microglobulina mayor de 7.4MG/L se debe iniciar TRR y evitar mayores, otra de las entidades comunes. Y se define como un síndrome caracterizado por una disminución abrupta (horas a días) de la filtración glomerular, que resulta en la incapacidad del riñón para excretar productos nitrogenados y para mantener la homeostasis de líquidos y electrolitos. Su principal factor lo constituyen la falta de perfusión adecuada y algunos otros factores como el uso de antibióticos y productos nefrotóxicos. En un estudio multicéntrico de Uchino y cols., encontraron una prevalencia de LRA en las UCI estudiadas, del 6% (30,000 pacientes), y una mortalidad posterior al egreso, mayor al 60% en aquellos pacientes que habían cursado con LRA durante su estancia. De los sobrevivientes más del 13% requirieron terapia de soporte renal en algún momento de su vida. En otro estudio, Coca y cols., encontraron que cuando las cifras de la creatinina sérica (CrS) durante un episodio de LRA se elevaban entre 0.3-0.4 mg/dL se duplicaba mortalidad en estos pacientes y cuando la elevación era de 0.5-0.9 mg/dL, la mortalidad se incrementaba entre 3-5 veces. Hudson y cols., han demostrado que independientemente de la causa, el daño progresivo a las nefronas conduce a cambios funcionales y estructurales en el riñón. Inicialmente el paciente puede presentar hiperfiltración e hipertrofia, sin

embargo, si el insulto fisiológico persistente, se evolucionará hacia la oliguria o anuria.

INSUFICIENCIA HEMODINÁMICA

La disfunción hemodinámica es otro de los componentes frecuentes del SDOM, tiene una multiplicidad de causas que se manifiestan con mayor severidad en los enfermos con cardiopatía previa, con falla respiratoria, sepsis y trauma. Frecuentemente es insidiosa y se manifiesta por un bajo gasto cardíaco con la consecuente hipoperfusión tisular y puede agravarse por el uso de medidas como la ventilación mecánica invasiva con PEEP (efecto sobre la precarga) y las drogas vasoactivas. Las alteraciones cardiovasculares en sepsis incluyen una disminución en el tono vascular y un deterioro en la contractilidad miocárdica, y se producen en gran medida como resultado de la liberación y la acción de mediadores de la cascada de la sepsis. Muchos mediadores están involucrados incluyendo citoquinas, particularmente el factor de necrosis tumoral y la IL-1, y mediadores secundarios, tales como el óxido nítrico y los radicales libres de oxígeno.

Tanto la reducción del tono vascular como la depresión miocárdica, han sido relacionados con la gravedad de la sepsis, durante ésta, el metabolismo del O₂ celular es alterado por tres grandes cambios: debido al aumento de la demanda de O₂ por el incremento del metabolismo celular, por el deterioro de la extracción de O₂ secundario a las alteraciones microvasculares periféricas; y tercero, reducción del transporte de O₂ resultante de la depresión miocárdica. Los tres factores se combinan para crear un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno.

En condiciones fisiológicas, la DO₂ se reduce en forma correspondiente con la caída del gasto cardíaco, así el VO₂ es mantenido por aumentos compensatorios en la extracción O₂, por lo tanto los dos parámetros permanecen independientes. En condiciones patológicas, cuando la DO₂ cae aún más, se alcanza un punto crítico en el que la extracción de O₂ ya no puede compensar la caída en DO₂, correspondiéndose con un incremento en los niveles de lactato en sangre. En un estudio retrospectivo de Jansen y cols., evaluaron la relación entre los niveles de lactato en sangre con la escala de falla orgánica secuencial (SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)) durante la estancia de

pacientes críticamente enfermos en la UCI. Tomando en cuenta que la medición de lactato en sangre puede actuar como un marcador en tiempo real para la gravedad de la insuficiencia de órganos y que el cálculo de la puntuación SOFA toma 24 horas.

Esto puede guiar la terapéutica mediante la adaptación de reanimación para las mediciones seriadas de lactato, que podrían impedir la insuficiencia orgánica y, finalmente, mejorar el resultado clínico. Debido a que la escala SOFA comprende las puntuaciones de seis sistemas de orgánicos diferentes, también es posible evaluar la asociación de lactato con sistemas orgánicos separados. No se sabe hasta qué punto las diferentes calificaciones SOFA cardiovascular y otros están relacionados con los niveles de lactato.

Estos autores encontraron que los niveles de lactato en sangre se relacionaron fuertemente con las puntuaciones en el SOFA. Esta relación fue más estrecha durante la fase temprana de la estancia en la UCI. Los resultados confirman que la hiperlactatemia (lactato en sangre mayor a 2.0 mmol/L) se puede considerar como una señal de advertencia para la insuficiencia de órganos.

INSUFICIENCIA GASTROINTESTINAL Y HEPÁTICA.

La insuficiencia hepática aguda puede definirse como el desarrollo de encefalopatía hepática y coagulopatía en un paciente sin historia previa de hepatopatía, con la presencia de la encefalopatía dentro de las primeras 26 semanas de la aparición de ictericia. La aparición temprana de la encefalopatía posterior a la de la ictericia es de mejor pronóstico. Las anomalías de la función hepática ocurren en un alto porcentaje de pacientes con falla orgánica y acompañan hasta al 75% de pacientes sépticos que presentan además SDRA y LRA simultánea.

Tiene varios agentes fisiopatológicos como la hipoperfusión por el choque (hipoxia) y el efecto directo de la sepsis en los hepatocitos, la disfunción del sistema reticuloendotelial, la sobrecarga de bilirrubina, etc., que producen alteraciones enzimáticas y del transporte de la bilis, originando ictericia y elevación moderada en las cifras de las transaminasas y otras enzimas, disfunción en la síntesis de proteínas del “estado agudo” como albúmina y factores hepáticos de coagulación, lo

que explica la hipoalbuminemia, la predisposición al síndrome de fuga capilar y a la diátesis hemorrágica, para la cual además, se agregan factores como una coagulopatía dilucional por multitransfusión y los efectos propios de la infección o el choque que favorecen el desarrollo de coagulación intravascular, situaciones que muchas veces son los estadios terminales del paciente.

Como consecuencia de las alteraciones moleculares desencadenadas tanto por el SRIS como el SDOM, en algunos lugares endoteliales, la inflamación puede estar inhibida y la homeostasis restaurada; en otros sitios, la destrucción endotelial puede continuar ocasionando la falla orgánica. Cuando ocurre suficiente daño endotelial, las bacterias penetran a la corriente sanguínea, por ejemplo en el tracto gastrointestinal; la migración bacteriana puede favorecer la liberación de mediadores adicionales que llegarán a la glándula hepática a través de la vena porta y afectarán el sistema retículo- endotelial. Los pacientes sépticos con SDOM, expresan un verdadero “autocanibalismo” del músculo esquelético, del cual se utilizan en forma exagerada aminoácidos, sobre todo los de cadena ramificada, se consumen en cantidades variables, lo que condiciona alteraciones en sus concentraciones séricas, sobre todo de la leucina e isoleucina. El SRIS ocasiona un catabolismo muscular y liberación de aminoácidos que sobrecargan la síntesis proteica y la producción de lactato con incremento en la gluconeogénesis y ureagénesis.

Esto compite en la utilización del ATP y de la energía intermedia, del aspartato y el glutamato, por lo que la alteración en el metabolismo de los carbohidratos son caracterizados por un incremento en la gluconeogénesis refractaria a glucosa exógena, incremento en la producción de lactato a piruvato, hiperglucemia, reducción en la oxidación de glucosa, incremento en las concentraciones de insulina y glucágon y elevación en la relación glucágon/insulina; proceso, a su vez seguido de una alteración del metabolismo de los lípidos con cambios específicos en el perfil hepático de fosfolípidos y lípidos neutrales, para después manifestarse en una disminución en la concentración de lípidos séricos, principalmente colesterol. Dado que existen trastornos en la circulación y función hepatocelular dependientes de O₂, las concentraciones de transaminasas pueden elevarse discretamente, pero usualmente sus valores no van más allá de dos a tres veces lo normal; sin

embargo, Doi y cols., en 1993 demostraron una transaminasemia mayor de hasta seis veces por arriba del grupo control. Los pacientes con SRIS, pueden manifestar síntomas de encefalopatía, incluyendo agitación, irritabilidad, somnolencia, confusión, obnubilación, estupor y coma, hasta en el 23% de los ellos y la presencia de ésta, se asocia a un 40% de mortalidad, según Sprung y cols., lo que sugiere una patogénesis metabólica similar a la encefalopatía hepática común; sin embargo, se ha demostrado que en los pacientes con SRIS, existe un incremento importante de las concentraciones de feniletilamina, que es una amina producida por la descarboxilación endógena de la fenilalanina en el tejido muscular o a nivel intestinal por la flora bacteriana, pero este metabolito no se ha encontrado en pacientes con encefalopatía hepática.

INSUFICIENCIA CEREBRAL

Knaus propone como disfunción neurológica, a la presencia de alteraciones en el estado mental o encefalopatía, al coma progresivo o una calificación en la escala de Glasgow igual o menor a 6 puntos en ausencia de sedación.

El concepto de encefalopatía es confuso, ya que se basa en variables clínicas (alteraciones del ciclo circadiano, agitación, desorientación, etc.), electrofisiológicas (electroencefalograma, índice bispectral, potenciales evocados), o más recientemente criterios bioquímicos (enolasa neuronal específica, proteína S-100b), cada una de estas definiciones con sus propias limitaciones. Por ejemplo, los criterios clínicos son de importancia limitada en los pacientes sedados, las pruebas electrofisiológicas no pueden ser realizadas de forma rutinaria, y la utilidad de los marcadores bioquímicos queda por demostrarse. Por otra parte, las relaciones entre el estado neurológico, la actividad electrofisiológica, y los niveles de los marcadores bioquímicos, rara vez han sido adecuadamente evaluados.

Desde el punto de vista clínico, el término encefalopatía podría ser sustituido por el de delirio, ya que se caracteriza por cambios en el comportamiento, la cognición, y la conciencia. Además, los intensivistas tienen a su disposición algunas escalas validadas para la evaluación del delirio, sin embargo, se puede considerar que esta terminología no puede referirse a todo el conjunto de alteraciones de la UCI, relacionadas con

disfunción del sistema nervioso central, por ejemplo, los subtipos de delirio, en particular, el delirio hipoactivo, puede no ser detectado por los instrumentos disponibles, y, a partir de un estudio a los pacientes en estado de coma. En general la encefalopatía se considera como un fenómeno agudo, difuso, y reversible, no obstante, la sepsis puede inducir lesiones cerebrales focales y se asocia con trastornos psicológicos y cognitivos.

ESCALAS PRONÓSTICAS EN SDOM

La creación de un sistema de recolección de datos y presentación de informes, y el uso de escalas pronósticas, ayuda a proporcionar datos precisos de referencia y permite documentar la mejoría o no del paciente. Además de su uso para evaluar el rendimiento, estas escalas de pronóstico en la UCI, se han utilizado para medir la gravedad de la enfermedad y demostrar la equivalencia de los grupos en los ensayos de los pacientes críticamente enfermos durante más de 2 décadas.

FORMAS DEFINIDAS DE SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE

En la forma más común de síndrome de disfunción multiorgánica, los pulmones son los órganos predominantemente afectados y con frecuencia el único sistema implicado, hasta etapas tardías de la enfermedad. Estos pacientes a menudo se presentan con el trastorno pulmonar primario, como neumonía por aspiración, contusión pulmonar, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hemorragia o embolia pulmonar. La enfermedad pulmonar progresa para satisfacer los criterios de SDRA. La encefalopatía o coagulopatía leve puede acompañar a la disfunción pulmonar, que persiste durante 2-3 semanas. En este momento, el paciente comienza a recuperar o progresa hacia el desarrollo de la disfunción fulminante en otro órgano o sistema. Una vez que otra disfunción orgánica grave se agrega, se disminuye la sobrevivencia en estos pacientes.

La segunda forma de síndrome de disfunción multiorgánica se presenta de manera muy diferente.

Estos pacientes suelen tener una fuente de incitación a la sepsis en otros órganos además de los pulmones, el más común de sepsis intraabdominal, principalmente por pancreatitis y/ o catástrofes vasculares. La lesión pulmonar aguda o SDRA se desarrolla temprano y la disfunción de otros sistemas de órganos también se desarrolla mucho antes que en la forma más común de síndrome de disfunción multiorgánica. Los órganos y sistemas afectados son hepáticos, hematológicos, cardiovasculares y renales. Los pacientes permanecen en un patrón de disfunción compensada por varias semanas, momento en el que cualquiera puede recuperar o deteriorarse aún más y llegar a la muerte.

El primer modelo de gravedad de la enfermedad de UCI, el Sistema de Puntuación de Intervención Terapéutica (TISS), fue propuesto en 1974. Durante los últimos 30 años, varias escalas pronósticas en UCI han surgido. La mayoría de los modelos de pronósticos se centran en la mortalidad hospitalaria. Además de evaluar los resultados, varios modelos evalúan la función de un órgano o sistema seleccionado. Las que evalúan la gravedad de la enfermedad son: La Escala de Evaluación de la Fisiología Aguda y Crónica de la salud (APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)), la Escala Simplificada de Fisiología Aguda (SAPS (Simplified Acute Physiology Score)), y el Modelo de Probabilidad de Mortalidad (MPM (Mortality Probability Model)). Las escalas principales que evalúan la insuficiencia de órganos son: la Escala de Falla Múltiple de Órganos y Sistemas (MSOF (Multiple System Organ Failure)), la Escala Disfunción Multiorgánica (MODS (Multiple Organ Dysfunction Score)), la Escala de Falla Orgánica Secuencial (SOFA), y la Escala de Puntuación Logística de Disfunción Orgánica (LODS (Logistic Organ Dysfunction Score)).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Dos o más de las siguientes condiciones o criterios deben estar presentes para el diagnóstico de SIRS:

1. Temperatura corporal mayor de 38°C ó menor de 36°C.
2. Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
3. Frecuencia respiratoria superior a 20 por minuto o PaCO₂ menor de 32 mmHg.

4. Recuento de leucocitos mayor de 12.000 por mm³ ó menor a 4.000 por mm³ ó más de 10% de formas inmaduras.

MARCADORES DIAGNÓSTICOS

Durante los últimos años se ha buscado un marcador clínico o de laboratorio capaz de identificar a los pacientes con sepsis, diferenciándolos de los portadores de otras patologías que también cursan con SIRS. Entre ellos podemos mencionar:

- **Procalcitonina (PCT):**

La procalcitonina ha sido señalada por muchas publicaciones como un posible marcador de SIRS en respuesta a infección. La procalcitonina es un péptido de calcitonina producido en la glándula tiroides, de vida media prolongada (>24 horas), su síntesis también puede ser inducida por lesión no infecciosa pero los niveles no son tan elevados como en sepsis y shock séptico (niveles mayores de 10 ng/mL y a veces superiores a 100 ng/mL).

- **Proteína C reactiva (PCR):**

Es una proteína de fase aguda liberada por el hígado después del comienzo de la reacción inflamatoria o del daño tisular. Los niveles plasmáticos aumentan significativamente en los pacientes con sepsis. Es un marcador sensible pero tardío y de baja especificidad. No sólo está aumentado en las injurias agudas, sino que también está elevado en los procesos inflamatorios crónicos (enfermedades autoinmunes y reumáticas) y en el infarto agudo de miocardio, pero carece de especificidad.

- **Recuento leucocitario y diferencial:**

La leucocitosis se interpreta habitualmente como evidencia de posible infección, pero no es un marcador sensible ni específico. El recuento de glóbulos blancos puede elevarse por ejemplo después de una hemorragia digestiva, de una transfusión de sangre o después de una cirugía. La neutrofilia es muy limitada como marcador de inflamación sistémica.

- **Parámetros de coagulación:**

La activación de la coagulación es un hecho común en el curso de la sepsis, con consumo de factores, aumento del dímero D y sobre todo disminución de la actividad de los anticoagulantes.

naturales. Diversos estudios han mostrado que los niveles plasmáticos de proteína C (PC) están disminuidos en los pacientes con sepsis. Se ha demostrado que más del 85% de los pacientes con sepsis severa (tres o cuatro criterios de SIRS más uno de disfunción) presentan déficit adquirido de PC y que esta disminución persiste en el tiempo, por lo que podría transformarse en un marcador útil de sepsis.

- **Citoquinas proinflamatorias:**

Varias citoquinas proinflamatorias, sobre todo los niveles plasmáticos de la IL-6 e IL-8, han mostrado correlación con el pronóstico en diversos estudios efectuados en pacientes críticos. Pero su determinación tiene varios inconvenientes: alto costo, la vida media de las citoquinas es muy corta y las concentraciones varían rápidamente por lo que es difícil su interpretación. No se sugiere su utilización en la práctica clínica.

- **Niveles plasmáticos de endotoxina (LPS), Fosfolipasa A2, Elastasa de neutrófilos, HLA-DR de monocitos:**

Son diferentes determinaciones que se han planteado como marcadores diagnósticos y pronósticos de sepsis, pero no se ha determinado todavía su utilidad clínica.

TERAPÉUTICA

1. Prevenir o corregir la hipoperfusión.
2. Evitar la sobrehidratación, manteniendo un volumen urinario adecuado.
3. Impedir el desequilibrio hidroelectrolítico.
4. Evitar el microembolismo por multitransfusión.
5. Administrar agentes inotrópicos tempranamente en el paciente con síndrome de bajo gasto cardíaco.
6. Instalar precozmente una asistencia ventilatoria mecánica adecuada y mantenerla el tiempo que se requiera hasta corregir la falla respiratoria, usando parámetros ventilatorios bajos para protección pulmonar.
7. Administrar antiácidos para controlar el pH gástrico.
8. Usar antibióticos apropiados cuando se sospeche sepsis y drenar ampliamente los focos sépticos de cualquier localización.

9. Proporcionar un soporte nutricional temprano y adecuado en calorías y proteínas según la disfunción orgánica.

Enunciar medidas terapéuticas del SDOM es un poco temerario, ya que al momento actual no se dispone de un agente que garantice el tratamiento de esta entidad. Se requiere más de una medida de manejo para el SDOM, de las cuales apenas se inicia su conocimiento. En general, se considera en primera instancia a los agentes que bloquean la estimulación y en particular, en los enfermos sépticos, el drenaje de focos infecciosos es prioritario. Por otro lado la reducción en el consumo energético por deficiencia en la disponibilidad de ATP implica una alteración del metabolismo celular, lo cual se manifiesta clínicamente como disfunción orgánica. Resultados preliminares han mostrado una asociación entre la mejoría en la respiración mitocondrial, y la funcionalidad de los órganos en pacientes que han sobrevivido a un episodio de choque séptico. Algunas estrategias que ayuden en la prevención o reversión de esta disfunción mitocondrial y falla multiorgánica celular, pueden representar una opción terapéutica en el tratamiento de la sepsis. Otra posible estrategia que puede ser aplicada para mejorar la producción de energía mitocondrial es reducir el gasto energético celular. Es concebible que durante la sepsis una "hibernación" inducida puede proteger al organismo de la prolongada falla energética y ser capaz de recuperarse del daño por el proceso inflamatorio. Los glucocorticoides han demostrado por lo menos en dos estudios protocolizados, prospectivos y multicéntricos en pacientes con síndrome séptico y choque, que inclusive incrementaron la mortalidad. Con relación al bloqueo de los mediadores, los estudios reportados con el uso protocolizados de muy diversos tipos de anticuerpos monoclonales y policlonales en pacientes sépticos, no han demostrado la utilidad de los mismos, además de que algunos de ellos, por su alto costo es difícil que se conviertan en terapéutica de rutina, también es aún poco preciso el momento óptimo de su utilización y se ha demostrado también que pueden originar incremento de la mortalidad.

Sólo la restitución del volumen intravascular, sobre todo de la microcirculación ha demostrado efectividad en la corrección de entidades relacionadas al SDOM, como es el choque por sepsis, en donde el uso de una combinación adecuada de coloide y cristaloides permite mejorar el pronóstico de los pacientes. De acuerdo al grupo europeo-nor-

teamericano de tratamiento de la sepsis y el SDOM y basado en los niveles de eficiencia terapéutica los elementos que han mostrado resultados de efectividad incluyen solamente: el uso de los antibióticos, la resucitación con líquidos parenterales y la restitución de derivados sanguíneos, la utilización correcta de medicamentos con acciones vasoactivas, la normalización de la entrega periférica de O₂ para evitar los efectos deletéreos de la hipoxia tisular y el soporte de nutrición a través de la vía intestinal. Un papel importante ha adquirido en los últimos años, el soporte nutricional temprano por vía enteral, además de que para llevarlo a efecto se cuenta actualmente con diversos tipos de fórmulas estructuradas que contienen elementos nutricios como la glutamina, la arginina, los ácidos grasos omega 3 y los nucleótidos, que mejoran las funciones de las células del intestino o enterocitos, aumentan la producción local de inmunoglobulinas, en especial la tipo A y han demostrado en diversos trabajos la mejoría en la morbimortalidad de pacientes sépticos y la disminución en el desarrollo del SDOM.

PRONÓSTICO

El diagnóstico de ingreso del paciente a la unidad también influye el pronóstico para aquellos que desarrollan disfunciones orgánicas. La mortalidad hospitalaria es generalmente mayor para los pacientes con fallas orgánicas cuyo diagnóstico de ingreso es clínico y para aquellos que deben ser sometidos a cirugía de urgencia. La mortalidad, por otra parte, es menor en pacientes admitidos por trauma múltiple que en aquellos ingresados por sepsis o luego de un paro cardíaco.

La edad avanzada y condiciones comórbidas específicas también aumentan el riesgo de muerte debido a falla multiorgánica. Debido a que la edad reduce la reserva fisiológica, se admite que los individuos de más de 65 años presentan menor tolerancia a la injuria aguda o a la enfermedad. Se admite que estas condiciones afectan la supervivencia debido a que predisponen a la infección, causa importante de muerte hospitalaria en pacientes con fallas orgánicas múltiples.

Estudios recientes han comprobado que en pacientes con sepsis, la persistencia de la inactivación de los monocitos por más de dos días se correlaciona con una mortalidad del 58%, y por más de cinco días, con una mortalidad del 88%.

Las edades extremas de la vida sirven de elemento considerado de riesgo para el desarrollo de SDOM. Los pacientes menores de un año o mayores de 60, tienen características bien diferentes. Aunque estas edades extremas no se consideren un factor de riesgo para SDOM, ya que esta puede aparecer a cualquier edad, sí deben ser consideradas desde el punto de vista clínico, aun cuando los modelos estadísticos no hayan mostrado significación. Dentro de las constantes vitales más evaluadas por diferentes autores, se encuentran la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria. Estos parámetros forman parte de muchas escalas pronósticas conocidas y aplicadas en servicios de cuidados progresivos polivalentes. Es conocido que entre los primeros sistemas en presentar disfunción, están el cardiovascular y el respiratorio; en el análisis realizado a estas variables se determinó que constituían factores previos asociados a SDOM para los quemados adultos desde que ingresan, no así para los niños, en los que se identificaron como tal a los cinco días de evolución.

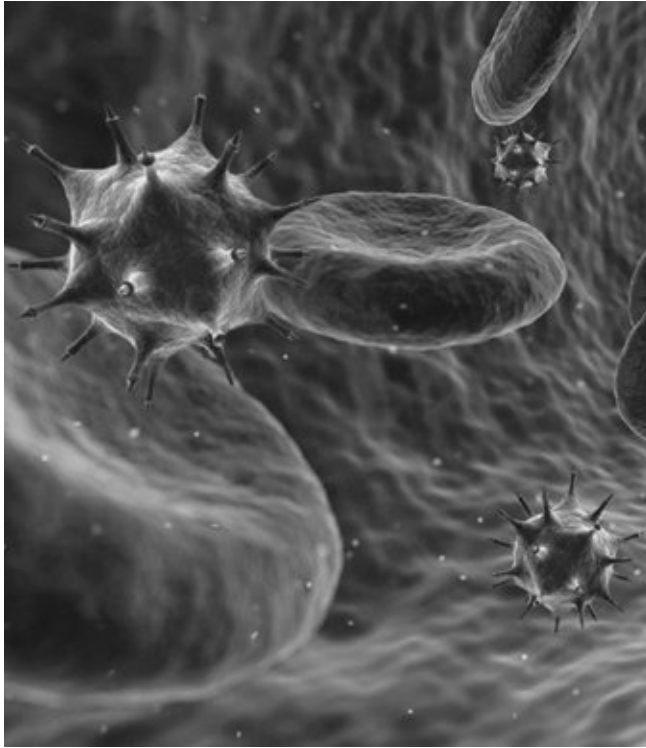
Un tema importante aquí son las quemaduras por inhalación. El término "daño por inhalación" describe la aspiración de gas caliente y productos tóxicos de combustión incompleta. La fisiopatología incluye grados variables de edema en la vía aérea, que pueden estar provocados por acción térmica directa, broncoespasmo por irritantes aerosolizados, oclusión de vía aérea pequeña e inundación alveolar por disrupción epitelial. Las consecuencias clínicas son obstrucción de la vía aérea y broncoespasmo, generalmente de inicio en las primeras 24 horas y derivación intrapulmonar con disminución de la distensibilidad e infección pulmonar que generalmente se desarrollan a lo largo de los días siguientes.

En cada una de las fases cronológicas de su evolución, el paciente quemado puede presentar aumento de la temperatura corporal por diferentes causas, sin que ello conlleve a pensar en presencia de complicaciones. En el análisis de regresión logística, esta variable no fue significativa para la serie de casos estudiada, lo que coincide con los resultados de la serie pediátrica. Sin embargo, otros investigadores consideran la temperatura como uno de los parámetros medibles que forma parte de algunos índices o escalas de pronóstico.

También los valores de sodio sérico mostraron significación. Este electrólito también se reconoce como un indicador importante para valorar el estado de gravedad y forma parte de varios

índices o escalas de pronóstico. Por su parte, el potasio sérico fue identificado como factor de riesgo en el estudio para niños quemados realizado anteriormente, lo cual se comportó de la misma forma en los adultos al determinarse su asociación con la aparición de DOM en la evolución de los pacientes.

La creatinina sérica forma parte también de algunas escalas de pronóstico. Es un parámetro que mide función renal, pero al ingreso sus valores no estuvieron asociados a la posterior aparición de DOM, lo que coincidió en ambas series, y está en relación con la contracción de volumen que caracteriza la fase inicial del paciente quemado.



SEPSIS EN OBSTETRICIA

Jesús Carlos Briones Garduño

INTRODUCCIÓN

La paciente obstétrica constituye una población única en virtud de sus diferencias anatómicas, los cambios fisiológicos y bioquímicos que ocurren durante los estados de gravidez y puerperio. La aparición de una infección grave en un contexto de un paciente adicional (feto) altera de manera significativa las funciones cardiorrespiratoria, inmunológica y metabólica que complica aún más la situación clínica.

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de las pacientes obstétricas graves, el conocimiento de los factores de riesgo, etiología y la posibilidad de disponer de antimicrobianos de amplio espectro, los procesos infecciosos continúan siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna.

La sepsis es la tercera causa de muerte a nivel nacional e internacional, después de los trastornos hipertensivos asociados al embarazo y la hemorragia obstétrica, considerando estas tres entidades clínicas como la tríada letal en la paciente obstétrica grave. La mortalidad por sepsis es un problema de salud pública que mantiene en alerta a los sistemas de salud debido a que la mayoría de las muertes por esta causa son prevenibles, a través de la implementación y cumplimiento de estrategias dirigidas a la prevención, diagnóstico temprano y manejo oportuno. Por lo tanto, las acciones y lineamientos deben ser enfocados a la disminución de la morbilidad y mortalidad por sepsis, con énfasis en la atención prenatal y obstétrica a nivel institucional, por lo que es fundamental que el personal de salud se mantenga actualizado en relación con factores de riesgo, procedimientos diagnósticos y manejo terapéutico de la sepsis obstétrica.

EPIDEMIOLOGÍA:

La sepsis durante el periodo obstétrico es una causa frecuente de ingresos a la UCI, constituyendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel internacional. En 2009, Briones reportó las cuatro principales causas de morbilidad que condicionan mortalidad en México en una unidad de cuidados intensivos obstétricos en el periodo 1997-2007, siendo la sepsis el 2.42% de los casos. En Argentina, el aborto séptico y la sepsis no obstétrica constituyen 12 y 10% del total de ingresos a la UCI, respectivamente. Leung realizó un estudio

retrospectivo para evaluar las características de las pacientes obstétricas que ingresaron a la UCI, constituyendo la sepsis 14%. Pollock realizó una revisión sistemática para evaluar la incidencia y características de las pacientes embarazadas y posparto que ingresaron a la UCI, en las cuales la sepsis se presentó en 5% de los casos. La sepsis obstétrica constituye un porcentaje menor del total de ingresos a las UCI y hospitalización, siendo la tercera causa de complicación asociada al embarazo, parto y puerperio, con una tasa de morbilidad y mortalidad significativamente mayor en países de medianos y bajos ingresos comparado con los países de altos ingresos.

DEFINICIÓN:

Para el conocimiento y entendimiento del comportamiento de la sepsis en la paciente obstétrica grave es fundamental identificar los siguientes términos: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, infección, bacteriemia, hipotensión, disfunción orgánica múltiple, los cuales están descritos en detalle en capítulos anteriores.

ETIOLOGÍA:

Las infecciones observadas en pacientes embarazadas críticamente enfermas se clasifican en: infecciones relacionadas con el embarazo (corioamnionitis, endometritis, mastitis), no relacionadas con el embarazo (infección de vías urinarias, paludismo, hepatitis), infecciones incidentales del embarazo (VIH, apendicitis) e infecciones nosocomiales (IVU secundaria a cateterización, neumonía asociada al ventilador). Las causas más frecuentes de choque séptico en el embarazo son pielonefritis, corioamnionitis y endometritis. Las causas más frecuentes de sepsis y choque séptico son polimicrobianas, reflejo de la colonización vaginal.

FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS:

Como ya se mencionó, la sepsis es el resultado de la interrelación entre el microorganismo infectante y el huésped, como consecuencia de la activación no controlada de la respuesta inmune innata, inicialmente protectora, que desencadena una respuesta de hinchazón no controlada, medi-

da por citocinas inflamatorias, antiinflamatorias y moléculas diversas, que ocasiona daño en diferentes órganos.

El contacto inicial que desencadena esta respuesta anormal está mediada por productos integrales de las superficies bacterianas, moléculas sintetizadas en su aparato nuclear, o bien a través de la activación de segundos mensajeros, como ácido lipoteicoico, peptidoglicanos (grampositivos), endotoxinas (gramnegativos), o bien toxinas bacterianas, moléculas que desencadenan en el huésped la activación de vías metabólicas e inmunológicas como la secreción de interleucinas antiinflamatorias y proinflamatorias, la cascada del complemento, la cascada de la coagulación, y otras. Se han descrito varios polimorfismos genéticos relacionados con la mayor incidencia de sepsis y con patrones vinculados con importante respuesta inflamatoria, evolución a DOM y mayor mortalidad. La respuesta que el organismo desarrolla ante un estímulo infeccioso dependerá entonces en un porcentaje considerable a la susceptibilidad genética que el huésped presente, así como también al tipo de microorganismo infectante, y aunque la respuesta final (inflamación descontrolada) es mediada por los mismos mecanismos fisiopatológicos, la respuesta inicial y el mecanismo desencadenante varían.

SEPSIS POR GRAMNEGATIVOS.

La sepsis secundaria a infección por gramnegativos se desencadena por respuesta a la liberación de lipopolisacárido (LPS) al torrente sanguíneo en donde interactúa con la primera línea de defensas innatas que intentan bloquear la infección: anticuerpos, albúmina, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y BPI (bactericidal permeability increasing protein) expresada por polimorfonucleares (PMN), monocitos/macrófagos (M/M) y eosinófilos. El LPS, los inmunocomplejos circulantes, reactantes de fase aguda y receptores como lecitina unida a manano, activan ambas vías del complemento. El objetivo es el ataque a las membranas de los patógenos o las células infectadas, a través de la formación de poros por medio del complejo de ataque a la membrana C5b-9.

El C5a tiene distintas acciones con trascendencia proinflamatoria. Se encuentra más elevado cuanto más grave es el cuadro séptico, relacionado

de forma directa con la sobrevida y la disfunción orgánica.

La producción de C5a se asocia con un efecto procoagulante, alteración de la génesis de citocinas y de la actividad sobre la producción de aniones superóxidos por los neutrófilos, liberación de enzimas granulares por los fagocitos, vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar.

El LPS que continúa circulante se une a la proteína ligadora de lipopolisacárido (PLLP), este complejo LPS-PLLP se une a los receptores de pared celular CD14 en los macrófagos, activando la secuencia de señales intracelulares a través del complejo TLR4, mecanismo que activa la vía de señales para la activación del factor nuclear kappa beta ($\text{FN}\kappa\beta$) y la subsiguiente transcripción genética. En las células donde no existen receptores CD14 (como en las células endoteliales, células dendríticas, fibroblastos, células del músculo liso), esta cascada se inicia cuando el complejo LPS-PLLP se une a CD14 soluble circulante en el plasma y a otros receptores de la pared celular que reconocen a LPS como el MSR (macrophage scavenger receptor), canales de K^+ , y los receptores CD11/CD18. A través de fosforilación y unión a una proteína TRAF6 (tumor necrosis factor receptor associated factor-6) se activa la cinasa MAP3K, la cual actúa directamente sobre el complejo IKK (inhibitor KB kinase) que precisa la proteólisis a través del sistema ubiquitina del inhibidor, para liberar los dímeros del $\text{FN}\kappa\beta$ (RelA p65, c-Rel, RelB, p50, y p52), traslocan al núcleo y permiten la transcripción y síntesis de un RNA mensajero que induce la producción de citocinas y otras moléculas proinflamatorias y algunas antiinflamatorias. Las células pueden responder a la LPS por una vía distinta, ésta es a través de receptores intracelulares llamados proteínas NOD (nucleotide-binding oligomerization domain) que también presentan dominios ricos en leucina, los que interactúan con el muramil dipéptido (NOD2) o el muramil tripéptido (NOD1), la unidad menor de peptidoglicano común a grampositivos y a gramnegativos. La expresión tanto de NOD1 como de NOD2 genera una respuesta al LPS.

SEPSIS POR GRAMPOSITIVOS

La respuesta debida a infección por grampositivos puede desencadenarse por dos mecanismos:

1. Producción de exotoxinas que actúan como superantígenos.

2. Por componentes de la membrana celular que actúan como activadores: peptidoglicanos, ácido lipoteicoico, lipoproteínas y modulina. Estos componentes interactúan en la membrana celular con el TLR2 y son menos activos que el LPS.

Los superantígenos son moléculas que se unen a las células presentadoras de antígeno que participan en el MHC-II (major complex histocompatibility class II), y también a las cadenas $\text{V}\beta$ de los receptores de células T, activando la producción masiva de citocinas proinflamatorias. Los superantígenos tienen afinidad para diferentes alelos HLA, por ejemplo el superantígeno SPEA (streptococcal pyrogenic exotoxin A) muestra mayor afinidad por el HLA-DQ que por el HLA-DR, lo que explica la selectividad de presentación del choque tóxico. Independiente del microorganismo desencadenante, la evolución de la respuesta inflamatoria está modulada por una serie de mediadores químicos y celulares, que actúan en conjunto y sucesión, si bien la respuesta aguda inicial se da en el sitio de lesión, la respuesta inflamatoria se puede propagar por todo el organismo a través de la red de interconexión celular y humoral. La respuesta local es el tejido conjuntivo vascularizado, incluyendo el plasma, las células circulantes, los vasos sanguíneos y los componentes celulares y extracelulares del mismo.

Esta cascada de activación tiene lugar en el territorio de la microcirculación donde las células endoteliales, estimuladas por la unión LPS-LBP-CD14 o superantígeno, expresan moléculas de adhesión como ICAM, ELAM, VCAM, que atraen a los polimorfonucleares para iniciar el rodamiento, fijarse a la pared e iniciar la diapédesis hacia el foco infeccioso; de forma secundaria la activación de factores de transcripción hacen que se liberen citocinas proinflamatorias que actúan sobre otras células sanguíneas (linfocitos T y B, células NK) y en un fenómeno de autorregulación sobre el propio monocito/macrófago, sobre médula ósea y sobre órganos blanco (SNC, hígado, glándulas suprarrenales, sistema adiposo, músculos estriados y probablemente sobre el sistema nervioso periférico).

Se produce mayor cantidad de óxido nítrico (NO) fundamentalmente a partir de la iNO-sintetasa inducible, en particular de monocitos y células endoteliales. Hay activación de la coagulación, con sobreexpresión de factor tisular, activación de factor VII y formación de complejo que desencade-

na la activación de la fibrinólisis, de antitrombina III [AT-III], factor tisular, trombomodulina y depleción de proteína C, que conducen a atrapamiento plaquetario, formación de microtrombosis y respuesta celular generalizada con activación de secreción masiva de interleucinas antiinflamatorias y proinflamatorias.

Las citocinas conforman un sistema de modulación de respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria. Éstas tienen sus propios receptores que están localizados en las membranas celulares y se unen al dominio extracelular de su receptor activando las tirosincinasas intracelulares. Una vez que la señal se ha iniciado, la citocina con su componente extracelular del receptor se disocia y forma un complejo soluble que puede ser detectado en el plasma.

La respuesta inflamatoria secundaria mediada por citocinas constituye un mecanismo fundamental en la respuesta inmune en el que participan numerosas cascadas moleculares; las más estudiadas son el TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ , IL-18, quimiocinas (como IL-8) y la familia de las proteínas quimiotácticas de monocitos MCP (monocyte chemotactic protein) que atraen a los polimorfonucleares y activan a los macrófagos. El TNF es la primera citocina implicada en la patogenia de la sepsis. Los niveles séricos de TNF se encuentran mayormente en pacientes con sepsis, aunque dicha elevación depende tanto de la gravedad como del tipo de proceso séptico.

La IL-1 es otra citocina proinflamatoria, involucra a una familia de mediadores que comprenden dos formas con distinto peso molecular, IL-1 alfa e IL-1 beta, siendo la segunda la más estudiada. Ambas tienen dos tipos de receptores (I y II) que al activarse inducen una señal de transducción que desencadena la activación de factores de transcripción como el FN κ β y la proteína I de activación (AP-1). El FN κ β regula la expresión de muchos genes involucrados en respuestas inmunes e inflamatorias. Conjuntamente con otros factores como el AP-1 y la IL-6, participa en la activación y en la perpetuidad de la respuesta inflamatoria para hacerla crónica. El FN κ β actúa a nivel nuclear estimulando la síntesis de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, enzimas que generan mediadores de inflamación, receptores inmunes y moléculas de adherencia. La activación de FN κ β lleva por consiguiente a un aumento coordinado en la expresión de muchos genes cuyos productos son las respuestas inflamatorias e inmunes. No obstante, el

bloqueo de la activación de FN κ β por periodos prolongados puede ocasionar efectos deletéreos; Se ha demostrado que la deficiencia del componente p65 del FN κ β es letal, y se asocia con anormalidades del desarrollo. La falta del componente p50 produce deficiencias inmunes y susceptibilidad aumentada a infecciones. El FN κ β estimula la inflamación vía óxido nítrico (NO), síntesis de prostaglandinas, así como por producción de TNF e IL-1, lo que amplifica la respuesta inflamatoria. Por otro lado, el FN κ β estimula la respuesta inmune innata vía secreción de defensinas, quimiocinas, citocinas y moléculas de adherencia. Finalmente, el FN κ β activa varios genes antiapoptóticos, incluso inhibidores de las caspasas, efecto que potencia el crecimiento de placas ateroscleróticas.

Otras proteínas que participan en la síntesis de citocinas, como la HMGP 1 (high mobility group protein 1, una proteína cromosómica no histona que existe bajo distintas formas, en unión a las membranas citoplásmica y nuclear), tienen como función principal estabilizar los nucleosomas, facilitando la transcripción de genes y modulando la actividad de los receptores esteroides. Se considera un mediador tardío de la sepsis, en altas concentraciones, se han asociado con evolución negativa del paciente. La IL-6 es un mediador con actividad ambivalente, se ha demostrado que no es un mediador directo sino un marcador de inflamación sistémica y que refleje sólo los efectos netos de la producción previa de TNF e IL-1, o bien sea proinflamatoria sólo en presencia de otros mediadores. Se ha demostrado que la infusión de IL-6 provoca fiebre, pero no produce los efectos hemodinámicos del TNF o IL-1, pero sus niveles plasmáticos son los que más se correlacionan con el riesgo de muerte, no obstante, estos niveles descienden rápidamente a pesar de mala evolución. Aunque se sugiere la posibilidad de que el descenso de la IL-6 se asocie con la resolución de la sepsis, esto no queda claro porque el descenso tras las primeras 24 a 48 h se encuentra tanto en pacientes que sobreviven como en los que fallecen, aunque se ha demostrado que los niveles permanecen altos en aquellos que sobreviven al choque séptico. La IL-8 es un péptido que junto con una superfamilia de 10 o más citocinas proinflamatorias se ha designado como quimiocinas.

La IL-8 es la interleucina quimiotáctica prototipo, produce la estimulación de la quimiotaxis de leucocitos, aumento de la liberación de enzi-

mas lisosomales y sobrerregulación de receptores del complemento.

La IL-8 se detecta en el suero de pacientes con sepsis aunque solamente, y por ahora en pocos trabajos, se ha correlacionado con la mortalidad. Al mismo tiempo que se desencadena la respuesta proinflamatoria, se produce un efecto de contrarregulación.

Esta respuesta alterna está caracterizada por la producción de antagonistas de los receptores solubles para el TNF e IL-1, receptores-señuelo de la IL-1, inhibidores del complemento y síntesis de citocinas antiinflamatorias como la IL-10, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y la IL-4. La intensidad de esta respuesta antiinflamatoria dependerá del predominio de la vía de diferenciación celular que se establezca entre los linfocitos Th0 ya sea a linfocitos Th1 (proinflamatorios) o Th2 (antiinflamatorios), esta diferenciación está mediada por diversos factores como el tipo de patógeno, el tamaño del inóculo y el lugar de la infección, pero entre ellos la presencia de citocinas dominantes puede determinar el proceso (IL-2 para Th1 e IL-4 para Th2). La IL-10 es una citocina antiinflamatoria. Entre sus actividades se encuentra la supresión de IFN- γ por parte de los linfocitos T cooperadores y las células NK, la supresión de citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6 e IL-8) por los monocitos, al mismo tiempo que estimula la producción de IL-1ra. Los enfermos con choque séptico presentan niveles elevados de IL-10 que son independientes de la presencia o no de infección documentada, correlacionados con la presencia de bacteriemia y con la gravedad del choque por escala APACHE II. Aunque tanto la IL-10 como el TGF- β actúan como citocinas antiinflamatorias y ayudarían a controlar la sepsis, este efecto puede desencadenar un estado de inmunosupresión, evolucionar de un estado de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) a respuesta sistémica contrainflamatoria (CARS) y finalmente a inmunosupresión y muerte, fenómenos de un amplio espectro de respuesta, englobados en el llamado síndrome de CHAOS.

Dentro de los mecanismos contrarreguladores se desencadena la apoptosis, ésta se produce en los linfocitos B, células T CD4, células dendríticas y células epiteliales gastrointestinales, la cual facilita la producción de citocinas antiinflamatorias que dificultan o disminuyen la respuesta al patógeno, de forma secundaria hay disminución en la producción de anticuerpos, en la activación de

los macrófagos y bloqueo en la presentación de antígenos. La apoptosis generalizada se desencadena por falla del sistema antiapoptótico que lleva a una pérdida de la estructura de la mitocondria y liberación de citocromo C y estimulación del factor APAF-1 (apoptotic protease-activating factor), o por ligandos que se unen a los receptores de la familia TNF como el TRAIL (FNT-related apoptosis-inducing ligand) y el FAS-L. Ambos mecanismos activan la cascada de las caspasas que induce la degradación del material genético y las proteínas celulares estructurales.

Las manifestaciones clínicas que se observan son secundarias a la activación no controlada de la respuesta inmune, evolucionan en un espectro amplio de manifestaciones, la más grave de ellas es sin duda la DOM, la cual se caracteriza por la disfunción progresiva de varios sistemas orgánicos interdependientes. Por lo tanto, el síndrome es una agrupación de signos y síntomas con una patogenia común y etiología diferente. La DOM representa un continuo de alteraciones en la función orgánica a partir de los patrones fisiológicos.

Factores de riesgo:

Los factores de riesgo para el desarrollo de sepsis obstétrica incluyen atención de partos caseros en condiciones no higiénicas, nivel socioeconómico bajo, estado nutricional deficiente, primíparas, anemia, ruptura de membranas prolongadas, parto prolongado, exploración vaginal múltiple durante el parto (más de cinco veces), cesárea, embarazo múltiple, técnicas de reproducción artificial, sobrepeso y maniobras obstétricas.

El factor de riesgo independiente de infección posparto es la cesárea, con una tasa de endometritis en cesáreas de urgencia de 28.6% comparada con la cesárea electiva de 9.2%.

Infecciones relacionadas con el embarazo:

Los cambios relacionados con el embarazo en la vía urinaria (dilatación ureteral, presión del útero grávido sobre la vejiga, el reflujo vesicoureteral y el aumento de la presión intravesical) predispone al desarrollo de pielonefritis. La alteración del pH y el incremento del glucógeno durante el embarazo normal predispone al paciente a corioamnionitis y aborto séptico. La estasis gástrica debido al tiempo gástrico prolongado predispone a neumonía.

Infecciones no relacionadas con el embarazo:

La infección por VIH, el asma, uso de cocaína, fibrosis quística y el abuso de etanol se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de neumonía durante el embarazo. Los factores de riesgo para neumonía por varicela incluyen historia de tabaquismo (previo o actual), segundo o tercer trimestre del embarazo o la presencia de > 100 vesículas. El mayor riesgo de neumonía viral o fúngica durante el embarazo puede estar asociado con la reducción de la actividad de los linfocitos citotóxicos.

Infecciones adquiridas en la UCI:

Los factores de riesgo para infecciones adquiridas en UCI incluyen la presencia de comorbilidades, mal estado nutricional, colocación de vías invasivas, ventilación invasiva, heridas abiertas, procedimientos invasivos e inmunosupresión. Los factores de riesgo para neumonía asociada con ventilación mecánica incluyen transfusiones múltiples, intubación prolongada, posición supina y las políticas deficientes de control de infecciones.

Tratamiento:

En el manejo de las infecciones durante el embarazo se debe considerar a dos pacientes: la madre y el feto. La circulación uteroplacentaria carece de la característica de autorregulación. Por eso la descompensación hemodinámica materna resulta en el rápido inicio de la hipoxia o acidemia fetales. Una reanimación materna efectiva es la clave para optimizar el nacimiento fetal. Así, el manejo se debe centrar en restaurar o preservar la vía aérea, la respiración y la circulación materna. Las guías de manejo de la campaña “sobreviviendo a la sepsis” son ampliamente utilizadas por intensivistas en el manejo de la sepsis y el choque séptico. Tratamiento temprano dirigido por metas.

Los principios del tratamiento temprano dirigido por metas y objetivos:

Implica el reconocimiento temprano de la sepsis y la aplicación de estrategias de reanimación para mejorar la precarga cardíaca, la poscarga y la contractilidad a fin de equilibrar el aporte con la demanda de oxígeno sistémico. Los objetivos específicos están dirigidos a asegurar una adecuada perfusión celular y, por lo tanto, la prevención de la disfunción de órganos. Rivers, aleatorizó pacientes sépticos de forma prospectiva para recibir tratamiento temprano dirigido por metas

o el tratamiento estándar. El tratamiento temprano dirigido por metas incluye la reanimación hídrica (cristaloides o coloides) para lograr una presión venosa central (PVC) de 8 a 12 mm Hg. Si los líquidos por sí solos no restauran la presión de perfusión, se agregan agentes vasopresores para mantener una PAM de 65 a 70 mm Hg. La SvO₂ fue monitoreada y mantenida por encima de 70%. Esto se logró mediante hemotransfusión de paquetes globulares (hasta un hematocrito \geq 30%) y el apoyo inotrópico en caso necesario. En el grupo de atención estándar, la SvO₂ control no guiaba el tratamiento. El tratamiento temprano dirigido por metas durante las primeras 6 hrs. posteriores al ingreso demostró una reducción significativa de la mortalidad de 16% en comparación con la atención estándar. Las pacientes embarazadas fueron excluidas de este estudio y, por lo tanto, la utilidad del tratamiento temprano dirigido por metas necesita ser confirmado en este grupo de pacientes. Además, los criterios de valoración fisiológica durante el embarazo deben ser determinados. Tanto una PVC y una SvO₂ bajas indican alteración entre suministro y la demanda de oxígeno, o deterioro miocárdico.

A pesar de que la SvO₂ es un parámetro valioso (cuando está anormal), puede estar dentro de rangos normales durante la sepsis grave. Sin embargo, el monitoreo de SvO₂ y la implementación del tratamiento temprano dirigido por metas pueden mejorar el manejo y desenlace del paciente.

Líquidos:

Los pacientes suelen tener depleción del volumen intravascular y, por consiguiente, requieren de grandes volúmenes de líquidos durante la reanimación. Los cristaloides y coloides son igualmente eficaces.

El estudio SAFE comparó albúmina al 4% con solución salina normal para el manejo de pacientes en estado crítico. Se demostró que no hubo diferencias significativas en los resultados (mortalidad a 28 días) con el uso de cualquiera de los agentes. El análisis de subgrupos mostró una tendencia de reducción en mortalidad asociada con el uso de albúmina en comparación con solución salina normal en la sepsis grave (RR 0.87, p 0.09). Hay pocas pruebas basadas en la literatura, en relación con el volumen adecuado durante la reanimación hídrica de pacientes críticamente enfermos. La PVC y la presión de enclavamiento de la

arteria pulmonar reflejan la presión de retorno de la aurícula derecha y la arteria pulmonar, respectivamente.

Tampoco es factor predictivo de la precarga o de la función cardiaca, sobre todo en el escenario de una distensibilidad ventricular alterada (lo que ocurre con sepsis).

El volumen diastólico final del ventrículo izquierdo parece ser un mejor indicador de la precarga, pero no es fácil de medir. A pesar de las limitaciones de la PVC, aún es la herramienta más utilizada como guía en la reanimación hídrica, por su practicidad y accesibilidad. Lo importante es realizar mediciones seriadas y conocer sus limitaciones.

Aproximadamente la mitad de las pacientes hemodinámicamente inestables en la UCI son sensibles al manejo hídrico, es decir, incrementarán su gasto cardiaco después del tratamiento hídrico. Esto se explica por la forma de la curva de Starling-Frank que se relaciona con el volumen de eyección y la precarga cardiaca. Más allá de la rama ascendente, la curva de Starling alcanza una meseta, la administración de líquidos adicionales puede ser perjudicial, lo que lleva a una sobrecarga del ventrículo derecho y/o edema pulmonar. Por lo tanto, es necesario identificar a los pacientes respondedores de líquidos. La evaluación del volumen intravascular mediante el análisis de las variables estáticas (PVC, PAP) no es confiable. Como no existe una relación lineal entre el volumen intravascular y la presión de llenado, el volumen intravascular puede ser insuficiente o excesivo sobre una amplia gama de presiones del corazón derecho.

LAS RECOMENDACIONES ACTUALES

La evaluación de la respuesta al volumen en estado de choque incluyen las siguientes:

- La evaluación de la precarga por sí sola no puede utilizarse para predecir la respuesta
- Los valores bajos de PVC, PAP, presión de la aurícula derecha y los volúmenes ventriculares indican una reanimación inmediata con líquidos con un cuidadoso control
- La exposición a líquidos o una prueba pasiva de extensión de piernas son recomendadas
- Otras medidas dinámicas (variación de la presión de pulso, cambios del flujo aórtico en la variación de la presión sistólica, el colapso de la vena cava y la prueba de variación respiratoria

sistólica) no se recomiendan de forma rutinaria en estados de choque

- El monitoreo del gasto cardiaco o la evaluación por ecocardiografía son recomendados si hay evidencia clínica de insuficiencia ventricular y choque persistente a pesar de la reanimación con líquidos adecuados.
- Los pacientes sépticos se caracterizan por choques hipovolémico, cardiogénico y distributivo.
- El tratamiento con líquidos por lo general se traducirá en un estado hiperdinámico y un gasto cardiaco normal/elevado.
- Una vez que se logra la restauración de una precarga adecuada y a pesar de eso se mantiene la hipotensión, se atribuye a la reducción de la resistencia vascular sistémica y la contractilidad ventricular.

RECOMENDACIONES ACTUALES DE MANEJO

- El inicio temprano de la reanimación
- Los cristaloides o coloides pueden utilizarse
- La meta de PAM > 65 mm Hg, PVC de 8 a 12 mm Hg y diuresis > 0.5 mL/kg/h
- Los criterios de valoración sugeridos de la reanimación con líquidos: lactato < 1, SvO₂ > 65%, ScvO₂ > 70% y un gasto cardiaco adecuado La venodilatación asociada y la fuga capilar concurrente requieren reanimación agresiva con líquidos durante las primeras 24 h del tratamiento. Los ingresos de líquidos (que puede ser de 6 a 10 L de cristaloides o coloides 2 a 4 L) siempre superarán a los egresos durante este periodo
- Control del foco infeccioso El reconocimiento temprano y la implementación de medidas agresivas para erradicar el foco de la sepsis son de suma importancia en su tratamiento.
- Esto incluye estrategias médicas (antibióticos) y quirúrgicas (drenaje de abscesos, desbridamiento del tejido necrótico o la extracción de dispositivos infectados).
- Deben iniciarse antibióticos de amplio espectro tan pronto como sea posible (preferiblemente dentro de la primera hora de la sospecha de infección).
- El retraso de varias horas en el inicio de los antibióticos ha demostrado tener un efecto adverso sobre los desenlaces del paciente.

- La elección del antibiótico es sugerido por la prevalencia y los patrones de susceptibilidad del hospital, es importante para desescalar el tratamiento tan pronto como el agente causal y su perfil de susceptibilidad se identifican.
- Esto ayudará a prevenir la aparición de organismos resistentes.
- En el paciente prenatal, antibióticos betalactámicos, aminoglucósidos y los macrólidos son generalmente seguros, desde una perspectiva fetal.
- El cloranfenicol y las tetraciclinas deben evitarse.

Ventilación mecánica:

La ventilación mecánica (VM) se asocia con barotrauma y volutrauma. El estudio ARDS Network, donde compararon la ventilación con volumen corriente bajo (6 mL/kg con la limitación de picos de presión a 30 cm H₂O) vs. la ventilación con volumen corriente convencional (12 mL/kg), demostró un beneficio significativo en la mortalidad del primer grupo. Una estrategia de ventilación con protección pulmonar (volumen corriente bajo, presión espiratoria final positiva de moderada a alta, con la limitación de la presión máxima de 30 cm H₂O y la hipercapnia permisiva) ahora se practica, en general, en pacientes de la UCI.

La hipercapnia permisiva no es perjudicial, siempre que se realice gradualmente, la presión intracraneal no esté elevada y no haya acidosis metabólica grave. La oxigenación fetal disminuye con una saturación materna < 90%.²⁵ Esto corresponde a una presión arterial de oxígeno (PaO₂) de 65 mm Hg. Por lo tanto, se recomienda que la PaO₂ materna debe mantenerse de 60 a 70 mm Hg con la fracción más baja posible de oxígeno inspirado (FiO₂).

Los protocolos de retiro se utilizan con el fin de reducir la duración de la VM. El paciente debe ser colocado en posición semifowler (elevación de la cabecera de la cama a 45°) a fin de reducir el riesgo de neumonía asociada con ventilación mecánica. En el paciente prenatal, se sugiere la inclinación lateral izquierda para prevenir la hipotensión supina. En pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (SIRA), se debe lograr una PaO₂ de 60 a 70 mm Hg, FiO₂ < 0.6 y saturación > 90%. Las medidas de reclutamiento no han sido evaluadas durante el embarazo.

Control glucémico:

Los pacientes en estado crítico por lo general se encuentran en un modo hipermetabólico. La respuesta sistémica a menudo se correlaciona con la gravedad de la lesión primaria. La reducción de los niveles de insulina, la elevación de hormonas contrarreguladoras, esta ausencia de ejercicio estimulan la absorción de glucosa en el músculo esquelético (debido a la inmovilización); el apoyo nutricional, la administración de catecolaminas y fármacos (> 4 mg/kg/min dextrosa, corticoesteroides) resultan en un estado hiperglucémico. Hasta hace poco, se creía que la aparición de hiperglucemia inducida por estrés en el paciente crítico era en gran parte fisiológica y confería protección de órganos. El estudio aleatorio y controlado realizado por Van Den Berghe et al. demostró una reducción significativa de la mortalidad con un estricto control glucémico (80 a 110 mg/dL) en comparación con el control glucémico tradicional. Cabe señalar que no se incluyeron pacientes embarazadas. La incidencia de hipoglucemia fue de 5%.

Control metabólico:

Es parte fundamental en los pacientes graves, por lo que se recomienda un control glucémico no tan estricto que permita mantener una glucemia dentro de rangos de seguridad posterior a una reanimación adecuada. En la paciente obstétrica grave se recomienda mantener una glucemia entre 90 y 140 mg/dL, y, posterior a la interrupción del embarazo entre 110 y 180 mg/dL.

Esteroides:

La administración de esteroides en dosis fisiológicas (hidrocortisona 50 mg cada 6 h por vía intravenosa y fludrocortisona 0.1 mg por vía enteral al día) en pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa (identificada por la imposibilidad de aumentar los niveles de cortisol basal tras la administración de ACTH) ha demostrado mejorar los desenlaces de pacientes con sepsis grave, constituye la base de la recomendación de su uso. La aparición y la definición de insuficiencia suprarrenal relativa en el choque séptico es un tema muy debatido, así como lo es el uso de esteroides.

El riesgo de infección y la hiperglucemia después de la administración de esteroides en la paciente embarazada también necesita ser evaluado. Proteína C activada recombinante La proteína C activada recombinante ha demostrado un beneficio en la supervivencia en sepsis grave. La proteína C activada tiene propiedades antitrombóticas, pro-

fibrinolíticas y antiinflamatorias que confieren una disminución de la mortalidad de 6.1%. Las principales indicaciones son una puntuación APACHE II \geq 25 puntos o disfunción de dos o más órganos. La proteína C activada recombinante no está contraindicada en el embarazo, pero su papel en las pacientes obstétricas necesita mayor evaluación. Otras estrategias terapéuticas

Tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular o dosis bajas de heparina no fraccionada

- Profilaxis de úlceras por estrés.
- Nutrición enteral temprana al Parto.

Se recomienda la vigilancia fetal para embarazos viables. En pacientes sin infecciones relacionadas con el embarazo, el parto se recomienda sólo para indicaciones obstétricas.

La vía del parto no se ha demostrado que mejora la fisiología materna y los resultados.

CONCLUSIONES

La sepsis es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad, por lo que se requiere de la implementación de estrategias dirigidas a la prevención, diagnóstico temprano y manejo oportuno de las infecciones, con el objetivo de impactar en la evo-

lución y pronóstico de la paciente obstétrica grave. Guía rápida para el manejo del paciente con sepsis La Guía SSC (Surviving Sepsis Campaign) recomienda una serie de intervenciones basadas en la evidencia científica para disminuir la morbilidad y la mortalidad del paciente con sepsis.

EL MANEJO SE DIVIDE EN DOS FASES:

I. Fase de reanimación

Se recomienda la implementación de paquetes terapéuticos (bundles) dentro de las primeras 6 hrs de ingreso a la unidad hospitalaria.

II. Fase de mantenimiento

Se recomienda continuar con la implementación de paquetes terapéuticos (bundles) dentro de las primeras 24 hrs de ingreso a la unidad hospitalaria. El manejo de la paciente con sepsis obstétrica se recomienda en paquetes terapéuticos, ya que en un grupo de intervenciones cuando se aplican en conjunto, tienen mejor resultado que cuando se implementan de manera individual.



INFECCIONES DE REPERCUSIÓN EMBRIONARIA Y FETAL

Samuel Karchmer Krivitzky

INTRODUCCIÓN

Las infecciones congénitas son aquellas transmitidas por la madre a su hijo antes del nacimiento. En este capítulo se tratarán las infecciones que clásicamente se han agrupado en el acrónimo TORCH →T: toxoplasmosis, R: rubeola, C: citomegalovirus y H: herpes. Según algunos autores correspondería a otras infecciones entre las que inicialmente se incluyeron varicela y sífilis, pero que en la actualidad pueden englobar parvovirus B19, papilomavirus, malaria y tuberculosis.

Todas ellas tienen rasgos comunes:

- La transmisión puede ocurrir por vía transplacentaria o por contacto directo con el patógeno durante el parto.
- La fuente de infección fetal es la viremia, bacteriemia o parasitemia que se produce en la mujer embarazada durante una primoinfección, que suele ser más infectiva para el feto, o durante una infección crónica.
- La enfermedad suele pasar inadvertida o ser paucisintomática en la madre, salvo en madres inmunocomprometidas en las que estas infecciones son más frecuentes y graves.
- El diagnóstico es serológico o por técnicas de biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa o PCR) o cultivo celular.
- La expresión clínica es similar en todas ellas, pero con amplio margen de variabilidad.
- En general cuando la infección ocurre antes de las 20 semanas, es más grave y ocasiona malformaciones múltiples. Si tiene lugar en épocas posteriores, durante el período fetal, puede ser causa de prematuridad, bajo peso, alteraciones del sistema nervioso central, etc. Y si ocurre poco antes del parto puede presentarse en forma de sepsis con mal estado general, ictericia, hepatoesplenomegalia, neumonitis, entre otras, y en la analítica sanguínea suelen aparecer anemia y trombopenia.
- Finalmente algunas de ellas pueden ser asintomáticas en el período neonatal y producir secuelas sobretodo neurosensoriales en épocas posteriores de la vida.

TOXOPLASMOSIS

La infección materna por *Toxoplasma gondii* se adquiere principalmente por ingestión de quistes

de vegetales y frutas mal lavados o carne cruda o poco cocinada, al limpiar excrementos de gato (único huésped comprobado) o al realizar trabajos de jardinería sin guantes. Sólo un 10% de la mujeres inmunocompetentes que se infectan presentan sintomatología, usualmente leve e inespecífica o puede dar lugar a un cuadro mononucleósico. Se transmite al embrión o al feto durante la fase de parasitemia materna y está aceptado que esta transmisión sólo tiene lugar, en las gestantes no inmunocompetentes, durante la primoinfección. Cuanto más precoz sea la infección en el embarazo menor será el riesgo de transmisión fetal (10-20% en el primer trimestre, 25-30% en el segundo y 60- 80% en el tercero), pero las consecuencias para el feto serán más graves si la infección es precoz, que si se trasmite en fases tardías. **Tabla 1**

EL RECIÉN NACIDO PUEDE PRESENTAR VARIAS FORMAS CLÍNICAS:

- Una minoría (5%) presentan una forma sistémica inicial que aboca a una fase de secuelas con la tétrada sintomática de Sabin (hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, convulsiones y coriorretinitis), en general se trata de infecciones adquiridas antes de las 20 semanas. Si la infección es tardía pueden objetivarse meningoencefalitis, fiebre, hepatoesplenomegalia, ictericia, exantema, neumonitis y diarrea, y en la analítica sanguínea suelen aparecer: anemia, trombopenia y eosinofilia.
- Otros (10%) pueden presentar lesiones aisladas del SNC u oculares de pronóstico variable y
- Alrededor del 85% de los recién nacido infectados estarán asintomáticos al nacer, pero de ellos un 20-30% pueden desarrollar afectación neurológica y coriorretinitis a medida que el niño crece (hasta los 20 años) si no reciben tratamiento. **Figura 1.**

DIAGNÓSTICO

En la gestante el diagnóstico se realiza mediante la detección de seroconversión o aumento significativo de títulos de anticuerpos IgG (en dos determinaciones separadas 2-3 semanas y realizadas en el mismo laboratorio), presencia de IgG de baja avidéz y aparición de títulos elevados de IgM determinados por enzima-inmunoensayo, que se empiezan a detectar unas 2 semanas después de la infección, alcanzan su pico máximo a las 4-6 semanas y posteriormente declinan hasta los 6-9 meses, aunque títulos bajos de IgM pueden persistir durante años en algunas pacientes.

El diagnóstico de infección fetal se realiza mediante amplificación del gen BI por técnica de PCR en líquido amniótico a partir de las 18-20 semanas de gestación (sensibilidad 70-80%).

En el recién nacido el diagnóstico se realiza ante la presencia de IgM específica, pero la sensibilidad es inferior al 50%. En su ausencia el diagnóstico se basa en el mantenimiento de las IgG una vez “aclaramadas”, las IgG maternas transferidas a través de la placenta (unos 6-12 meses, en función del título) o mediante técnicas de PCR en sangre y en LCR, aunque presentan una sensibilidad muy baja.

PROFILAXIS

Deben recomendarse medidas profilácticas higiénicas a las embarazadas seronegativas para toxoplasma (limpiar bien las frutas y verduras, comer carne bien cocida o previamente congelada, y utilizar guantes al manipular excrementos de gato o tierra de jardín).

En caso de infección, la embarazada deberá seguir tratamiento y se practicarán ecografías seriadas en busca de afectación del sistema nervioso central del feto. Tras el parto, al recién nacido se le realizará controles serológicos además de los neurológicos, auditivos y oftalmológicos seriados en los primeros años.

Tabla 1 Toxoplasmosis

Edad Gestacional	Transmisión fetal	Afectación fetal	Tipo afectación
<14 semanas	<10%	60%	Lesiones oculares e intracraneales pueden ser graves
14 – 28 semanas	15 – 55%	25%	Sobre todo oculares en general no son graves
≥28 semanas	55 – 80%	15%	Lesiones oculares excepcional afectación intracraneal

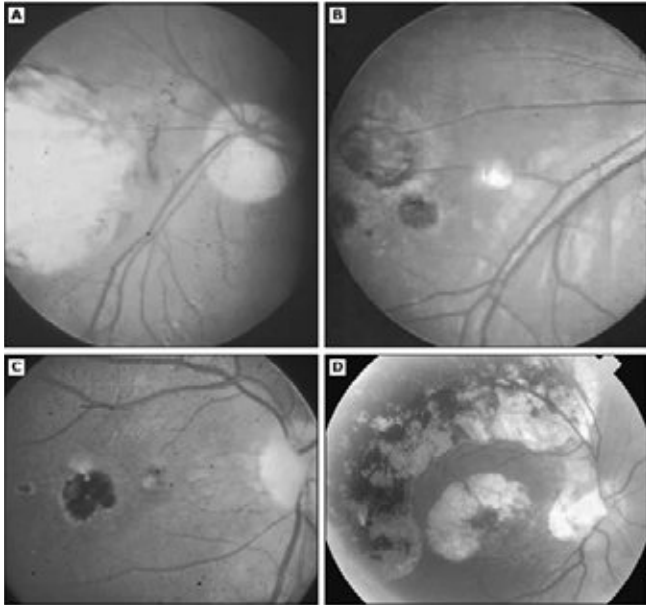


Figura 1 (A) Retinocoroiditis severa, (B) Retinocoroiditis periférica, (C) Retinocoroiditis remitida central, (D) Huellas múltiples de coriorretinitis Up To Date 2016

TRATAMIENTO DE LA EMBARAZADA

Desde la sospecha de infección hasta el diagnóstico por PCR en líquido amniótico se le administrará espiramicina. Si se confirma el diagnóstico de infección fetal (PCR positiva y/o ecografía alterada) a partir de la semana 20, se recomiendan ciclos de pirimetamina más sulfadiazina y ácido fólico en forma continua hasta el final del embarazo. Los resultados sobre la utilidad del tratamiento durante la gestación son contradictorios, pero estudios recientes demuestran que la administración precoz de estos fármacos, disminuye de forma significativa la transmisión vertical del parásito.

DEL RECIÉN NACIDO

Si la toxoplasmosis se manifiesta o si la IgM o la PCR resultan positivas, se administrarán: pirimetamina (Daraprim) ataque 2 mg/kg/día en dos dosis, vía oral (VO) durante 2 días, a continuación 1 mg/kg/día en 2 dosis durante 2-6 meses y luego a días alternos; y sulfadiazina (Sulfadiazin) 100 mg/kg/día en 2 dosis VO, y ácido fólico (Leucovorin cálcico) 10 mg/3 veces por semana, durante un año.

Deberán realizarse hemogramas de control para monitorizar la toxicidad de estos fármacos.

Si existen procesos inflamatorios activos como meningoencefalitis o coriorretinitis, se recomienda añadir corticoides (prednisona 1 mg/kg/día en dos dosis) hasta la mejoría.

RUBÉOLA

La frecuencia de esta infección congénita es muy baja debido al uso generalizado de la vacuna en los humanos, únicos huéspedes posibles. La infección es subclínica en el 30% de los casos. El contagio se produce por contacto directo o por secreciones nasofaríngeas.

En la rubéola materna con erupción en las primeras 12 semanas de embarazo, la infección del feto supera el 80%, posteriormente disminuye llegando al 30% hacia las 30 semanas y asciende de nuevo hasta el 100% en el último mes.

El 85-90% de los fetos infectados antes de las 12 semanas van a presentar los hallazgos clásicos de la tétada de Gregg que incluyen: cardiopatía (sobre todo ductus y estenosis pulmonar), microcefalia, sordera y cataratas. En infecciones maternas aparecidas entre las 12 y las 16 semanas un 15% de los fetos (30-35% de aquellos que estén infectados) presentarán sordera y en menor proporción defectos oculares (coriorretinitis puntiforme en sal y pimienta, glaucoma...) y microcefalia. Cuando la infección se produce entre las 16 y las 20 semanas existe un riesgo mínimo de sordera y en infecciones adquiridas a partir de las 20 semanas de gestación no se han descrito secuelas. Estos niños suelen nacer a término, pero con bajo peso y, aunque inicialmente no presenten afectación, en un 20-40% desarrollan diabetes hasta los 35 años y en un 5% alteración tiroidea. También pueden presentar sordera o alteraciones oculares progresivas y en 12 varones se ha descrito una encefalopatía que progresó hasta la muerte. Si la infección se produce en épocas tardías del embarazo el recién nacido puede presentar enfermedad sistémica con erupción generalizada parecida al eczema seborreico, lesiones purpúricas, neumonía intersticial, hepatoesplenomegalia, meningoencefalitis, etc.

Los recién nacido infectados pueden excretar virus hasta los 30 meses. **Figura 2 y Figura 3.**

Figura 2 Catarata congénita por virus de Rubeola. Up To Date 2016



DIAGNÓSTICO

Ante la aparición de un exantema no vesicular en la gestante se debe solicitar la serología de la rubeola (IgG e IgM) incluso si se dispone de una IgG positiva previa. Para el cribado gestacional, si la IgG es positiva (independientemente de sus títulos) no se recomienda la determinación de IgM ya que ocasionalmente puede persistir positiva después de la vacunación **Figura 3** o debido a reacciones cruzadas con otras infecciones. Cuando existe la sospecha de infección por rubeola durante la gestación se puede investigar la existencia de ARN viral en líquido amniótico mediante PCR o IgM en sangre de cordón a partir de las 20 semanas de gestación. En el recién nacido, la persistencia de IgG más allá de los 6-12 meses o la positividad de la IgM son indicativas de infección y el aislamiento del virus en sangre, orina, faringe o LCR la confirman.

Se ha descrito reacción cruzada con IgM de parvovirus. La profilaxis consiste en la inmunización de las mujeres antes de llegar a la edad fértil, pero no durante la gestación ni en los 3 meses previos, ya que al efectuarse con virus atenuado existe un riesgo teórico de infección congénita (0-2%). No se recomienda la

profilaxis sistémica con inmunoglobulina tras exposición a rubéola ya que no previene la viremia. No existe tratamiento eficaz. **Tabla 2.**

CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Es la infección congénita más común. Este virus produce primoinfección en un 1-2,5% de las gestantes y en el 30-40% de ellas se produce una infección fetal. También la infección recurrente de la embarazada puede afectar al feto, pero con menor frecuencia y parece que en forma más leve. **Tabla 3.**

CLÍNICA

La infección por CMV puede producir una afectación fetal grave con lesiones del SNC (microcefalia, calcificaciones periventriculares), atrofia óptica, hepatoesplenomegalia, ascitis o hidrops fetal, sobretodo cuando la infección materna se produce antes de las 20 semanas, pero también se han descrito lesiones importantes en fetos infectados posteriormente. El retraso del crecimiento intrauterino es una constante.

Entre el 10 y el 15% de los recién nacido infectados presentan afectación sistémica al nacer con fiebre, afectación respiratoria, púrpura, hepatoesplenomegalia, hepatitis e ictericia por anemia hemolítica, encefalitis, coriorretinitis, retraso ponderal y psicomotor.

De todos ellos alrededor del 20-30% fallecen en los 3 primeros meses. En la mitad de los casos existe microcefalia ya al nacer y en otros se objetiva a medida que el niño crece. Solamente entre el 10 y el 20% de los recién nacido sintomáticos tendrán un desarrollo normal, el resto presentarán secuelas neurosensoriales y retraso psicomotor.

Tabla 2 Síndrome de Rubeola congénita

Edad Gestacional	Transmisión fetal	Sx Rubeola congénita	Riesgo sin conocer transmisión	Tipo de afectación
<12 semanas	90%	80 - 90%	85%	Defectos cardiovasculares (st<8s) Defectos oculares, sordera, retraso psicomotor, Aborto 20%
12 - 16 semanas	55%	30 - 35%	15%	Sordera uni o bilateral Retinopatía/microcefalia (ocasional)
16 - 20 semanas	25%	0%		Sordera (riesgo mínimo)

Tabla 3: Infección materna por citomegalovirus

Infección materna primaria	Riesgo transmisión fetal	Riesgo aproximado de recién nacido sintomático (infección fetal confirmada)
Pregestacional (1 - 10 sem pre-FUM)	8%	25 - 30%
<14 semanas	30 - 35%	25 - 30%
14 - 28 semanas	40 - 45%	5 - 10%
>28 semanas	65 - 70%	La mayoría asintomáticos

Figura 3



Neonato a término con CMV congénito sintomático que involucra varios órganos. Al nacimiento el neonato puede presentar petequias y púrpura. Up To Date 2016

Aproximadamente el 85-90% de los niños infectados están asintomáticos al nacer, pero presentan un riesgo variable (5-25%) de padecer sordera, retraso psicomotor y del desarrollo a largo plazo.

DIAGNÓSTICO

En la gestante son diagnósticas la detección de seroconversión, el incremento significativo de las IgG, la positividad de las IgM (en el 75% de las primoinfecciones y en el 10% de las recurrencias), la presencia de IgG de baja avidéz y/o la detección del virus en orina y en menos ocasiones en sangre, mediante PCR o cultivo celular. Prenatalmente se puede detectar el virus por cultivo celular o el ácido desoxirribonucleico viral mediante técnicas de PCR en líquido amniótico a partir de las 20 semanas.

En el recién nacido el diagnóstico se realiza mediante detección del virus o su ácido desoxirribonucleico en orina y la persistencia de IgG más allá de los 6-12 meses. También se puede aislar el

virus en sangre y secreciones faríngeas. Si se sospecha afectación neurológica se hará PCR en LCR. Cuando la infección es perinatal la viruria no aparece hasta las 4-6 semanas.

TRATAMIENTO

Se están llevando a cabo estudios para valorar la eficacia del ganciclovir 6-15 mg/kg en 2 dosis, durante 6 semanas en niños con afectación de SNC o con RCI y trombopenia.

La inmunoglobulina anti-CMV no está indicada en las infecciones congénitas. Actualmente no se recomienda el cribado serológico de rutina en las gestantes.

Como medidas preventivas en prematuros con menos de 1500 gramos de peso debe transfundirse sangre de donante seronegativo y congelar o pasteurizar la leche materna contaminada.

HERPES SIMPLE (VHS)

La incidencia de infección neonatal por VHS en algunos países desarrollados está alrededor de 1/3500 partos. En el 80% de los casos la infección es debida al VHS-2. La primoinfección materna conlleva afectación del 30 - 50% de los fetos y en las reinfecciones se afectan entre el 1 y el 5%. Sólo un 15 - 20% de las madres presentan sintomatología durante la infección.

La mayor parte de las infecciones por VHS (87%) se transmiten al feto a través del canal del parto, siendo excepcional la afectación del feto en los dos primeros trimestres del embarazo por transmisión hematogena. Existe la posibilidad de contaminación postnatal por contacto con lesiones herpéticas no genitales (10% de los casos de herpes neonatal).

CLÍNICA

Las vesículas cutáneas en racimos, la queratoconjuntivitis con cicatrices corneales y las calcificaciones en ganglios de la base, sobre todo en tálamos, son típicas de la infección precoz. Pocos niños nacen sintomáticos.

En cuanto a la clínica postnatal: el 50% presentan enfermedad diseminada, en el 9% de los casos las manifestaciones se inician el primer día de vida y en el 40% al final de la primera semana. Sólo en el 20% aparecen vesículas cutáneas como signo inicial; los síntomas sistémicos, insidiosos al principio, progresan con rapidez y si hay afectación del SNC aparecen letargia-irritabilidad, fiebre y convulsiones, además de ictericia, shock y CID. Sin tratamiento este grupo de pacientes tendrá una mortalidad elevada, alrededor del 80% y los supervivientes presentarán secuelas neurológicas graves.

El 30% tienen infección localizada en el Sistema Nervioso Central (SNC), en este grupo los síntomas se inician entre los 10 y 28 días de vida y presentan clínica de encefalitis con convulsiones, letargia, irritabilidad, rechazo del alimento, inestabilidad térmica y fontanela prominente.

El 20% restante tendrán afectación óculo-mucocutánea, que suele iniciarse en la segunda semana. La mortalidad en estos grupos oscila entre el 17 y el 50% y aparecerán secuelas neurológicas en el 40% de los afectados, en muchos de ellos sin afectación aparente del SNC durante la fase aguda.

DIAGNÓSTICO

Mediante la detección del virus por cultivo celular o PCR, tanto en las lesiones genitales de la madre como en las lesiones cutáneas del recién nacido o en fluidos corporales. La detección de ADN viral por PCR en LCR puede ser muy útil para confirmar la afectación neurológica. La serología tiene escaso valor, aunque la persistencia de anticuerpos totales o de IgG durante más de 6-12 meses confirma la infección neonatal.

TRATAMIENTO

Siempre que una mujer presente una infección genital activa por herpes simple en el momento del parto se recomienda realizar una cesárea profiláctica a beneficio del feto, independientemente del tiempo transcurrido desde la rotura de las membranas. Esto

es especialmente importante en los casos de primoinfección herpética materna. El uso de aciclovir desde las 36 semanas disminuye la reactivación del virus en la madre.

Tan pronto como se sospeche el diagnóstico de infección en el neonato deberá administrarse aciclovir 20 mg/kg cada 8 horas EV durante 14-21 días. En el grupo de enfermedad diseminada este tratamiento disminuye la mortalidad del 80 al 15% y las secuelas neurológicas del 100 al 40%. En caso de afectación ocular además se administrará tratamiento local.

El recién nacido afectado debe aislarse para prevenir la transmisión nosocomial.

VARICELA-ZOSTER

Es un virus exclusivo de los humanos, altamente contagioso, y tiene un período de incubación de 10 a 21 días. En nuestro medio aproximadamente el 85% de las embarazadas son inmunes a este virus y la frecuencia de infecciones en el embarazo es de 2- 3/1000, pero puede ser más elevada en gestantes procedentes de países tropicales donde su seroprevalencia en la edad adulta es menor.

El virus se transmite poco por vía transplacentaria antes de las 20 semanas (2-8%) por lo que la embriofetopatía por varicela es poco frecuente. El mayor riesgo se produce cuando la varicela materna aparece entre los 5 días previos al parto y los dos días posteriores a éste, cuando la transmisión es elevada (50%) y puede dar lugar a una varicela neonatal muy grave. **Tabla 4.**

Tabla 4: Infección materna por Varicela Zoster

Varicela materna	Riesgo de afectación fetal
< 12 semanas	0.5 – 1%
12 – 20 semanas	1.5 – 2%
21 – 24 semanas	<0.5%
24 – 28 semanas	excepcional

CLÍNICA

La infección en el primer trimestre no suele producir aborto. La embriofetopatía se caracteriza por lesiones cutáneas cicatriciales serpenteantes con distribución metamérica, asociadas o no a alteraciones musculoesqueléticas subyacentes. También pueden encontrarse lesiones neurológicas (atrofia cortical, calcificaciones en ganglios basales, convulsiones y retraso mental) y oftalmológicas (microftalmía, coriorretinitis y cataratas).

Si la madre presenta la infección entre el segundo trimestre y los 21 días antes del parto la fetopatía es rara, pero el niño puede desarrollar herpes zoster en la infancia sin varicela previa.

Si la infección materna se da entre los 20 y los 6 días antes del parto el recién nacido puede presentar alteración serológica y una varicela leve, probablemente por la modificación que produce sobre la enfermedad del niño la inmunidad que la madre ya ha empezado a desarrollar. En cambio, si la madre presenta la varicela entre 5 días antes del parto y 2 días después, del 17 al 31% de los neonatos iniciarán la enfermedad entre 5 y 10 días postparto, y en un 30% de los casos, desarrollarán una varicela fulminante, con afectación multivisceral, grupos recidivantes de vesículas y predisposición a infecciones bacterianas posteriores.

DIAGNÓSTICO

En la gestante el diagnóstico es clínico, pero se recomienda confirmación serológica tanto de las IgM específicas (las primeras en aparecer) como de las IgG que no se positivizan hasta 3-5 días después de la aparición del exantema. Para confirmar la infección fetal se recomienda realizar una amniocentesis a partir de las 18 semanas de gestación y transcurridas 6 semanas desde la infección materna, para detectar ácido desoxirribonucleico viral en líquido amniótico.

En el recién nacido puede practicarse raspado de las lesiones cutáneas para cultivo celular y/o PCR. La PCR en LCR es útil si hay afectación neurológica. La persistencia de anti-cuerpos IgG durante más de 6-12 meses confirma la infección neonatal.

TRATAMIENTO

La inmunoglobulina varicela-zoster (IGVZ) administrada a la madre antes de las 72-96 horas de la exposición no protege al feto, pero puede tener efectos beneficiosos, disminuyendo la viremia materna, incluso si se administra en los 10 días siguientes al contacto. El tratamiento materno con aciclovir sólo está indicado si aparece neumonía y parece seguro para el feto.

Los hijos de las madres que han tenido varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto deben recibir lo antes posible gamma-globulina específica (Varitec 1mL/kg) o inespecífica de título elevado (500 mg/kg). Aún así, el 50% de los recién nacido tratados desarrollarán la enfermedad, pero la gravedad será inferior. Si estos recién nacido en las siguientes 3 semanas tienen un nuevo contacto deberán recibir otra dosis. Parece beneficioso asociar aciclovir 5 mg/kg/8h durante 5 días a partir del séptimo día de iniciada la erupción materna. Si el recién nacido desarrolla la enfermedad es eficaz el tratamiento con aciclovir 10-15 mg/kg/dosis, cada 8 horas durante 7-10 días.

Si en una maternidad un sujeto infeccioso tiene contacto superior a 20 minutos con un recién nacido, los niños ingresados cuyas madres no tengan antecedentes de varicela y todos los neonatos que nacieron con menos de 28 semanas, deberán recibir inmunoglobulina específica o inespecífica con títulos elevados.

La prevención consiste en la vacunación de las mujeres seronegativas antes del embarazo.

SÍFILIS

La infección por *Treponema Pallidum* puede producirse en el feto de cualquier madre infectada y no tratada, pero es más probable durante el primer año después de haber adquirido la enfermedad (85-90% de los casos de sífilis congénita), si existe una situación inmunológica deficitaria de base y después de las 16-20 semanas de embarazo. También es posible la infección durante el parto por contacto directo del recién nacido con lesiones contagiosas.

El espectro clínico en el feto y recién nacido infectados puede ser muy amplio:

- Si la mujer adquiere la infección y no recibe tratamiento, la muerte del feto o del neonato acontece en el 40% de los casos; del 60% restante las dos terceras partes estarán asintomáticos al nacer. En el feto las manifestaciones pueden ser nulas o llegar al hídrops y muerte.
- El niño con infección congénita puede presentar síntomas precoces (en los dos primeros años) o tardíos (si aparecen después de los dos años). Pocos recién nacido presentan manifestaciones precoces: coriza, pénfigo palmoplantar, hepatoesplenomegalia, ictericia, adenopatías generalizadas, condilomas planos, meningitis, neumonitis, síndrome nefrótico, anemia hemolítica, trombopenia, prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino, falta de medro, sífilides (que aparecen a partir de la segunda semana) y lesiones óseas (periostitis y osteocondritis en el 90% de los casos no tratados, pero a veces no se observan hasta los 3 meses).
- En ellos la muerte neonatal puede ocurrir por fallo hepático, neumonía grave o hemorragia pulmonar. El 11% tiene afectación del SNC.
- La mayoría de infectados están asintomáticos al nacer y pueden presentar manifestaciones

tardías: sordera (entre los 10 y 40 años), queratitis intersticial (entre los 10 y 20 años), dientes de Hutchinson, lesiones óseas, retraso mental, convulsiones, etc.

DIAGNÓSTICO

En la gestante se realiza mediante la detección de anticuerpos reaginicos o no treponémicos (RPR o VDRL) que en realidad detectan anticuerpos anti-cardiolipina y no son específicos para sífilis, pero su cuantificación se relaciona con la actividad de la enfermedad, por ello disminuyen en pocos meses y sobretodo con el tratamiento adecuado. Si estos anticuerpos son positivos se debe confirmar el diagnóstico con anticuerpos treponémicos (TPHA, FTA o ELISA) o por examen en campo oscuro del exudado de las lesiones. Se han descrito técnicas de PCR para la detección de ácidos nucleicos de T.Pallidum en plasma y en las lesiones de piel y mucosas.

En el recién nacido las pruebas reagínicas (RPR o VDRL) tendrán valor si su título es 4 o más veces superior al materno, pero algunos recién nacido infectados tienen el mismo título que la madre. Es diagnóstica la presencia de IgM positiva (por FTA o ELISA), aunque puede haber hasta un 20-40% de falsos negativos. La positividad del VDRL en LCR indica afectación neurológica. **Tabla 5**

Tabla 5: interpretación de pruebas de laboratorio para sífilis en la paciente obstétrica.

Reagínicas	Treponémicas	Interpretación	Conducta
-	-	-No infección -Infección muy reciente	Si clínica sugestiva o sospecha de contagio, repetir en 2-3 semanas
+	+	Infección confirmada o tratada recientemente	Tratamiento si no tratamiento previo
+	-	Probable falso positivo (títulos <1/8)	Repetir en 3 semanas para confirmar
-	+	-Infección antigua (tratada o tratamieto incompleto) -Infección reciente si IgM positiva	Confirmación del resultado si no antecedentes de tratamiento. Tratamiento si no tratamiento previo

TRATAMIENTO

1. De la embarazada:

- Sífilis precoz (< 1 año): Primaria, secundaria o latente precoz
- Si Ac. VIH negativos: Penicilina G benzatina 2,4 millones de unidades IM, 1 dosis y repetir a la semana.
- Si Ac. VIH positivos: repetir a la semana y a las dos semanas.
- Sífilis latente (> 1 año): Penicilina G benzatina 2,4 millones de unidades IM cada semana durante 3 semanas.
- Neurosífilis: Penicilina G sódica 3-4 millones cada 4 horas EV, durante 10-14 días o penicilina procaína 2,4 millones al día durante 10-14 días.
- No existen tratamientos alternativos con eficacia probada, por tanto en embarazadas alérgicas deberá intentarse la desensibilización.

2. Recién Nacido:

Si la madre ha sido tratada adecuadamente antes o durante el embarazo y siempre más de 30 días antes del parto y el recién nacido está clínica y analíticamente asintomático se hará seguimiento serológico mensual del niño, debiendo disminuir los títulos de las pruebas reagínicas a los 3-4 meses y negativizarse hacia los 6 meses. En estos casos sólo se administrará una dosis única de penicilina G Benzatina 50.000 U/kg, IM, si no es posible garantizar el seguimiento.

Si la madre no ha sido tratada o el tratamiento ha sido inadecuado o no está bien documentado, al recién nacido se le practicarán serologías, radiografía de huesos largos y punción lumbar para bioquímica, recuento leucocitario y VDRL.

Si LCR anormal y/o clínica, radiología, analítica o serología indicadoras de sífilis congénita, se le administrará: Penicilina G sódica 50.000 U/kg/dosis EV cada 12 horas durante 7 días y luego cada 8 horas hasta completar 10 días (21 días si VDRL positivo en LCR, según algunos autores) o penicilina G procaína 50.000 U/kg/día IM 1 dosis diaria durante 10 días. Si el tratamiento se interrumpe, en cualquier momento por más de 24 horas, se debe reiniciar la pauta completa.

Si LCR normal y ausencia de los indicadores antes mencionados: Penicilina G sódica IM o EV 100.000-150.000 U/kg/día en dos dosis o Penicilina procaína IM, 50.000 U/kg durante 10 días; sólo

como alternativa 1 dosis única de penicilina G benzatina 50.000U/kg.

Se valorará una segunda tanda de tratamiento si el RPR asciende a los 6-12 meses del tratamiento anterior, si el LCR no se normaliza o si una vez normalizado se altera de nuevo. Se seguirá al niño por lo menos hasta la completa negativización de las serologías reagínicas.

La reacción de Jarish-Herxheimer con fiebre, shock y convulsiones es rara en el neonato, pero la reacción febril aislada en las primeras 36 horas de tratamiento, es frecuente.

SEGUIMIENTO

- En los recién nacidos afectados de neurosífilis se controlará la bioquímica del líquido cada 6 meses durante 3 años o hasta que el recuento de células sea normal y el VDRL se negativice.
- En los demás se practicarán RPR o VDRL a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses o hasta que se haya negativizado.
- Se efectuarán controles de fondo de ojo y auditivos anuales hasta los 10 años.

PARVOVIRUS B19

Es un virus de ambigüedad que sólo se encuentra en humanos. Entre el 35 y el 65% de las embarazadas son susceptibles de infectarse por parvovirus que produce el eritema epidémico, también llamado eritema infeccioso o conocido anteriormente como quinta enfermedad.

La incidencia de infección durante la gestación es del 1-2%, pero puede llegar a ser del 10-15% en períodos de epidemia. La transmisión placentaria es del 20 al 33%.

CLÍNICA

Si la infección ocurre en el primer trimestre la tasa de abortos es del 5-10%. Si ocurre en épocas posteriores dado que el virus se replica y destruye los precursores de los eritrocitos produce una aplasia transitoria y en el feto puede producir hídrops secundario a anemia (25% de los hídrops no inmunes) o miocarditis, pero también pueden aparecer trombocitopenia, lesión hepática, peritonitis meconial, etc. **Tabla 6.**

DIAGNÓSTICO

Por IgM específica que aumenta rápidamente tras la infección y persiste durante 2-3 meses o aumento de los títulos de IgG, que es más tardía. Pueden detectarse desambiguación por técnica de PCR y antígeno por RIA y ELISA.

La anemia fetal puede sospecharse a partir de la ecografía doppler, observando el pico sistólico en la arteria cerebral media; el incremento $>1,5$ MoM o los signos de hídrops hacen aconsejable la práctica de cordocentesis en gestaciones de más de 18-20 semanas, para valorar el grado de anemia fetal e indicar la transfusión intraútero si el hematocrito es inferior a 30%.

TRATAMIENTO

El tratamiento del feto anémico o hidrópico consiste en la transfusión intrauterina. Con este tratamiento la supervivencia de estos fetos es superior al 85% y sin él del 30%. Se ha propuesto el tratamiento de la miocarditis con digoxina. En los supervivientes no se describe afectación cardíaca posterior.

PAPILOMAVIRUS

El Papiloma Virus Humano (HPV) es un virus desambiguación. Los serotipos más patológicos para el recién nacido en la transmisión vertical son el 6 y el 11.

El porcentaje de transmisión oscila entre 38 y 73% según la época de embarazo. En neonatos nacidos por cesárea se ha identificado una elevada presencia de papilomavirus que apoya la transmisión transplacentaria, pero la mayoría de infecciones se producen durante su paso por el canal del parto.

El niño puede presentar una papilomatosis respiratoria recurrente en los primeros años y sue-

le requerir intervenciones frecuentes para evitar la obstrucción de la vía aérea.

TUBERCULOSIS CONGÉNITA

El *Mycobacterium tuberculosis* puede transmitirse verticalmente al feto vía transplacentaria en madres con tuberculosis endometrial o con infección placentaria miliar, y también intraparto por aspiración, ingestión o contacto directo, pero la transmisión por estas vías es rara, y es más habitual la adquisición postnatal por inhalación.

La infección uterina puede causar abortos espontáneos y mortinatos. El complejo primario de la infección congénita suele ser hepático, pero pueden encontrarse tuberculomas en todos los órganos. Los signos y síntomas suelen iniciarse en el primer mes de vida (media de 2-4 semanas) en forma de fiebre, dificultad respiratoria, hepatoesplenomegalia, letargia, irritabilidad, adenopatías y falta de medro, aunque también pueden aparecer lesiones cutáneas, ictericia, convulsiones y distensión abdominal. La radiografía de tórax puede ser normal u observarse imágenes de neumonitis o tuberculosis miliar. La mortalidad es aproximadamente del 50%.

DIAGNÓSTICO

Se basa en los factores de riesgo materno y el estudio histológico y bacteriológico de la placenta. Al recién nacido se le practicarán la prueba de la tuberculina (PPD), RX tórax, bioquímica y cultivos de LCR y de aspirado gástrico.

Son criterios de TBC congénita: el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* en algún cultivo del recién nacido, la demostración de complejo primario hepático y hallazgos histopatológicos compatibles con TBC extrahepática. También puede tipificarse la bacteria por PCR, ácido desoxirribonucleico y radioinmunoensayo.

Tabla 6: Infección materna por Parvovirus B19.

Semanas infección materna	Hidrops fetal	Muerte intraútero sin hidrops
<9	<1%	4%
9 – 12	7%	11%
13 – 16	12%	9%
17 – 20	12%	2%
>20	<5%	<1%

TRATAMIENTO

El recién nacido deberá separarse de la madre hasta que ésta no sea contagiosa. Si no existen signos de infección en el niño, éste recibirá profilaxis con isoniacida durante 3 meses y entonces será reevaluado con un nuevo PPD y radiografía, si son negativos y el niño está asintomático se finalizará el tratamiento. Se hará un nuevo control de PPD y radiografía a los 6 meses.

Si existe algún signo clínico o analítico de infección deberá iniciarse precozmente el tratamiento con isoniacida (10-15 mg/kg/día), rifampicina 10-20 mg/kg/día y pirazinamida (20-40 mg/kg/día).

Es aconsejable añadir estreptomocina 20-40 mg/kg/día si hay signos de TBC miliar o meningitis o hasta completar el estudio. Los dos primeros fármacos se administrarán durante 6-9 meses y los dos últimos durante los primeros 1-2 meses. Se añaden corticoides para reducir la inflamación en caso de meningitis tuberculosa con la finalidad de disminuir la presión intracraneal o si existe compresión traqueal.

MALARIA

Es causada por una o más de la 4 especies de Plasmodium: falciparum, vivax, ovale y malariae.

Las dos primeras producen más infecciones durante el embarazo y sólo el P. falciparum se ha encontrado como colonizador de la placenta. La enfermedad es frecuente en embarazadas sub-saharianas, pero debe ser también descartada en gestantes procedentes de Asia y Oceanía.

Es más frecuente durante los últimos dos trimestres del primer embarazo. La transmisión placentaria varía entre 3,5 y 75%.

CLÍNICA

La mayoría de recién nacido infectados están asintomáticos. Los síntomas suelen iniciarse entre las 2 y 6 semanas de vida, aunque los límites estarían entre las 14 horas y las 8 semanas de vida. El intervalo libre de sintomatología se atribuye a la resistencia de la hemoglobina fetal para la multiplicación del parásito, a la presencia de IgG materna en sangre fetal y a la rápida eliminación del parásito de la sangre del neonato. La clínica consiste en falta de

medro, ictericia, fiebre, hepatomegalia, anemia y trombopenia.

DIAGNÓSTICO

Por examen directo del parásito en sangre periférica, por detección de desambiguación con técnica de PCR o test rápido para la detección de antígeno.

TRATAMIENTO

En infecciones leves: cloroquina oral 1 dosis de 10 mg/kg seguida de otra de 5 mg/kg a las 6 horas y luego la misma dosis 1 vez al día durante dos días. En infecciones graves: quinina 20 mg/kg EV a pasar en 4 horas, diluida en glucosa 5%, seguidos de 10 mg/kg/8 horas EV hasta completar 7 días. Se recomienda exanguinotransfusión si la parasitemia es superior al 10%.

ZIKA

Es un flavivirus transmitido por artrópodos por los (mosquitos). La infección congénita se asocia con anomalías congénitas graves. El virus Zika es uno de tipo neurotrópico que particularmente se dirige a células progenitoras neurales, diversos estudios apoyan la hipótesis de que la infección materna conduce a la infección de la placenta seguido por la trasmisión del virus al cerebro fetal, en el que mata a las células progenitoras neuronales e interrumpe con la proliferación neuronal, la migración y diferenciación, lo que ralentiza el crecimiento del cerebro y reduce la viabilidad de la células neuronales.

Los primeros estudios fueron realizados en población brasileña, en mujeres con embarazo del primer trimestre y cuadro compatible con zika, en donde se observaron malformaciones congénitas múltiples, incluyendo una amplia gama de anomalías cerebrales, craneofaciales, craneosinostosis, hipoplasia pulmonar, y múltiples contracturas congénitas, en consonancia con la secuencia deformante de aquinesia fetal o artrogriposis severa.

El riesgo de transmisión vertical existe durante todo el embarazo, sin embargo el mayor riesgo de secuelas graves del feto parece ser con la infección durante el primer trimestre, aunque también

se han observado secuelas graves durante el segundo trimestre.

CLÍNICA

En el útero el virus de Zika puede dar lugar a secuelas graves relacionadas con el sistema nervioso central. En una revisión de las principales conclusiones de 14 estudios con evaluación ultrasonográfica adecuada de los fetos infectados por virus Zika, fue ventriculomegalia 33%, microcefalia 24% y calcificaciones intracraneales 27%. En mujeres infectadas tempranamente estos hallazgos pueden ser detectados en las semanas 18 a 20, y comúnmente en el ultrasonido del tercer trimestre en la semana 28 a 33. **Figura 4.**

En los hallazgos clínicos, las principales características del virus del síndrome congénito Zika incluyen microcefalia, desproporción facial, hipertonia/espasticidad, hiperreflexia, convulsiones, irritabilidad, artrogriposis, anomalías oculares y pérdida de audición neurosensorial.



Figura 4. Recién nacido con infección congénita por virus de Zika

Up To Date 2016

Durante la evaluación inicial de los niños nacidos de madres con pruebas de laboratorio de la infección por el virus Zika y bebés con los hallazgos sugestivos de infección congénita Zika deben incluir:

- Un examen físico completo (medición craneal, longitud peso, edad gestacional, examen neurológico y rasgos dismórficos)
- Pruebas para detectar el virus de Zika
- Detección del virus en sangre y orina para el Arecién nacido a través de PCR de transcripción inversa (PCR-RT)
- Inmunoglobulina para virus Zika IgM ligado a ELISA

- Si está disponible líquido cefalo-raquídeo, prueba para Arecién nacido por PCR-RT, así como IgM
- Ecografía de cabeza
- Evaluación auditiva

Las muestras iniciales deben recogerse en el bebé dentro de los dos días siguientes al nacimiento, para así poder distinguir entre congénita, perinatal e infección posnatal. Debe de saber que la prueba de suero infantil es más precisa que la sangre del cordón umbilical.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de la infección congénita por el virus Zika se confirma por la presencia de virus Zika ARN en el suero del recién nacido, orina o líquido céfalo-raquídeo tomado dentro de los primeros días de vida. Los anticuerpos IgM pueden ser positivos o negativos.

Un resultado negativo de la prueba de PCR-RT no excluye infección congénita. Un resultado negativo de la prueba PCR-RT con resultado de la prueba de IgM del virus Zika positivo indica infección por el virus Zika congénito probable; sin embargo, los resultados falsos positivos pueden producirse a partir de anticuerpos IgM de reacción cruzada o de reactividad no específica. Por otro lado, si la prueba PCR-RT e IgM son negativos, se excluye infección congénita.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la infección y el manejo por virus Zika, sólo el de soporte, líquidos vía oral para prevenir deshidratación y paracetamol para mejorar los síntomas febriles y de dolor, y como se sabe evitar ácido acetil salicílico hasta no estar seguros que es por virus del dengue y así aumentar el riesgo de hemorragia, así como el de AINE's en mujeres de más de 32 semanas de gestación por el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

El ultrasonido es la mejor modalidad de seguimiento para la infección congénita por virus de Zika, aunque también se puede utilizar imágenes de resonancia magnética para clarificar los hallazgos por ultrasonido.

Tabla 7: Infecciones y su repercusión embrionaria

Toxoplasmosis	Calcificaciones intracraneales (difusas) Hidrocefalia Coriorretinitis Pleocitosis mononuclear o elevación de proteínas en líquido cefalo raquídeo
Sífilis congénita	Anormalidades esqueléticas (osteocondrosis y periostitis). Pseudoparálisis Rinitis persistente Rash maculopapular (palmas, plantas y área del pañal)
Rubéola	Cataratas, glaucoma, retinopatía Malformación congénitas cardiacas (persistencia del conducto arterioso y estenosis periférica de la arteria pulmonar) Enfermedad ósea radiolúcida Pérdida auditiva neurosensorial
CMV	Trombocitopenia Calcificaciones periventriculares, Microcefalia Hepatoesplenomegalia Pérdida auditiva neurosensorial
Virus herpes simple congénito	Vesículas mucocutáneas, Pleocitosis en LCR Trombocitopenia Elevación de enzimas hepáticas Conjuntivitis o queratoconjuntivitis
Varicela	Lesiones vesiculares o cicatriciales en piel. Microcefalia
Zika	Microcefalia Calcificaciones intracraneales Artrogriposis Hipertonía/espasticidad, Anormalidades oculares, Pérdida auditiva neurosensorial

Tabla 8: Riesgo de transmisión de las diferentes infecciones de repercusión embrionaria y fetal

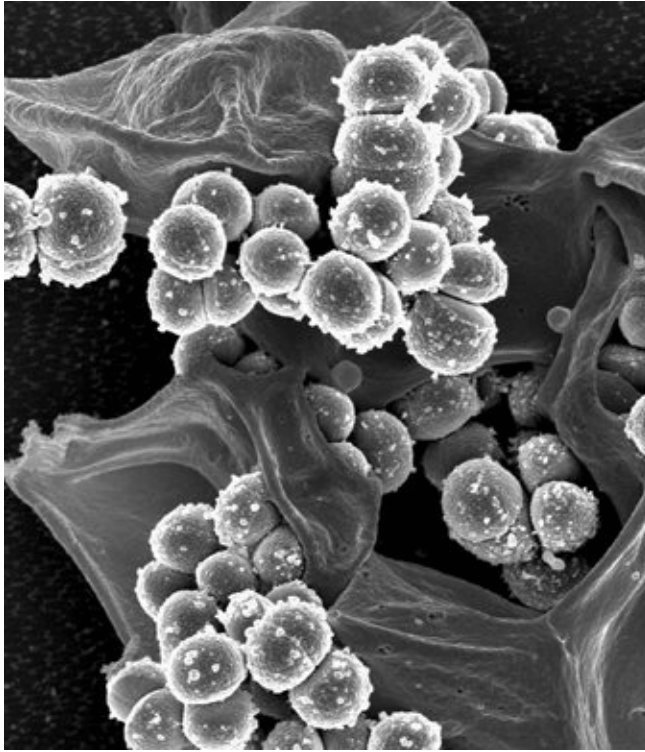
Infección	Riesgo de infección materna	Riesgo de transmisión fetal	Riesgo de afectación fetal
Toxoplasmosis	1-8/1000	<12 semanas: 5% 12-16 semanas: 15% 17- 23 semanas: 25% >24 semanas: 60%	<16 semanas: 60% 17-23 semanas: 25% 24 semanas: 15%
Rubéola	0.1/100,000	<12 semanas: 90% 12-17 semanas: 55% 18-24 semanas: 25% >36 semanas: 60%	<12 semanas: 80-90% 12-16 semanas: 30-35% 17-20 semanas: mínimo riesgo 0 semanas: no se ha descrito riesgo fetal
CMV	1-1.5%	30% 1er T 45% 2do T 65-70% 3er T	17-20% Mayor durante las primeras 24 semanas
Herpes simple	60-75% para HSV-1	Herpes genital primario: 50% Primer episodio de herpes genital no primario: 33% RPM >40%	1.6-20/ 100.000 nacimientos
Sífilis	1.1/100,000	Sífilis 1º y 2º: 50% Sífilis latente precoz: 40% Sífilis latente tardía: 10% Sífilis 3º y neurosífilis: 10%	40%
Varicela	2-3 por 1000	Hasta las 24 semanas es 8% pero es más elevado en el 3er T	<12 sem 0.5-1% 12-20 sem 1.5-2% 21-24 sem <0.5% 24-28 sem excepcional
Zika	Zonas endémicas	Todo el embarazo	Todo el embarazo Más grave en 1er T

La mujer embarazada está expuesta a contraer una variedad de infecciones, tanto bacterianas, como virales y parasitarias, muchas de las cuales implican un riesgo de afectar también al feto y recién nacido. La transmisión de infecciones de la madre al hijo (transmisión vertical) puede ocurrir tanto durante el embarazo como durante el parto y aún después del parto.

Las infecciones TORCH (Toxoplasmosis, Otras, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes Simple) son un grupo de infecciones perinatales que tienen un cuadro clínico similar, incluyendo el rash y las afecciones oculares. Otra importante causa de infecciones intrauterinas/perinatales incluye enterovirus, varicela zoster, virus Zika y parvovirus B19.

Estas infecciones son una importante causa de morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. Debido a la importante repercusión clínica de TORCH y el resto de las infecciones es de vital importancia un oportuno diagnóstico y un adecuado tratamiento.

Un alto índice de sospecha de infección congénita y la conciencia de las características prominentes de las infecciones congénitas más comunes pueden ayudar a facilitar el diagnóstico precoz y adaptar la evaluación diagnóstica apropiada. En ausencia de resultados de laboratorio maternos compatibles con la infección intrauterina, se puede sospechar infección intrauterina en recién nacidos con ciertas manifestaciones clínicas, o combinaciones de manifestaciones clínicas, incluyendo hidrops fetal, microcefalia, convulsiones, cataratas, hipoacusia, cardiopatía congénita, hepatoesplenomegalia, ictericia, y/o erupción cutánea; así como del seguimiento con ultrasonido especializado durante el embarazo y de conocer las probabilidades de repercusión fetal, ubicarnos en el contexto del primer contacto con la embarazada y en que trimestre se encuentra para así dar un adecuado consejo pronóstico prenatal y en dado caso neonatal. **Tabla 7 y Tabla 8.**



SEPSIS FÚNGICA EN OBSTETRICIA CRÍTICA

Ángel Augusto Pérez Calatayud

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una condición que amenaza la vida produciendo una respuesta en el organismo por exposición a una infección generando lesión orgánica y tisular. La sepsis conduce a choque, insuficiencia orgánica múltiple y muerte, especialmente si no se detecta a tiempo y se trata con prontitud. La sepsis es la principal causa de muerte por infección a pesar de los avances en la medicina moderna, incluyendo vacunas, antibióticos y cuidados agudos. Millones de personas mueren de sepsis cada año en todo el mundo.”

El choque séptico es poco común en pacientes embarazadas. Las estimaciones internacionales de incidencia van de 300 casos por cada 100.000 habitantes por año. Múltiples estudios han demostrado que los programas dirigidos a la identificación temprana y el tratamiento de los pacientes con sepsis conducen a la reducción de la mortalidad, unidad de cuidados intensivos (UCI), estancia en la UCI y en la duración de la estancia hospitalaria.

La sepsis en pacientes adultos se presenta con una vasodilatación no regulada la cual conduce a un estado de hipovolemia relativa, el nivel elevado de la progesterona en mujeres embarazadas induce a una vasodilatación normal. Al compensar, tienen un volumen arterial elevado; por lo tanto cualquier componente séptico está enmascarado por el aumento del volumen sanguíneo y se detecta sólo cuando el choque es compensado.

Dado que un útero grávido puede causar el síndrome de hipotensión supina la reanimación de los pacientes en choque debe comenzar con la colocación de la paciente con una inclinación para elevar el lado derecho.

Los cambios fisiológicos del embarazo pueden imitar los criterios de SIRS habituales que lleva a dificultades adicionales en el diagnóstico.

Algunos criterios de SIRS han sido modificados con el fin de hacer posible esta diferencia. La frecuencia cardíaca 100 latidos por minuto, temperatura igual o mayor de 38 °C Leucocitos 17mil.

La terapia dirigida por metas para el tratamiento de la sepsis en las primeras 6 horas apunta a restaurar la disminución de la perfusión y compensar la falta de oxígeno debido al continuo metabolismo anaeróbico.

Los marcadores sustitutos utilizados para perfusión mundial continuaran siendo mediciones seriadas de lactato y la saturación mixta de oxígeno venoso (SvO₂).

Es importante considerar de que los valores cercanos a lo normal para la SvO₂ pueden no ser adecuados para estas pacientes como el SvO₂ normal en esta población, en el tercer trimestre es de alrededor de 80%, que es significativamente más alto que la población normal. Este hallazgo es probablemente debido a la hipercirculación dinámica, el aumento del volumen de sangre y la masa de hemoglobina absoluta planteado en estos pacientes.

La reanimación temprana en la sepsis implica la administración de un reto de líquidos. Los cuales deben ser administrados juiciosamente en estos pacientes, ya que son mucho más propensas de desarrollar edema pulmonar en comparación con las pacientes no obstétricas.

Esto puede ser debido a que la presión oncótica coloidal en estas pacientes es inferior, así los capilares pulmonares pueden hacer mas escapes. Asociado a comorbilidades como: Preeclampsia y eclampsia aumentan la predisposición para el desarrollo de edema pulmonar. La resuscitación agresiva (20 ml / kg de solución salina 0.9% en la primera hora), la iniciación de antibióticos intravenosos empíricos adecuados (gentamicina, clindamicina, y penicilina) dentro de 1 hora del diagnóstico, monitorización central hemodinámica, y la participación de especialistas en enfermedades infecciosas y especialistas en cuidados críticos familiarizadas con los cambios fisiológicos en el embarazo.

El flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular aumentan 40-50%, respectivamente, durante el embarazo. Como resultado, la eliminación de los medicamentos solubles en agua son eliminados por filtración glomerular, ésta también aumenta alrededor de 50%. La mayoría de los antibióticos se excreta por vía renal (β lactams etc.) y están sujetos al aumento de la velocidad de eliminación y por lo tanto en pacientes obstétricas las dosis de mantenimiento deben estar aumentados.

Si se necesita la intervención farmacológica de vasodilatadores como la nitroglicerina y la hidralazina son medicamentos bastantes seguros en el embarazo. Si bien la elección de un vasopresor en caso de compromiso hemodinámico grave es importante ya que una presión arterial muy baja, no es capaz de generar una adecuada perfusión

de la placenta y en tal situación el único objetivo debe ser elevar la presión arterial. En caso de acidosis asociada se debe tener en cuenta que todas las catecolaminas pueden realmente ser ineficaces. En condiciones asociadas como en el choque séptico el tratamiento con vasoconstrictores, ni la adrenalina ni agentes como vasopresina son de elección, asociado a estados de bajo gasto cardiaco se utiliza dopamina y dobutamina, así como milrinona. La epinefrina es un muy fuerte vasoconstrictor; sin embargo, es importante recordar que debido a su actividad agonista β_2 causa relajación uterina que puede retrasar la progresión del parto.

El tratamiento del edema pulmonar durante el embarazo incluye calcio sensibilizadores como levosimendan e inodilatadores como milrinona. El levosimendan debido a su capacidad de mejora de la función sistólica ha sido con éxito utilizado en la cardiomiopatía periparto para disminuir presiones pulmonares en cuña capilar donde agentes convencionales como dobutamina y dopamina no lograron mostrar beneficios clínicos. Milrinona dilata los vasos pulmonares y aumenta la salida cardiaca sin taquicardia y por lo tanto tiene una especial importancia en el manejo de pacientes embarazadas con hipertensión pulmonar y estados de bajo gasto cardiaco como la estenosis mitral.

Una paciente con hemorragia grave más apropiadamente necesitara sangre o coloide, en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de edema pulmonar los coloides pueden ser preferibles en vista de evitar una transfusión de volumen más grande. Algunos autores han abogado incluso usando un equilibrio de líquidos negativo en pacientes obstétricas - lo racional es el hecho de que la mortalidad asociada con edema pulmonar se ha encontrado por ser mucho más alto debido a la lesión renal aguda en pacientes criticas embarazadas con choque hipovolémico.

La elección del antibiótico es una de las necesidades de las pacientes obstétricas prestando atención a su seguridad para el cultivo fetal y la penetración a la placenta. Los medicamentos se han clasificado en los grupos con respecto a su teratogenicidad Grupo A a D son los antibióticos con sospecha de teratogénesis, en el Grupo X son los que están contraindicados en absoluto en el embarazo. La lista de medicamentos que no deben utilizarse en el embarazo incluye lo siguiente – antimicótico (Fluconazol, itraconazol, ketoconazol,

griseofulvina), mebendazol, inhibidores de la ECA, los receptores de angiotensina bloqueantes, espirolactona, estatinas y fármacos citotóxicos. Los agentes antifúngicos azólicos han demostrado todos teratogenicidad y toxicidad fetal y en general, deben evitarse.

Anfotericina B es el agente de elección para todas las infecciones fúngicas graves en el embarazo, la toxicidad fetal es rara, la toxicidad materna es similar a la no embarazada, y los estudios en animales no han demostrado teratogenicidad, las formulaciones a base de lípidos se han utilizado con seguridad. Tres nuevos azoles de amplio espectro están en ensayos clínicos finales: Voriconazol, posaconazol, y ravuconazol. En conjunto, estos agentes muestran una mejor actividad contra *Candida* spp y *Aspergillus* spp con respecto a los agentes existentes, tienen potencial para la administración tanto oral como por vía intravenosa.

Es esencial el uso de antibióticos parenterales en todos los pacientes que están críticamente enfermos, en pacientes obstétricas embarazadas es primordial debido a la progesterona que induce un tiempo de vaciado gástrico prolongado, que ralentiza la absorción de los fármacos aumentando así el tiempo hasta la aparición de la acción. También el aumento de pH y la producción de moco es probable que altere la cantidad de fármaco absorbido - especialmente débil ácido y básico. Como una adaptación fisiológica, el agua corporal total incrementa en casi 8 litros de la volemia cerca del 50% durante el embarazo.

Esto se traduce en un aumento del volumen de distribución afectando a más fármacos solubles en agua como β lactámicos, donde las dosis de carga convencionales causan una concentración plasmática inicial más baja. El efecto anterior puede ser parcialmente compensado por la disminución de la capacidad de unión a proteínas y aumentando así la concentración de fármaco libre incluso cuando la concentración total real es inferior.

Es importante entender la historia y las opciones de tratamiento naturales para las enfermedades fúngicas en el embarazo.

Por ejemplo, la blastomicosis y criptococo se puede presentar como enfermedad diseminada y fulminante con síndrome de dificultad respiratoria aguda. Coccidioidomicosis aumento de la mortalidad materna y causa la pérdida del feto / prematuridad. *Candida vaginalis* ocurre con mayor frecuencia en el tercer trimestre y tiene un curso

recidivante, persistente, refractario. Todas estas características se atribuyen a los cambios estrogénicos. *Candida vaginalis* raramente evoluciona a corioamnionitis y sepsis.

La corioamnionitis o infección intraamniótica es una inflamación aguda de las membranas y corion de la placenta, debido a una infección polimicrobiana ascendente que se produce en la ruptura de membranas.

La corioamnionitis puede ocurrir con membranas intactas, y esto parece especialmente común para las pequeñas micoplasmas genitales, tales como especies de *Ureaplasma* y *Mycoplasma hominis*, que se encuentra en el tracto genital inferior de más del 70% de mujeres. Sólo en raras ocasiones se propaga vía hematogena implicado en la corioamnionitis, como ocurre con *Listeria monocytogenes*.

Hay un incremento en la incidencia de candidemia en todo el mundo.

Más del 90% de las infecciones invasivas causadas por especies de *Candida* se atribuyen a cinco especies *Cándida albicans*, *cándida glabrata*, *cándida parapsilosis*, *candida tropicalis* y *cándida krusei*. Las infecciones amnióticas fúngicas invasoras más frecuentes son aquellas causadas por las especies de *cándida* y *aspergillus*. Estas infecciones causan una elevada morbilidad y mortalidad, así como un consumo elevado de recursos para su prevención, diagnóstico y tratamiento. El conocimiento de la patogenia del hongo, así como de la respuesta inmunitaria del huésped frente a la agresión, se postula como una herramienta imprescindible para optimizar el manejo de estas infecciones.

CANDIDA SPP

Los hongos del género *Candida* se distribuyen de una manera universal y entre otros escenarios se pueden aislar en tierra, alimentos, vegetación, animales y comida. Aunque hay más de 150 especies de *cándida*, pocas son patógenas para el ser humano. Las especies más frecuentes en las infecciones invasoras son *cándida albicans*, *cándida glabrata*, *cándida parapsilosis*, *cándida tropicalis* y *cándida krusei*. La mayoría de las especies crecen únicamente en forma de levadura, células ovales que se dividen por gemación. Sin embargo, algunas especies pueden formar pseudohifas, que se corresponden con cadenas de levaduras alarga-

das que se forman al no producirse una correcta separación de las células tras la gemación. Posee la capacidad de producir diferentes factores de virulencia que favorecen su acción invasora. Entre estos factores destacan las proteinasas aspárticas secretadas (PAS), que dañan el tejido de las mucosas y facilitan la invasión del hongo.

Existen diferentes genes que codifican más de 10 tipos diferentes de PAS que se expresarán en mayor o menor medida dependiendo de las características del medio, como el pH. Las PAS son muy importantes en la patogenia de *Candida* spp. y son claves en la activación de los diferentes receptores de respuesta inmunitaria del huésped. Otro factor importante son las adhesinas que tienen una gran capacidad de adaptación y facilitan la unión del hongo con los epitelios. También puede favorecer la virulencia de *Candida* su capacidad de formar biofilms en algunas superficies, de cambiar su morfología, o de alterar las propiedades de la superficie celular y/o bioquímicas.

Biomarcadores proteómicos para mejorar el diagnóstico de la infección intrauterina, la inflamación y la aparición temprana de la sepsis neonatal (sepsis neonatal precoz): La infección intrauterina y la inflamación posterior son factores de riesgo importantes para la sepsis neonatal precoz. Durante las dos últimas décadas se ha hecho evidente que la infección intrauterina tiene una fuerte asociación con el parto prematuro. El papel causal de la infección en el determinismo de parto prematuro es resultado de la falta de un adecuado «estándar de oro» para la infección e inflamación de la naturaleza heterogénea de intraamniótico. Durante la última década se hizo cada vez más evidente que el proceso de inflamación intraamniótica no está necesariamente ligada a un ataque microbiano exógeno. Por ejemplo, desprendimiento y hemorragia decidual en el mismo proceso oxidativo inflamatorio, vías como la infección intraamniótica a través de la liberación de la trombina, hemo y hierro libre y radicales libres de globina. Los biomarcadores proteómicos ayudan a la identificación de embarazos complicados que están en alto riesgo de daño fetal ofreciendo una oportunidad única en la toma de decisiones incluyendo la administración de esteroides para maduración fetal.

Varios grupos han investigado el proteoma cervicovaginal en la búsqueda de biomarcadores predictivos de parto prematuro. La puntuación MR oscila entre 0 (biomarcadores ausentes) a 4

(todos los biomarcadores presentes). En el estudio original, una puntuación de RM de 3 o 4 (Denotado MR 3-4) indica la presencia de inflamación, mientras que una puntuación de 0 o MR 2 (MR0-2) fue considerado para excluirlo. Marcadores como defensina-2 de neutrofilos (3,3 kDa), defensina-1 de neutrófilos (3,4 kDa), Proteína S100A12 (10,4 kDa) y Proteína A100A8 (10,8 kDa)

La importancia del análisis de factores de riesgo no puede ser más destacada de infecciones como la candidemia por lo que las medidas de prevención y la terapia profiláctica se pueden iniciar a los pacientes en situación de riesgo.

Los factores de riesgo incluyen:

Exposición a antimicrobianos de amplio espectro: La exposición al uso múltiple y prolongado de antimicrobianos de amplio espectro se han encontrado que son factores de riesgo independientes para la candidemia. Antibióticos como los beta-lactámicos y vancomicina se utiliza en las salas y la unidad de cuidados intensivos (UCI) conduce al agotamiento de la flora bacteriana normal que resulta en el crecimiento excesivo de hongos.

Quimioterapia contra el cáncer:

Los pacientes con tumores malignos están en mayor riesgo de desarrollar candidemia debido a una serie de factores como la quimioterapia, mayor duración de la estancia hospitalaria y el tratamiento con varios agentes antimicrobianos.

Colonización de la mucosa por especies de *Candida*: Se han propuesto dos principales fuentes de infección tracto gastrointestinal (infección endógena) y la piel (infección exógena). En los últimos años, sin embargo, ha habido una amplia evidencia que señala hacia un origen gastrointestinal para la candidemia.

Catéteres venosos centrales:

Especies de *Candida* se adhieren a los materiales utilizados en los catéteres intravasculares y proporcionan un nido potencial de infección.

Nutrición parenteral total:

Las especies de *Candida* pueden crecer bien en soluciones parenterales nutritivos disponibles.

Neutropenia:

Se encuentra en incremento de riesgo de la candidemia en pacientes neutropénicos.

Diabetes mellitus:

Mayor grado de colonización por especies de *Candida* en pacientes diabéticos en comparación con los sujetos control. Las especies *Candida* aisladas de pacientes diabéticos colonizados se han encontrado que muestran un mayor grado de resistencia a los antifúngicos que las cepas aisladas de los sujetos de control.

Dispositivos de asistencia ventricular:

La candidiasis invasiva es también común en dispositivos de asistencia ventricular.

Candidemia en pacientes con múltiples factores de riesgo:

La presencia de múltiples factores de riesgo en un paciente incrementa las posibilidades de presentar candidemia. Por ejemplo, se ha demostrado que un paciente que recibe ocho antimicrobianos diferentes y que está colonizado con especies de *Candida* tiene 832 veces más riesgo de desarrollar candidemia en comparación con un paciente similar sin la terapia antimicrobiana.

INTERACCIÓN CANDIDA HUÉSPED

Las especies de *Candida* colonizan las mucosas gastrointestinal, genitourinaria y respiratoria, así como la piel. El aislamiento de *Candida* en estas localizaciones no implica siempre la presencia de infección. La transición entre la colonización y la invasión de mucosas o la diseminación de la infección depende mayoritariamente de la respuesta que sea capaz de ofrecer el huésped frente al hongo.

La infección por *Candida* spp se divide en dos grandes grupos: la infección mucocutánea y la invasora.

Las células epiteliales también secretan IL-8 y factores estimulantes de colonias granulocíticas como respuesta de un aumento de las colonias de *Candida* en la mucosa.

Importante factor de transcripción (STAT3) clave para enlazar con la respuesta inmune innata mediada por los linfocitos Th17-12. Estos linfocitos secretan IL-17, IL-21 y IL-22 que son importantes para el desarrollo de defensinas epiteliales y el reclutamiento de los neutrófilos.

Para que los macrófagos, neutrófilos y células dendríticas se puedan unir al hongo necesitan reconocer al patógeno.

Ello es posible gracias a la acción de los receptores reconocedores de patrones (RRP). Estos receptores reconocen una serie de patrones moleculares comunes y constantes presentes en los microorganismos patógenos conocidos con el nombre de patrón molecular asociado a patógenos (PMAP). Los RRP más importantes en el reconocimiento de la *Candida* spp. por neutrófilos y monocitos son los Toll like receptors (TLR, 'receptores tipo toll'), los receptores de manosa y la dectina-1. Hasta el momento se conocen diez tipos diferentes de TLR, los TLR más importantes en la respuesta frente a *Candida* spp. son el TLR2 y el TLR4 que reconocen dos PMAP diferentes. El PMAP que reconoce el TLR2 es el fosfolipomano de la pared del hongo y se asocia con la activación de la respuesta Th2. El TLR4 se une al manano y facilita respuesta mediada por las células Th1. Otro TLR implicado en la respuesta del huésped frente a la infección por *Candida* spp. es el TLR9, que puede reconocer el DNA del hongo.

Las células dendríticas que hayan fagocitado *Candida* spp. en forma de levadura inducirán una diferenciación de las células CD4+ a células Th1, mientras que por el contrario, las células dendríticas que captan las formas de pseudohifa inducen una respuesta Th2. La respuesta mediada por las células Th1 se asocia a una protección del huésped frente a la infección fúngica. Por el contrario, la respuesta Th2 se relacionará con la capacidad del microorganismo de evadir o inhibir la respuesta inmunitaria del huésped.

CÁNDIDA GLABRATA

La infección por *Candida glabrata* en el embarazo es raro, pero incrementa la mortalidad fetal. Se ha asociado a técnicas de reproducción asistida, fertilización in vitro, y cerclaje. Los factores que contribuyen a la infección por *Candida glabrata* incluyen la exposición a un amplio espectro a agentes antibacterianos, corticosteroides, quimioterapia citotóxica, diálisis, y el uso prolongado de los catéteres intravasculares.

Los primeros casos de Corioamnionitis por *Candida glabrata* se describen en el 1980-1986. Los autores subrayan el papel del anticonceptivo intrauterino y la sutura cervical que predispone a una infección

vertical. Identificaron dos posibles mecanismos a través del cual *Candida* puede proliferar en la cavidad amniótica: la vía UNAM reorganizada hematogena y la forma ascendente. La vía hematogena es muy rara y se caracteriza por afectar a pacientes inmunocomprometidos. La forma ascendente es la más frecuente y generalmente afecta a mujeres inmunocompetentes.

Gurgan et al. describen la infección causada por *C. albicans* por vía ascendente, la cual puede penetrar y pasar al feto, causando degeneración estructural del epitelio de la membrana conduciendo a rotura prematura de membranas. Así mismo *C. glabrata* crece en gran medida en la superficie materna. A pesar de su baja virulencia, la corioamnionitis debida a *glabrata* tiene alta letalidad y morbilidad. En la literatura, los casos reportados de embarazos complicados por corioamnionitis por *C. glabrata* evidencian 24 fetos muertos de 32. Se demostró la presencia de *C. glabrata* en las membranas fetales, con un menor número de levaduras en el cordón umbilical y la superficie de la placenta fetal.

La identificación fiable es posible usando medios de cultivo cromogénicos, bioquímica y las técnicas moleculares, y Gomori-Grocott o periódica, tinción ácido-Schiff en muestras histológicas. En contraste con *C. albicans*, *C. glabrata* normalmente no demuestran infecciones como microabscesos subcorial o nódulos de cordón umbilical *Candida albicans* genera corioamnionitis implicando las placentas de 0,5% de los embarazos *Candida glabrata* es menos capaz que a *C. albicans* de invadir y migrar a través de las membranas intactas coriónicas.

El tratamiento de las infecciones por hongos en pacientes obstétricas es muy difícil, la mayoría de todos los antifúngicos de primera línea no se pueden utilizar en embarazo, debido a su teratogenicidad y a la falta de disponibilidad de un perfil de seguridad. El único agente considerado seguro es Anfotericina B, que se convierte automáticamente en el fármaco de elección para las infecciones fúngicas invasivas. Catanzarite et al., fueron los primeros en tratar a una mujer embarazada afectada por sepsis por hongos y corioamnionitis con la administración intravenosa de anfotericina B, con buena resultado neonatal.

Los efectos secundarios en la madre y el feto no depende de la dosis y generalmente se modifica la dosis de acuerdo a función renal, la supervisión que requiere ultrasonido frecuente, con medición

de cantidad de líquido amniótico durante el tratamiento.

Candida glabrata ha aumentado la resistencia a los azoles, especialmente fluconazol, pero normalmente es sensible a la anfotericina B. La anfotericina B penetra en todos los tejidos fetales con un largo período de persistencia.

La dosis estándar de anfotericina liposomal B es de 3 mg / kg / día, con una dosis máxima de 10 mg / kg / día, aunque la dosis estándar es mejor tolerada, durante 1 a 2 semanas.

Debido a los informes de anafilaxis y reacciones anafilactoides con anfotericina liposomal, se recomienda iniciar con una prueba con dosis de 1 mg/kg de anfotericina B liposomal por infusión intravenosa lenta (hasta 10 minutos). En los pacientes con infecciones micóticas sistémicas, neutropenia y fiebre de origen desconocido, la anfotericina B liposomal debería ser administrado por infusión intravenosa (más de 30-60 minutos) a partir de una dosis de 1 mg / kg / día y se va incrementando gradualmente hasta un máximo de 3 mg / kg / día según sea necesario. La meta acumulativa de dosis es de 1-3 g más de 3-4 semanas. La anfotericina B ha sido administrada hasta 5 meses con una dosis acumulativa de 30 g, sin toxicidad significativa.

Las reacciones adversas relacionadas con la infusión de Anfotericina B liposomal se pueden prevenir mediante la infusión lenta (infusión de 2 horas) o por la administración previa de drogas como la difenhidramina, paracetamol, petidina y / o hidrocortisona. La nefrotoxicidad puede ocurrir con el tratamiento de anfotericina B liposomal, por lo que se debe realizar una determinación de electrolitos séricos y marcadores de daño renal, hepático, y hematopoyético. Sobre todo en pacientes que reciben fármacos nefrotóxicos (ciclosporina, aminoglucósidos o pentamidina).

Reducciones en la dosis o la interrupción del tratamiento debería ser considerado para los pacientes que experimentan un deterioro de la función renal o demás parámetros. La administración concomitante de Anfotericina B liposomal con agentes nefrotóxicos (por ejemplo, ciclosporina, pentamidina, agentes antineoplásicos y aminoglucósidos) puede potenciar la nefrotoxicidad por fármacos. La hipopotasemia asociada con este fármaco puede ser potenciado por el uso concomitante de corticosteroides, corticotropina y diuréticos tiazídicos.

La anfotericina B liposomal ha demostrado ser eficaz en diversos modelos animales de infecciones por hongos, incluyendo aquellas para la candidiasis, aspergilosis, fusariosis y zigomicosis. Los pacientes gravemente inmunodeprimidos generan potenciación de la respuesta inmune, papel fundamental en el éxito del tratamiento. Los estudios in vitro sugieren la regulación al alza de la expresión génica y la generación de enfermedades mediada por citoquinas inflamatorias por la interacción entre la anfotericina desoxicolato B con receptores Toll-like (TLR)-2 y CD14. Anfotericina B liposomal puede disminuir los efectos inflamatorios desviando la señalización de TLR-2 a TLR-4. Además, los liposomas son conocidos por tener propiedades anti-inflamatorias y reducir liberación de neutrófilos en la respuesta inflamatoria. Datos preclínicos y clínicos han demostrado que la anfotericina B actúa sinérgicamente con choque térmico de proteína de 90 anticuerpos para mejorar la inmunidad humoral y tasas de respuesta clínica. In vitro hay evidencia que sugiere que la anfotericina liposomal B, desoxicolato de anfotericina B y anfotericina B complejo lipídico, actúa sinérgicamente con los leucocitos polimorfonucleares y monocitos para dañar y lesionar las hifas de *A. fumigatus* y *F. solani*. Por tanto se decide empezar con terapia mantifúngica para detener la proliferación de *Candida* en el líquido amniótico y postergar el embarazo, mediante el mecanismo de inhibición de la sintasa de 1,3-beta-D-glucano. La eficacia del tratamiento explica la ausencia de levadura en un examen de muestra bacteriológica durante el post-parto a pesar presencia de la corioamnionitis histológica.

Los recién nacidos pretermino tienen diseminación de alto grado hacia vísceras, especialmente de pulmón, incluso infecciones superficiales (Piel, tracto digestivo o respiratorio).

El papel del ácido bórico vaginal tiene que ser considerado como un tratamiento preventivo en la mujer que tiene una muestra vaginal positiva.

ASPERGILLUS

Aspergillus spp son moldes que son capaces de causar enfermedad invasora que amenaza la vida en inmunodeprimidos y de forma local en personas inmunocompetentes. Este último puede presentarse con un espectro que va desde la

infección localizada de los pulmones y los senos paranasales a reacciones alérgicas debido a la inhalación de esporas. El incluir *A. fumigatus* más comúnmente encontrado seguido por *A. flavus* y *A. terreus*.

La epidemiología de la aspergilosis en la UCI es difícil de establecer debido a la falta de homogeneidad de los pacientes hospitalizados, las dificultades de diagnóstico que requiere una biopsia y la dificultad de discriminar entre la colonización y la enfermedad.

Las posibles fuentes de *Aspergillus* en el UCI incluyen sistemas limpiados de manera inadecuada ventilación, sistemas de agua, o incluso consolas de ordenador. Los pacientes de UCI con alteraciones de la inmunidad son propensos a desarrollar la forma invasiva de la enfermedad pulmonar y senos paranasales. Los pacientes neutropénicos por lo general desarrollan la forma agresiva angioinvasiva.

El patrón oro del diagnóstico de la IA es la identificación histopatológico de *Aspergillus* en toma de muestras de tejido. El aislamiento de *Aspergillus* a partir de cultivos de secreciones bronquiales, lavado bronco alveolar (BAL) u otros líquidos corporales o tejidos, podrían representar la colonización en lugar de la infección. Su valor predictivo positivo es mayor en los pacientes inmunodeprimidos.

Dos técnicas de diagnóstico no basadas en la cultura están disponibles: la detección de galactomanano (GM) y β -D-glucano, dos componentes de la pared celular de los hongos en la sangre u otros fluidos corporales.

La primera se libera en los fluidos del cuerpo durante el crecimiento de *Aspergillus*. Se puede detectar en el suero y BAL, en particular antes de la manifestación clínica de IA. Este método conduce al cálculo del índice de galactomanano (GMI), que se considera que es evidencia de IA si excede de un cierto umbral.

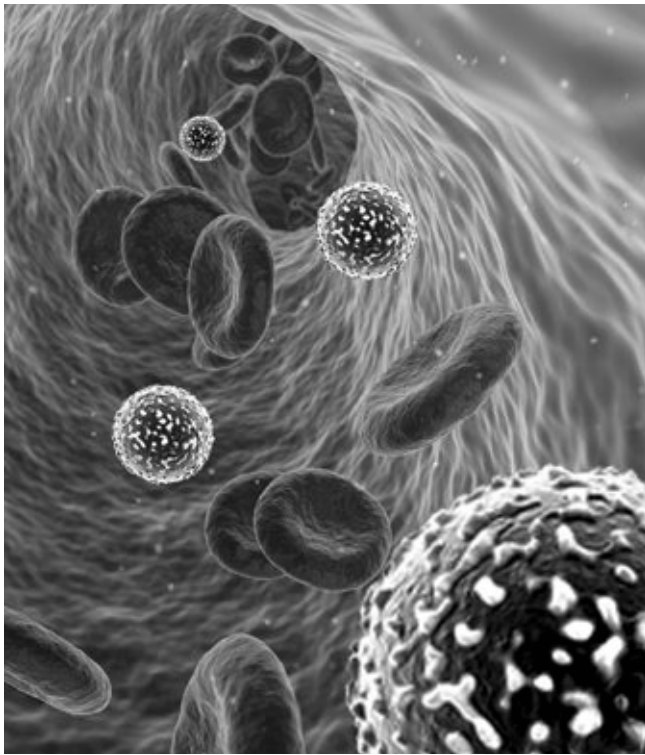
Hay resultados falsos positivos atribuidos al uso concomitante de antibióticos β -lactámicos, fuente dietética de galactomanano (cereales, pasta) y reactividad cruzada con otros antígenos.

NEUMONÍA FÚNGICA

Aunque las neumonías por hongos son poco comunes, parece que son más propensos a coccidioidomicosis en el embarazo, especialmente

durante el tercer trimestre. Esta condición puede ser causada por la alteración de la inmunidad mediada por células, así como por un efecto estimulador de la progesterona y 17-beta-estradiol que genera proliferación de hongos. La anfoterici-

na es la terapia aceptada por coccidioidomicosis diseminada y parece ser segura en el embarazo. Los datos para el uso prolongado de triazoles o para equinocandinas en el embarazo son insuficientes o sugerir daño al feto.



SEPSIS EN LA PAÇIENTE OBSTÈTRICA CRÌTICA CON NEUTROPENIA

Pablo Duarte Molina

INTRODUCCIÒN

La sepsis es una condici3n clÌnica frecuente y mortal, junto con el choque sèptico representan la complicaci3n m1s grave de los procesos infecciosos.

El choque sèptico ocurre en cerca del 40% de los pacientes con sepsis. Entre los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, la sepsis es la causa m1s frecuente de muerte.

El mayor factor predisponente para desarrollar sepsis o choque sèptico es un padecimiento subyacente que inmunocompromete al individuo, enfermedades cr3nicas debilitantes, pacientes con c1ncer y sujetos sometidos a trasplantes o tratamiento con agentes inmunosupresores; muchas ocasiones la sepsis ocurre en personas sin enfermedades cr3nicas debilitantes.

Conocer los factores de riesgo permite al clÌnico entender mejor la fisiopatologÌa de la sepsis y choque sèptico e identificar a los individuos con riesgo de desarrollar esta complicaci3n y morir.

A pesar del soporte vital avanzado y del uso de agentes antimicrobianos potentes, la tasa de mortalidad de la sepsis se mantiene entre 20 y 30%, aumenta 40-50% para los casos de sepsis grave y de 50 a 60% en pacientes con choque sèptico.

La sepsis y el choque sèptico en pacientes obstÈtricas no es frecuente, debido a que las mujeres embarazadas suelen ser j3venes y habitualmente sin enfermedades de fondo; no obstante, la gestaci3n en sÌ tiene el riesgo de complicaciones infecciosas. En estas pacientes, los sÌntomas de la sepsis en su fase inicial suelen ser inespecÌficos, lo cual puede ocasionar retraso en el diagn3stico y a su vez en el tratamiento, cuyas consecuencias pueden ser fatales.

EPIDEMIOLOGÌA

A nivel mundial, el choque sèptico se encuentra dentro de las primeras 10 causas de muerte entre la poblaci3n general, los factores que favorecen el aumento de los casos de sepsis grave son: bacterias resistentes a diversos antibi3ticos, procedimientos invasivos diagn3sticos y terapèuticos, aumento del uso de catÈteres y pr3tesis, catÈteres intravenosos permanentes, f1rmacos inmunosupresores o quimioter1picos, incremento de la sobrevivida de individuos con padecimientos debilitantes cr3nicos

inmunosuprimidos, trasplantados o con cáncer y, aumento del número de sujetos atendidos en hospitales.

En México, Carrillo y colaboradores realizaron un estudio epidemiológico en las unidades de terapia intensiva que reportó una incidencia de 40,957 casos de sepsis al año, lo que indica que hay 40 casos por cada 100,000 habitantes, mientras que la mortalidad es de 30% y los costos de atención ascienden de 600,000 a 1,870,000 pesos mexicanos, lo que muestra la repercusión de la sepsis en nuestro país. Una revisión realizada por la OMS respecto a la incidencia de sepsis en embarazadas estimó 0.96 a 7.1 por cada 1,000 mujeres gestantes entre los 15 a 49 años, y una mortalidad de 0.01 al 28.5 por 100,000 embarazadas de 15 a 49 años. Los estudios de sepsis y choque séptico en México en el embarazo son pocos, Estrada y Hernández reportaron entre 1993 y 1998 en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) 29 ingresos a UCI con diagnóstico de sepsis sin reportarse muertes; Velasco reportó entre 1992 a 2001 en el Instituto Mexicano del Seguro Social, una mortalidad de 6.3% de sepsis puerperal del total de casos de muerte materna.

La recuperación de la paciente grávida del choque séptico es favorable, y el riesgo de muerte es mucho menor cuando se compara con la de una población no obstétrica. Esto se ha atribuido a la falta de factores asociados subyacentes como enfermedades comórbidas, grupos de edad más jóvenes, sanas, la pelvis puede ser más susceptible a intervención médica y quirúrgica. En la última década el incremento de la incidencia de emergencias médico-quirúrgicas durante el embarazo y después del parto conduce al incremento de los casos de sepsis severa y el shock séptico. La obesidad, el parto vaginal y la edad menor de 25 años son importantes factores de riesgo para la sepsis.

DEFINICIONES

En 1992, el American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/ SCCM) publicaron la estandarización de las definiciones para la clasificación de la sepsis. En 2001, una organización internacional de especialistas en cuidado crítico revisaron las definiciones de sepsis y condiciones relacionadas en un esfuerzo por mejorarlas, las cuales se revisaron de nuevo en el 2008 y 2012

en el consenso de la “Campaña Sobreviviendo a la Sepsis” publicando los criterios diagnósticos.

En febrero de 2016 la European Society of Intensive Care Medicine y la SCCM publicaron nuevas definiciones de consenso de la sepsis y los criterios relacionados con ésta.

Los cambios más importantes en términos de la puntuación basal de SOFA (evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica) son: el choque séptico redefinido como el subconjunto de sepsis en el que las alteraciones subyacentes circulatorias y celulares o metabólicas son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad.

TÉRMINOS TRADICIONALES

Infección: Fenómeno microbiológico caracterizado por la respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o a la invasión de tejidos normalmente estériles del huésped por los mismos.

Bacteremia: Presencia de bacterias viables en la sangre confirmada por medio de cultivos y que puede ser transitoria.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): Respuesta inflamatoria diseminada ante una variedad de insultos clínicos severos, los que pueden ser infecciosos o no: 2 o más de los siguientes parámetros: Temperatura $>38,3^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca >90 latidos/min, frecuencia respiratoria >20 respiraciones/min o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg, leucocitos >12.000 o <4000 células/mm³ o >10 por ciento de formas inmaduras (bandas).

Variables generales: Fiebre ($>38,3^{\circ}\text{C}$), hipotermia (temperatura central $<36^{\circ}\text{C}$), frecuencia cardíaca mayor a 90 por minuto o mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal para la edad, taquipnea, alteración del estado mental, edema significativo o balance hídrico positivo (>20 cc/kg por más de 24 horas), glicemia >140 mg/dl en ausencia de diabetes. Variables inflamatorias: leucocitosis (recuento de leucocitos >12.000 mm³), leucopenia (recuento de leucocitos <4000 mm³), recuento de glóbulos blancos normal con $>10\%$ de formas inmaduras, proteína C-reactiva plasmática mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal, procalcitonina plasmática

mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal.

Variables hemodinámicas: Hipotensión arterial (PAS <90 mmHg, PA <70 mmHg, o una disminución de la PAS > 40 mmHg en adultos). Variables de disfunción orgánica: hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ <300), oliguria aguda (diuresis <0,5 ml /kg/h al menos 2 horas a pesar de resucitación adecuada con fluidos), aumento de la creatinina > 0,5 mg/dl, anormalidades de la coagulación (INR > 1,5 o TTPa > 60 segundos), íleo (ausencia de ruidos intestinales), trombocitopenia (recuento de plaquetas <100.000 mm³), hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma >4 mg/dl). Variables de perfusión tisular: hiperlactatemia (>1 mmol/L), disminución del llenado capilar o piel marmórea.

Choque séptico: Hipotensión persistente inducida por sepsis a pesar de una adecuada reanimación con líquidos con requerimientos de vasopresores.

Choque séptico refractario: Criterios de síndrome de sepsis con hipotensión de por lo menos una hora de duración y que no responde al tratamiento con líquidos o agentes vasopresores.

RESPUESTA DEL ORGANISMO A LA SEPSIS

En el organismo después de una infección, se precipitan diversas reacciones fisiopatológicas y manifestaciones clínicas:

Respuesta metabólica: Se secretan catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento que incrementan los niveles séricos de glucosa, para tener un sustrato suficiente para suplir los requerimientos energéticos aumentados que impone el proceso infeccioso. Si no se aporta suplemento nutricional adecuado, la glucosa se obtiene a partir de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis, lo que produce catabolismo, proteólisis, pérdida de masa corporal, lipólisis, aumento sérico de ácidos grasos libres y glicerol, ascenso de niveles séricos de lactato.

Respuesta dinámica: Se deriva de las hormonas adrenérgicas y mediadores químicos de la reacción inflamatoria: prostaglandinas, tromboxanos, bradisinina y diversas citocinas liberadas durante la infección. Resulta en taquicardia, taquipnea,

fiebre, gasto cardiaco aumentado, menor presión pulmonar en cuña y decremento de las resistencias vasculares periféricas, aumento de la capacidad fagocítica de los leucocitos y de la actividad de las células mediadoras de la reacción inmunitaria.

Reacción inmunitaria: Producción de citocinas: factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucinas 1a (IL-1a) e IL-1b, interferones, factor estimulante de granulocitos-macrófagos, factor de agregación plaquetaria e interleucinas 2 a 18. Promueven la reacción inmunitaria humoral y celular mediante la estimulación de la proliferación monoclonal de linfocitos B, activación de macrófagos, leucocitos polimorfonucleares (PMN) y linfocitos T colaboradores, se relacionan con la patogenia de la sepsis. A partir del sistema inmune se derivan elementos solubles (complemento, proteínas de fase aguda, citocinas) y elementos celulares (monocitos, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células asesinas naturales). Las bacterias activan el complemento por la vía común (antígenos de la pared celular de la bacteria con anticuerpos del huésped) y la vía alterna (por endotoxinas bacterianas y componentes de bacterias grampositivas). Durante la activación del complemento se produce una gran cantidad de anafilatoxinas, C3a y C5a, que producen episodios inflamatorios, quimiotaxis y activación de PMN.

CAUSAS DE SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO EN LA PACIENTE OBSTÉTRICA

Origen obstétrico: Trabajo de parto prolongado, alumbramiento incompleto, retención de restos ovulares, tiempo de latencia de ruptura de membranas, número de exámenes vaginales, parto instrumentado o cesárea, corioamnionitis, endometritis posparto, aborto séptico, tromboflebitis pélvica séptica, infección de herida de cesárea, infecciones de episiotomía.

Origen no obstétrico: Obesidad, anemia, tipo de anestesia, parto pretérmino, lesión de tejidos blandos (desgarros-hematomas), líquido amniótico meconiado, vaginosis bacteriana, sala de partos y quirófano que no cuentan con normas de seguridad, apendicitis aguda, colecistitis aguda, infarto intestinal, pancreatitis necrotizante, infecciones del

tracto urinario, pielonefritis (absceso perirrenal, cálculos renales), neumonías bacterianas, virales

Procedimientos invasivos: Fascitis necrotizante, cerclaje infectados, biopsia de vellosidades coriónicas / amniocentesis (aborto séptico), catéteres intravenosos a permanencia.

Otros: Síndrome de shock tóxico, fascitis necrotizante. Los principales agentes etiológicos para sepsis obstétrica son aerobios Gram-, seguido por bacterias Gram+ e infecciones mixtas o fúngicas.

Patógenos implicados en shock séptico en obstetricia: Cocos Gram*: neumococo, Streptococo grupos A, B, y D, S. aureus. Bacilos Gram -: E. coli, H. influenzae, Klebsiella sp, Enterobacter sp, Proteus sp, Pseudomonas sp, Serratiasp. Bacilos Gram +: Listeria monocytogenes. Anaerobios: Bacteroides sp, Clostridium perfringens, Fusobacterium sp, Peptococcus, Peptostreptococcus. Especies de hongos.

Riesgo para desarrollo de sepsis: enfermedad subyacente (cirrosis hepática, diabetes mellitus, insuficiencia renal), edad (0.5% en < 20 años, 2% en > 60 años), antimicrobianos de amplio espectro (se eliminan bacterias de la flora habitual y se selecciona flora resistente), pérdida de continuidad de las barreras naturales de piel y mucosas (cirugías, catéteres intravenosos, endoscopías, sonda vesical, intubación traqueal), condiciones del padecimiento de fondo (inmovilidad prolongada en cama, incontinencia de esfínteres, úlcera por presión), neutropenia por debajo de 500/ml para desarrollo de Gram.

FISIOPATOLOGÍA

La gravedad de la sepsis se determina por la virulencia del organismo ofensor y factores del huésped que incluyen: edad, factores genéticos, sitio de la infección, y condiciones de comorbilidad. La información de pacientes embarazadas es limitada debido a que esta población de pacientes no está incluida normalmente en la mayoría de los estudios por tres razones:

1. Es una condición poco frecuente en el embarazo.
2. Existe preocupación por el feto en desarrollo
3. Por la confusión de los cambios fisiológicos asociados con el embarazo.

Sistema inmune: Durante el embarazo normal la decidua humana contiene un número elevado de

células inmunológicas (macrófagos, células asesinas naturales (NK) y células T reguladoras (Treg)) en el sitio de implantación y no está asociada a una respuesta de "cuerpo extraño" (el feto). Estas células son atraídas para facilitar y proteger el embarazo, por lo que el sistema inmune en el sitio de implantación está activo, funcional, controlado y regulado, más no suprimido.

Sistema cardiovascular: Se presenta vasodilatación periférica, incremento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco con un volumen sanguíneo hasta 50% (1500 ml) sobre los niveles pregestacionales. La dilatación de los vasos sanguíneos periféricos es consecuencia de las prostaciclina, óxido nítrico, hormonas gestacionales y bradicipina, que pueden ser vulnerables durante la sepsis porque la presión arterial en el embarazo se mantiene predominantemente por el incremento del gasto cardíaco y porque la disminución de las resistencias vasculares sistémicas están ocasionadas por endotoxinas.

Sistema hematológico: La disminución en la hemoglobina de 1g/dl, no es poco común y ocurre por el incremento del volumen plasmático relativo al volumen de la masa celular eritrocitaria, existe leucocitosis relativa promedio 15,000/ml durante la labor de parto. El embarazo es un estado hipercoagulable con alteraciones tanto en la coagulación como en la fibrinólisis. El fibrinógeno incrementa sus niveles hasta en un 50% y también incrementan los factores I, II, VII, VIII, IX y XII. La proteína S disminuye significativamente. La trombocitopenia y la coagulopatía de consumo, se asocian comúnmente a la sepsis severa, pueden promover la formación de fibrina intravascular y contribuir a la patogénesis de la coagulación intravascular diseminada y al síndrome de disfunción orgánica múltiple.

Sistema respiratorio: Los cambios respiratorios mediados por el sistema endocrino y el útero en crecimiento actúan para disminuir la presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂) materno a la mitad de la del feto, facilitando así un intercambio gaseoso más efectivo. A medida que el embarazo progresa, el diafragma se eleva aproximadamente 5 cm, la sepsis puede inducir lesión pulmonar aguda. El aumento de la permeabilidad en la microvasculatura pulmonar, y la liberación de mediadores inflamatorios y la disminución de

la presión coloidosmótica pueden desarrollar edema y disminución de la distensibilidad pulmonar. La hipoxemia conlleva a falla pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo. Las infecciones más comunes que causan sepsis y distrés respiratorio agudo durante el embarazo son la neumonía, la aspiración y la corioamnionitis.

Sistema urinario: Los riñones aumentan su longitud debido al incremento en el volumen sanguíneo. El útero en crecimiento contribuye a la hidronefrosis leve a moderada que ocasiona estasis urinaria y predisposición a las infecciones. El flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular incrementan. La falla renal aguda se observa en más del 20% de los pacientes con sepsis severa cuando los cultivos son positivos. La necrosis tubular aguda ocurre o se desarrolla debido a la lesión de isquemia-reperfusión inducida por la hipoperfusión; la vasoconstricción causada por el incremento del tono simpático y la actividad de la angiotensina, y la lesión de las células renales mediada por citocinas.

Sistema gastrointestinal: Se prolonga el vaciado gástrico y se incrementa el riesgo de aspiración, la albúmina declina 25 a 30% debido al incremento del volumen plasmático. La fosfatasa alcalina puede elevarse por la producción placentaria y no indica obstrucción hepática. Durante la sepsis, la producción de citocinas proinflamatorias por las células de Kupffer conllevan a hiperbilirrubinemia, colestasis e ictericia, además la mucosa gastrointestinal incrementa su permeabilidad por hipoperfusión que puede llegar a la atrofia y traslocación bacteriana y amplificación de la sepsis.

así la liberación de citocinas que activan la respuesta inmune e inflamatoria.

Esta activación celular, conlleva a la diferenciación de las células T en dos tipos de poblaciones: Th1, que secreta citocinas pro-inflamatorias como IFN- γ , IL-1 β , IL-12, IL-2, y Th2, que secreta citocinas anti-inflamatorias, IL-4, IL-10, IL-13. IL-6 se correlaciona con otros marcadores de la inflamación como proteína C reactiva, lactato, niveles circulantes de LPS y mortalidad, IL-10, el antagonista para el receptor de la IL-1, se encuentran elevada durante la sepsis, indicando con ello que la producción exacerbada de citocinas pro-inflamatorias se asocia con eventos deletéreos, mientras que la producción exacerbada de citocinas anti-inflamatorias se involucra en la inmunodeficiencia observada en los mismos pacientes.

Factores genéticos tienen un aspecto importante en la sensibilidad y muerte por infecciones denominado "susceptibilidad genética a la infección", algunos de estos factores incluyen polimorfismos en el receptor para TNF, receptores para la IL-1, receptores Fc γ y los TLRsII. Los polimorfismos en los genes de citocinas determinan la concentración de mediadores pro y anti-inflamatorios durante la sepsis. La evaluación de los polimorfismos genéticos en el gen para TNF- α , TNF- β 12 y para el receptor TLR4 podrían contribuir para identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar sepsis y falla orgánica durante la infección.

Entre los factores de riesgo para desarrollar sepsis en neutropenia febril se encuentran hipofosfatemia (<0.8 mmol/L) e hipoproteinemia (<62 g/L). El desarrollo de choque séptico en la neutropenia febril es predicha independientemente de infección pulmonar, taquipnea, elevación de procalcitonina (≥ 1.5 ng/mL), elevación de lactato, disminución de bicarbonato (<17 mmol/L), antiitrombina (<70 %) o factor VIIa (<0.8 ng/mL).

MECANISMOS DE LA RESPUESTA INMUNE EN LA SEPSIS

La infección es causada por patógenos Gram-, Gram+, hongos y otros microorganismos.

Los microorganismos patógenos Gram- poseen en su pared celular lipopolisacárido (LPS) y las Gram+, peptidoglicano (PGN) y ácido lipoteicoico (LTA). El sistema inmune reconoce los ordenamientos moleculares de las bacterias Gram+ a través de los receptores de membrana CD14 y TLR2, y de las Gram- a través de los receptores TLR4, iniciando

LABORATORIO Y GABINETE

Pacientes embarazadas con choque séptico cursan con leucocitosis o leucopenia como resultado de supresión de la médula ósea, elevación de creatinina, lactato sérico mayor de 4.0 mmol/l, hipoxemia, trombocitopenia, acidosis metabólica, pH arterial bajo, aumento del déficit de base, enzimas hepáticas elevadas y coagulación intravascular diseminada. Se relaciona con hipoxia tisular extensa y metabolismo anaerobio resultado de la hipoperfusión. Debe realizarse cultivos de estudios microbiológicos para

corroborar procesos infecciosos con sensibilidad y resistencia.

COMPLICACIONES MATERNO/PERINATALES EN SEPSIS

Aunque la sepsis es rara en el embarazo, la morbilidad se reporta del 0,0 a 4,0 por 1.000 partos y mortalidad materna del 12% en sepsis y 20-28% en choque séptico, y se asocia con mayores tasas de parto prematuro, infección fetal y parto instrumental; y el parto prematuro da como resultado mayores tasas de morbilidad y mortalidad perinatal.

Indicadores maternos de mal pronóstico: ingreso a la unidad de cuidados intensivos, edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, insuficiencia renal aguda, hígado de choque, émbolos sépticos a otros órganos, isquemia miocárdica, isquemia cerebral, coagulación intravascular diseminada, muerte. Indicadores perinatales de mal pronóstico: parto prematuro, sepsis neonatal, hipoxia perinatal o acidosis, muerte fetal o neonatal.

CONCEPTOS DE NEUTROPENIA

De acuerdo con las guías la Red Nacional Comprehensiva de Cáncer de los Estados Unidos o NCCN, la neutropenia se define como una cuenta absoluta de neutrófilos menor de 500 neutrófilos/mcl o un conteo menor de 1,000 neutrófilos/mcl y una predicción de que disminuirán a ≤ 500 neutrófilos/mcl en las siguientes 48 horas.

La neutropenia puede progresar a neutropenia febril, cuando la fiebre asciende a una temperatura $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ tomada de manera oral o a una temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ que dure por un período de 1 hora. Se utiliza el sistema de puntuación MASCC (identificación de pacientes con cáncer neutropénicos febriles de bajo riesgo con un total de 30 puntos) para valorar el riesgo de un paciente, los pacientes con puntuación ≥ 21 son de bajo riesgo, (complicaciones 6% y la mortalidad del 1%) y se tratan de una manera menos intensiva con antibióticos orales, egreso temprano o inclusive con tratamiento ambulatorio. Los pacientes de alto riesgo tienen, puntuación < 21 y que de manera general requieren de tratamiento intrahospitalario

y administración de antibióticos intravenosos de amplio espectro, neutropenia profunda (< 100 células/mm³) prevista por más de 7 días, insuficiencia hepática, insuficiencia renal.

TRATAMIENTO

La mejoría de los resultados se atribuye a un temprano reconocimiento oportuno de sepsis, un rápido inicio de la terapia antimicrobiana, la eliminación de la fuente de la infección, y la terapia temprana dirigida a un objetivo. Las prioridades de tratamiento en la mujer embarazada deben dirigirse primero hacia el bienestar de la madre, sobre todo al inicio de la reanimación. La resucitación inicial agresiva (restaurar y mantener la perfusión tisular) dentro de la primeras 6 horas mejora significativamente la supervivencia aún antes de ingresar a la UCI.

Los objetivos de la reanimación en las primeras 6 horas de resucitación son 4:

1. Reanimación inicial de los pacientes con sepsis inducida por hipoperfusión tisular (hipotensión persistente al reto inicial de fluidos o lactato en sangre ≥ 4 mmol/l): presión arterial media (PAM) ≥ 65 mm Hg, diuresis $\geq 0,5$ ml/kg/hr, saturación venosa central (vena cava superior) o saturación venosa mixta de oxígeno del 70% o 65% respectivamente (grado 1C).
2. Evaluación rutinaria de pacientes infectados para identificar temprano la sepsis y con ello iniciar los principios de la terapia (grado 1C). Obtener cultivos antes del inicio de la terapia antimicrobianos (no exceder de 45 minutos) (grado 1C). Dos cultivos de sangre (aerobio y anaerobios) antes de la terapia antimicrobiana, uno de vía percutánea y otro del acceso vascular (grado 1C). Obtener cultivos de orina, líquido cefalorraquídeo, heridas, secreciones respiratorias u otros fluidos corporales antes de iniciar la terapia antimicrobiana, las muestras pueden ser refrigeradas o congeladas si el procesamiento no puede ser llevado a cabo de inmediato. Prueba 1,3 beta-D-glucano en casos de candidiasis invasivas (grado 2B). Estudios de imagen diagnósticos para confirmar una fuente potencial de infección.
3. Terapia antimicrobiana. La meta es administrar el antibiótico intravenoso en la primera hora (grado 1B), por cada atraso en horas en

la administración de antibióticos eficaces incrementa la mortalidad. Una vez instalado el acceso vascular, se inicia la resucitación agresiva con líquidos. Iniciar empíricamente la terapia anti-infecciosa de uno o más fármacos que tengan actividad contra el patógeno sospechado (grado 1B). La elección del tratamiento antimicrobiano empírico depende de la historia del paciente, intolerancias medicamentosas, aplicación reciente de antibióticos (3 meses previos), enfermedad subyacente, síndrome clínico, patrones de susceptibilidad de los patógenos en la comunidad y en el hospital, y que previamente se han documentado para colonizar o infectar al paciente. Desescalar el antimicrobiano para prevenir el desarrollo de resistencia, reducir la toxicidad y costos hospitalarios (grado 1B). Una vez detectado el patógeno causante, se selecciona el agente antimicrobiano más apropiado que cubre el patógeno, que sea seguro y rentable. Evaluar niveles de procalcitonina o biomarcadores similares para continuar o interrumpir los antibióticos empíricos (grado 2C).

4. Iniciar terapia empírica combinada en pacientes neutropénicos con sepsis severa (grado 2B), multidrogo resistentes, y con patógenos bacterianos como *Acinetobacter* y *Pseudomonas* spp. (grado 2B), no debe administrarse más de 3-5 días y la desescalación de antibióticos debe realizarse tan pronto como se conozca la susceptibilidad (grado 2B). La terapia puede ser de 7-10 días o más largas si está clínicamente indicado y si se tiene una respuesta clínica aceptable (grado 2C). Decidir suspender la terapia antimicrobiana depende del juicio clínico, La terapia antiviral debe iniciarse lo más pronto posible (grado 2C).
5. Control de la fuente de infección. Detectar la fuente de infección para el control del mismo en las primeras 12 horas (infección necrotizante de tejidos blandos, colangitis, peritonitis) (grado 1C). Si los dispositivos de acceso intravascular son una posible fuente de sepsis severa, deben removerse hasta colocar uno nuevo.
6. Prevención de infecciones. Realizar descontaminación selectiva oral y digestiva para reducir la incidencia de neumonía asociada al ventilador (grado 2B), uso de gluconato de clorhexidina oral para descontaminación orofaríngea (grado 2B).
7. En los pacientes con sepsis severa y shock séptico con base a la Guías de Sobreviviendo a la

Sepsis se enumeran las recomendaciones para el soporte hemodinámico y terapia adyuvante.

Soporte hemodinámico: Completar a las 3 horas: medición de la concentración de lactato, obtener las muestras para los cultivos, administrar antibióticos de amplio espectro, administrar 30 ml/kg de cristaloides para el tratamiento de la hipotensión o el lactato ≥ 4 mmol/l. Completar a las 6 horas: aplicar vasopresores en caso de hipotensión que no responde a terapia de resucitación hídrica para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg, medir la saturación venosa central de oxígeno. Nueva medición de lactato y verificar si está elevado.

Los cristaloides son el fluido de elección inicial en la resucitación de la sepsis severa y el shock séptico (grado 1B). No se recomienda el uso de almidones de hidroxietilo para la reanimación con líquidos de la sepsis severa y el shock séptico (grado 1B). Se recomienda el uso de la albúmina en la resucitación con fluidos de la sepsis severa y el shock séptico cuando los pacientes requieren de gran cantidad de cristaloides (grado 2C).

Se recomienda un desafío inicial de fluidos en pacientes con sepsis inducida por hipoperfusión tisular con sospecha de hipovolemia para lograr un mínimo de 30 ml/ kg de cristaloides (una parte de esto puede ser equivalente a albúmina), continuar mientras haya una mejora hemodinámica ya sea basado en variables cambios en la presión del pulso, la variación del volumen sistólico, presión arterial, índice cardíaco.

SOPORTE HERMODINÁMICO

Se recomienda dirigirlos para buscar una PAM de 65 mm Hg (grado 1C). La norepinefrina es el vasopresor de primera elección recomendado (grado 1B). La epinefrina (añadido y potencialmente sustituido por norepinefrina) cuando se necesita un agente adicional para mantener una adecuada presión arterial (grado 2B).

La vasopresina 0,03 unidades/minuto se puede añadir a la norepinefrina con la intención ya sea de aumentar la PAM o disminuir la dosis de norepinefrina (SC). La vasopresina a dosis bajas no se recomienda como único vasopresor inicial para el tratamiento de la hipotensión inducida por sepsis y la dosis de vasopresina superior 0,03-0,04 unidades/minuto debe reservarse para el tratamiento

de rescate (imposibilidad de lograr una adecuada PAM con otros agentes vasopresores) (SC):

La fenilefrina sólo se recomienda cuando: la norepinefrina está asociado con arritmias graves, el gasto cardíaco es alto y la presión arterial persiste baja, como terapia de rescate cuando se combina inotrópicos / fármacos vasopresores y vasopresina en dosis bajas no han logrado alcanzar el objetivo MAP (grado 1C). No utilizar dopamina en dosis bajas para la protección renal (grado 1A).

Terapia inotrópica. Utilizar infusión de dobutamina hasta 20 microgramos/kg/min o añadido a un vasopresor (si está en uso) en presencia de disfunción miocárdica como sugiere la elevación de las presiones de llenado cardíaco y el gasto cardíaco bajo, con signos de hipoperfusión en curso, a pesar de lograr un volumen intravascular adecuado y adecuada PAM (grado 1C). No elevar el índice cardíaco a niveles supranormales predeterminados (grado 1B).

Corticoesteroides; No utilizar hidrocortisona intravenosa para el tratamiento de pacientes adultos con choque séptico si la reanimación adecuada con líquidos y la terapia con vasopresores son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica. En caso de que esto no fuera posible, se recomienda hidrocortisona intravenosa sola a una dosis de 200 mg por día (grado 2C). No utilizar la prueba de estimulación con ACTH para identificar al subconjunto de adultos con shock séptico que deben recibir hidrocortisona (grado 2B). No administrar corticoesteroides en sepsis en ausencia de shock (grado 1D). Cuando se administran dosis bajas de hidrocortisona, se recomienda se utilice en infusión continua en lugar de dosis repetidas (grado 2D).

Vigilancia fetal: El monitoreo fetal se indica a edades gestacionales compatibles con potencial para la supervivencia neonatal extrauterina. El monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal en pacientes con sepsis severa a menudo revela taquicardia fetal como respuesta al episodio febril materno. Además, la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal puede ser mínima o ausente, con aceleraciones ausentes y, a menudo el desarrollo de las desaceleraciones. La hipoxemia fetal, generada por patologías de fondo maternas, supone un número importante de efectos colaterales y adversos en el feto. La afección materna que exige la atención de una terapia intensiva genera disminución parcial o total del aporte de oxígeno al feto; esta

disminución parcial puede ser aguda o crónica y presentarse como un episodio único o recurrente.

La hipotensión y la hipoperfusión cerebral son importantes en la ocurrencia de daño cerebral. El concepto de reserva fetal se ha establecido para describir los mecanismos de adaptación feto-placentaria activados ante un descenso parcial y/o crónico de oxígeno.

Es de importancia señalar que la cascada de eventos que precipita este daño no sucede de forma separada, aunque se puede distinguir cierta progresión o secuencia cuya expresión clínica nos permite utilizar algunas de las pruebas de vigilancia anteparto.

Prevención: Las conductas actuales en la práctica obstétrica han aumentado la tasa de nacimientos por vía de la cesárea. La preparación pre y transoperatoria pueden reducir la probabilidad de complicaciones de la herida quirúrgica y complicaciones sépticas.

Se recomienda profilaxis antibiótica en todas las cesáreas, dosis inicial 60 minutos antes de la incisión y repetirse después de cuatro horas de administrados en los casos quirúrgicos prolongados o en aquellas cirugías con pérdida excesiva de sangre.

Las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de infección grave y muerte por influenza A H1N1, por lo que la vacunación materna es un método eficaz para prevenir la infección por virus de la influenza.

Conducta obstétrica: La decisión del momento para el nacimiento en un estado de sepsis severa anteparto o shock séptico se basa en la edad gestacional, el estado materno y fetal. Imperativo estabilizar primero a la madre y después proceder con un nacimiento de emergencia.

Indicaciones materno-fetales para el nacimiento (parto) en pacientes con sepsis severa o choque séptico: infección intrauterina, coagulación intravascular diseminada, falla hepática o renal, función cardiopulmonar comprometida por el tamaño uterino o líquido peritoneal, o ambos, síndrome compartamental, polihidramnios, embarazo múltiple, distrés respiratorio severo del adulto, barotrauma, paro cardíaco.

Indicaciones fetales para el nacimiento: Muerte fetal intrauterina, edad gestacional asociada con morbimortalidad neonatal baja, flujo ausente o reverso de la arteria umbilical y del ducto venoso.

Secundario al incremento de consumo de oxígeno y una capacidad residual funcional pulmonar reducida agravado por el estado de sepsis severa y choque séptico, estos pacientes están en riesgo de un rápido deterioro tanto en el estado materno como fetal.

Idealmente, el parto por cesárea debe realizarse en el quirófano pero se debe planificar un nacimiento en la unidad de cuidados intensivos posterior a un evento de reanimación cardiopulmonar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. *Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev CD002252, 2001.
2. Abboud J, Murad Y, Chen-Scarabelli C, Saravolatz L, Scarabelli TM. *Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review*. Int J Cardiol. 2007;118(3):295-303.
3. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, El-Refaey H, England A, Federici AB. *Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel Transfusion*. 2014 Jul;54(7):1756-1768.
4. Abdul-Karim R. *Pressor response to angiotonin in pregnant and non-pregnant women*. Am J Obstet Gynecol. 1961;82:246-251.
5. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. *The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability*. Am J Kidney Dis 2005; 46: 1038-1048.
6. ACOG Practice Bulletin. *Postpartum hemorrhage*. Obstet Gynecol 2006;108:1039-47.
7. ACOG Technical bulletin. *Hypertension in pregnancy*. Number 219-January 1996 (replaces N° 91, February 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 1996; 53(2): 175-83.
8. ACOG. Committee Opinion No. 573: *Magnesium sulfate use in obstetrics*. Obstet Gynecol. 2013 Sep;122(3):727-8
9. Adcock D, Moser KA, Chen D. *Thrombotic Microangiopathies*. In: Kottke-Marchant K, ed. *An Algorithmic Approach to Hemostasis Testing*, 2nd Edition, Northfield, IL: CAP Press; 2016:p. 337-356.
10. Adrie C, Monchi M, Laurent I, Um S, Yan SB, Thuong M, et al. *Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway*. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 21-28.
11. Afessa B, Green B, Delke I, Koch K. *Systemic inflammatory response syndrome, organ failure and outcome in critically ill obstetric patients treated in an ICU*. Chest. 2001;120:1271-7.
12. Aguilera CF. *Embolismo de líquido amniótico durante anestesia: implicaciones médico-legales*. Rev col anest. 1993; XXI(3) 221-233.
13. Ak K, Isbir CS, Tetik S, Atalan N; Tekeli A, Aljadi, et al. *Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomised study*. J Cardiac Surgery 2009; 24: 404-10
14. Akihisa M, Asha J, Rongqian W, Monowar A, Weng-Lang Y, Takeshi Ma, et al. *Novel Therapeutic Targets for Sepsis: Regulation of Exaggerated Inflammatory Responses*. Journal of Nippon Medical School Vol.79 No.1.
15. Alan T.N. Tita, MD, William W. Andrews, PhD, MD. *Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis*. Clin Perinatol 2010;37(2):339-54
16. Albright CM, Ali TN, Lopes V, Rouse DJ4, Anderson BL. *The Sepsis in Obstetrics Score: a model to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol. 2014 Jul;211(1):39.e1-8
17. Alexander SPH, Mathie A, Peters JA, Guide to receptors and channels (GRAC). (5th edn), Br J Pharmacol 2011; 164: 1-326.
18. Alfei A, Rizzo A, Cavanna F, Lallitto A, Spinillo. *Candida glabrata and preterm premature rupture of membrane complicating in vitro pregnancy: case report and confirmation of mother to neonate transmission*. Arch Gynecol Obstet. 2014; 290(2) 211-214.
19. Alfirovic Z. *How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;101:16.
20. Alkhunaizi A, Melamed N, Hladunewich MA. *Pregnancy in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease*. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015; 24(3):252-9
21. Allwood MJ, Cobbald AF, Ginsburg J. *Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline and dopamine*. Br Med Bull 1963; 19: 132-136.
22. Almela Quills, Millan Soria J, Alonso Iñigo JM & García Bermejo P. *Monitorización hemodinámica no invasiva o mínimamente invasiva en el paciente crítico en los servicios de urgencias y emergencias*. Emergencias 2015;27:00-00
23. Álvarez C, Barragan E, *El electrocardiograma en el embarazo*, Elsevier, 2001, p18-30
24. Álvarez CR. Díaz de León PM. *Medicina Crítica. Hospital General CMN. (1985)*. México Ed. Imprenta Aldina 1994. Pág. 165-171.
25. Amalakuhan B, Habib SA, Mangat M, Reyes LF, Rodriguez AH, Hinojosa CA, et al. *Endothelial adhesion molecules and multiple organ failure in patients with severe sepsis*. Cytokine 2016;88:267-273.
26. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome*. NEnglJMed. 1998; 338:347-354.
27. Amorosi EL, Ultmann JE *Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature Medicine (Baltimore)*. 1966; 45:139.

28. Amr E. Abbasa, Steven J. Lestera, Heidi Connolly. (205). *Pregnancy and the cardiovascular system. International Journal of Cardiology*, 98, 179 – 189.
29. Anantharaman V. *The post-resuscitation bundle*. Singapore Med J 2011; 52(8) : 607-614.
30. Anderson FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107.
31. Andra H James¹ David I cooper; *A global quantitative survey of hemostatic assessment in postpartum hemorrhage and experience with associated bleeding disorders*; International Journal of Women's Health 2017;9 477–485
32. Andrew Carlin, Zarko Alfirevic MD,. (2008). Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 22 No. 5, 801–823.
33. Angulo-Vázquez J, Ramírez-García A, Torres-Gómez LG, Vargas González A, Cortes Sanabria L. Pulmonary thromboembolism in obstetrics. *Ginecol Obstet Mex* 2004;72:400-406.
34. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288:862–71.
35. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: A randomized trial. *Lancet*. 2007 ;370: 676-684.
36. Annecke T, Geisenberger T, Kürzl R, Penning R, Heindl B. Algorithm-based coagulation management of catastrophic amniotic fluid embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(1):95–100
37. Ansari AA, Fett JD, Carraway RE, Mayne AE, Onlamoon N, Sundstrom JB. Autoimmune mechanisms as the basis for human peripartum cardiomyopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002;23:301-324.
38. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:735-740.
39. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:735-740.
40. ARDSnet. Randomized, placebo-controlled trial of lisofylline for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Critical Care*. 2002; 30(1):1-6.
41. Arias F. Enfermedades renales durante la gestación. En: Arias F. *Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo*. St. Louis Missouri: Harcourt Brace, 1995:267-83.
42. Aristizábal Salazar RE, Calvo Torres LF, Valencia Arango LA, Montoya Cañón M, Barbosa Gantiva y Hincapié Baena Vanessa. Equilibrio ácido-base: el mejor enfoque clínico. *Rev colomb anestesiología*. 2015;43(3):219–224
43. Aristondo MG, Díaz de León PM. Mortalidad de la Insuficiencia Renal Aguda en el Distrito Federal. *Nefrología Mexicana*. 1981;2:57-62
44. Aristondo MG, Juárez AG, Torres ZM, Díaz de León PM. Alteraciones de la función renal en pacientes con sepsis abdominal. *Nefrol Mex*. 1990. 1: 31-34
45. Ariza M, Gothard JWW, MacNaughton P. Blood lactate and mixed venous arterial PCO₂ gradient as indices of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery. *Intensive Care Med* 1991;17:320-324.
46. Arlene Chapman, William t. Abraham, Stacy Zamudio, Carolyn coffin, Aicha Merouani, David Young, Ann Johnson, Fritz Osorio, Carol Goldberg, Lorna G. Moore, Thomas Sahms, and Robert w. schrier. (1998). Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney International*, Vol. 54, 2056–2063.
47. Armaganidis A, Dhainaut JF, Billard JL, Klouche K, Mira JP, Brunet F, et al. Accuracy assessment for three fiberoptic pulmonary artery catheters for SvO₂ monitoring. *Intensive Care Med*. 1994;20:484--8.
48. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* 2009; 32: 35-39.
49. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, et al (1999) *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults*, 4th Ed. American College of Physicians, Philadelphia
50. Arrich J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2007;35:1041–1047.
51. Arulkumaran N, Singer M, Puerperal Sepsis, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2013 Dec;27(6):893-902
52. Ashford E, Klimkina O, Hassan Z-U, Colclough G & Fragneto R. Transesophageal echocardiography monitoring in the delivery of a preeclamptic parturient with severe left ventricular noncompaction. *J Clin Anesth*. 2014 ;26(6):490-4
53. Ashley C, Currie A *The Renal Drug Handbook*, 2nd Ed. Radcliffe Medical Press, Oxford Schetz M, Ferdinande P, Van den Berghe G, Verwaest C, Lauwers P (1995) Pharmacokinetics of continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 21:612–620

54. Atkinson BD, Fishburne JI Jr, Hales KA, Levy GH, Rayburn WF. Placental transfer of milrinone in the nonhuman primate (baboon). *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174:895-896.
55. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TH, Perrier A, Cornuz J, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2006; 166:169-175.
56. Auler J, Torres M, Cardoso M, Tebaldi T, Schmidt A, et al. Clinical evaluation of the flotrac/vigileoTM system for continuous cardiac output monitoring in patients undergoing regional anesthesia for elective cesarean section: a pilot study. *Clinics* 2010;65(8):793-798.
57. Backe SK, Lyons GR. High-dose tinzaparin in pregnancy and the need for urgent delivery. *Br J Anesth* 2002;89: 331-4.
58. Bagot CN, Leishman E, Onyiaodike CC, Jordan F, Freeman DJ; Normal pregnancy is associated with an increase in thrombin generation from the very early stages of the first trimester; *Thromb Res.* 2017 Jun 29;157:49-54. doi: 10.1016/j.thromres.2017.06.027
59. Bahloul M, Ben Ahmed MN, Laaroussi L et al. Peripartum Cardiomyopathy; Incidence, Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Ann FR Anesth Renaim* 2009;28:44-60.
60. Baird EJ; Identification and Management of Obstetric Hemorrhage; *Anesthesiol Clin.* 2017 Mar;35(1):15-34. doi: 10.1016/j.anclin.2016.09.004.
61. Baker PN y Cunningham FG. Anomalías plaquetarias y de la coagulación. In: Chesley. Hipertensión en el embarazo 2º ed., México 2001; 325-47.
62. Bakker J, Gris Ph, Coffernils M. Serial Blood Lactate Levels Can Predict the Development of Multiple Organ Failure Following Septic Shock. *Am J Surgery.* 2006; 171: 2.
63. Bamfo JE. Managing the risks of sepsis in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013 Aug;27(4):583-595
64. Bangash MN, Kong ML, Pearse RM Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol* 2012;165: 2015-2033.
65. Bansch P, Statkevicius S, Bentzer P. Plasma volume expansion with 5% albumin compared to Ringer's acetate during normal and increased microvascular permeability in the rat. *Anesthesiology* 2014;121:817-824
66. Bapat P, Kedar R, Lubetsky A, Matlow JN, Aleksa K, Berger H, Koren G. Transfer of dabigatran and dabigatran etexilate mesylate across the dually perfused human placenta. *Obstet Gynecol.* 2014 Jun;123(6):1256-61.
67. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, Pimentel JM. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39:420---3.
68. Barco S, Nijkeuter M, Middeldorp S. Pregnancy and venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2008;359(19):2025-2033.
69. Barco S, Nijkeuter M, Middeldorp S. Pregnancy and venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2008;359(19):2025-2033.
70. Barcroft J. Fetal circulation and respiration. *Physiol Rev* 1936;16:103-28.
71. Barker DE, Kaufman HJ, Smith LA, Ciraulo DL, Richard CL, Bums RP, Vacuum Pack technique of temporary abdominal closure: a 7- year experience with 112 patients *J Trauma* 2000;48(2):201-206.
72. Barrera L. Tromboelastografía. En Blanco A, Kordich L Editores. *Fundamentos para el Manejo Práctico del Laboratorio de Hemostasia.* Grupo CAHT. La Plata: Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires; 2013 p-151-5
73. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension: the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334:296-302.
74. Barton JR, Sibai BM. Severe sepsis and septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012 Sep;120(3):689-706
75. Barton JR1, Sibai BM. Severe Sepsis and septic shock in pregnancy. 2012. *Obstet Gynecol.* 2012 Nov;120(5):1214
76. Bassily AM, Yuan C, Oropello J, Manasia A, Kohli-Seth R, Benjamin E. Pulmonary hypertension in pregnancy: critical care management. *Pulm Med.* 2012; 2012:7094-7107.
77. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141: e691S-e736S
78. Bates SM, Use of antithrombotic agents during pregnancy, the Sevent ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:3.
79. Baue AE. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. *Arch Surg.* 1975; 110(7):779-781. [PubMed: 1079720]

80. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: A systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21: 85-95.
81. Bebawy JF. Perioperative steroids for peritumoral intracranial edema: a review of mechanisms, efficacy, and side effects. *J Neurosurg Anesthesiol* 2012;24:173-7.
82. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis M. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009; 30:256 -265.
83. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med.* 1991; 325(6):398.
84. Bellomo G, Narducci PL, Rondoni F, et al. Prognostic value of 24 hour blood pressure in pregnancy. *JAMA* 1999; 282: 1447-1452.
85. Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, Nichol A, Pilcher D, Hart GK, Reade MC, Egi M, Cooper DJ. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care* 2011, 15:R90.
86. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *RENAL Replacement Therapy Study Investigators.* *N Engl J Med* 2009; 361:1627-1638.
87. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group.* *Lancet* 2000; 356: 2139-2143.
88. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet.* 2012 Aug 25;380(9843):756-766.
89. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup: acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:204-212.
90. Benezet-Mazuecos J, de la Hera J. Peripartum cardiomyopathy: a new successful setting for levosimendan. *Int J Cardiol.* 2008 24; 123(3):346-7.
91. Benlolo S, Lefoll C, Katchatouryan V, Payen D, Mebazaa A. Successful Use of Levosimendan in a Patient with Peripartum Cardiomyopathy. *Anesth Analg* 2004;98:822-824
92. Benson MD. Immunologic Studies in Presumed Amniotic Fluid Embolism. *Obstet Gynecol* 2001; 97(4):510-4.
93. Bergstrom H. Renographic evaluation of renal excretion in hydronephrosis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 54 (1975), pp. 203-208
94. Bernal O, Moro C. Arritmias cardíacas en la mujer. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(6):609-18
95. Bernard Cosyns, Bram Roossens, Sophie Hernot, Philippe El Haddad, Hervé Lignian. et al. Use of Contrast Echocardiography in Intensive Care and at the Emergency Room. *Curr Cardiol Rev.* 2011; 7(3): 157-162.
96. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344: 699-709.
97. Berst ME, Berkowitz LR. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am J Med* 1994;96(2):168-79.
98. Bhattacharyya B. Alteraciones plaquetarias durante el embarazo. In: Gleicher. *Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo.* 3ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 2000; 1379-95.
99. Biomarkers Definitions Working Group (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.
100. Blanco O, Tirado I, Muñoz-Fernandez R, Abadia-Molina AC, Garcia-Pacheco JM, Peña J, Olivares EG. Human desigal stromal cells express HLA-G Effects of cytokines and decidualization. *Hum Reprod* 2008;23(1):144-152.
101. Blasco Pelicano M, Rodriguez de Cordoba S, Campistol JM. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Med Clin (Barc).* 2014;26: 2-8
102. Bliacheriene F, Carvalho Carmona M, De Freitas Madeira Barretti C, Federicci Haddad C, Soubhi Mouchalwa E, et. al. Use of a Minimally Invasive Uncalibrated Cardiac Output Monitor in Patients Undergoing Cesarean Section under Spinal Anesthesia: Report of Four Cases. *Rev Bras Anesthesiol*, 2011; 61: 5: 610-618.
103. Bobrow B, Ewy G. Ventilation during resuscitation efforts for out-of-hospital primary cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15 ; 228 - 233.
104. Boekstegers P, Weidenhofer S, Kapsner T, Werdan K. Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1994; 22: 640-650.
105. Bollaert PE, Bouer P, Audibert G, Lambert H, Larcan A (1990) Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 98: 949-953.
106. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* Jun 1992;101(6):1644-55.

107. Boniatti MM, Cardoso PRC, Castilho RK, Vieira SRR. Acid-base disorders evaluation in critically ill patients: we can improve our diagnostic ability. *Intensive Care Med.* 2009;35:1377-1382.
108. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD et al. 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. *J Am Coll Cardiol* 2008; e523-661
109. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD et al. 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. *J Am Coll Cardiol* 2008; e523-661 de Souza JA, Martínez EE Jr, Ambrose JA, Alves CM, Born D, Buffolo E, Carvalho AC. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty in comparison with open mitral valve commissurotomy for mitral stenosis during pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:900-903.
110. Borzychowski AM, Croy BA, Ling Chan W, Redman AWG and Sargent AL. Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and pre-eclampsia may be mediated by natural killer cells. *Eur. J. Immunol.* 2005;35:3054-3063.
111. Bosch T, Wendler T. Extracorporeal plasma treatment in thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome: a review. *Therapeutic apheresis.* 2001; 5(3):182-185.
112. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;94:978-984.
113. Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, Labossiere RJ, Crill C, Goday P, et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines. *J Parenter Enter Nutr [Internet].* 2014;38(3):334-77. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0148607114521833>
114. Bowen V, Su J, Torrone E, et al. Increase in incidence of congenital syphilis - United States, 2012-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:1241.
115. Bracht H, Hänggi M, Jeker B, et al. Incidence of low central venous oxygen saturation during unplanned admissions in a multidisciplinary ICU: an observational study. *Critical Care.* 2007;11:R2.
116. Bradley SM, Gabriel EE, Aufderheide TP, Barnes R, Christenson J, Davis DP, Stiell IG, Nichol G. Survival Increases with CPR by Emergency Medical Services before defibrillation of out-of-hospital ventricular fibrillation or ventricular tachycardia: observations from the Resuscitation Outcomes Consortium. *Resuscitation* 2010;81:155-62.
117. Bramham K, Parnell B, Piercy N, et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g2301
118. Bramham K, Rajasingham D. Pregnancy in diabetes and kidney disease. *J Ren Care* 38 (Suppl 1):78-89
119. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, Jorgensen MB, PARIKH N, Hsu JW, Shen AY. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2007;100:302-304. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.02.092.
120. Braslow B. Damage control in abdominal trauma. *ContempSurg.* 2006;62:65-74.
121. Brewer J., Owens M , Wallace K, PhD; Amanda A. Reeves K, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:468.e1-6.
122. Bricks LF. Vaccines in pregnancy: a review of their importance in Brazil. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003; 58(5): 263-74.
123. Bridges EJ, Womble S, Wallace M, McCartney J. Hemodynamic Monitoring in High-Risk Obstetrics Patients, II Pregnancy-Induced Hypertension and Preeclampsia *Crit Care Nurse.* 2003 Oct;23(5):52-57.
124. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, editors. *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk.* 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
125. Briones GJC, Sosa GO, Arias DC, Briones VC. Muerte materna por sepsis. en Briones G y Díaz de León PM , *Mortalidad materna: México: Editorial Alfil;* 2013.P 51-52
126. Briones GJC, Díaz de León PM. Diálisis peritoneal en pacientes obstétricas. *Cir. Ciruj* 2006. 74:15-20
127. Briones GJC, Díaz de León PM, Meneses CJ. Estrategias para reducir la mortalidad materna Hospitalaria en el Estado de México. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2009; 23(1):16-24.
128. Briones GJC, Díaz de León PM; Meza VM, García RL, Villagrán UA, Navarro ZJJ, Briones VCG. Disfunción renal en la fase aguda de la preeclampsia-eclampsia *Nefrol Mex.* 2004; 3: 81-85

129. Briones GJC, Díaz de León PM. Propuesta urgente. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2009; 23(2):62-63.
130. Briones GJC. Díaz de León PM. Loiseau AH. Briones VC. Una nueva Prueba de Función Renal. *Rev. Asoc. Mex. Med. Crit. Ter. Int.* 2010. XXIV. (1): 30-34.
131. Briones GJC, Castro Nuco J, Díaz de León MA, Briones CG. Monitoreo hemodinámico con bioimpedancia torácica en pacientes con preeclampsia grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2012;26(4):201-208.
132. Briones GJC, Díaz de León MA, Briones CG. "Preeclampsia Eclampsia" Cap 8. Insuficiencia Hemodinámica en la Preeclampsia"3ra Ed. 2015, Prado. pp. 135-148
133. Briones GJC, Díaz de León MA, Castañón JA, Briones CG. Presión coloidosmótica (PCO) en el embarazo normal y puerperio fisiológico *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 1997; 11(2) : 45-46
134. Briones GJC, Díaz de León-Ponce MA, Gómez TE, Avila F, Briones CG, Urrutia-Torres F. Protocolo de manejo en la preeclampsia eclampsia. Estudio comparativo *Cir Ciruj* 1999; 67(1) :4-10
135. Briones GJC, Díaz de León MA, Gómez TE, Ávila F, Ochoa Ruiz Esparza C, Briones CG. "Medición de la fuga capilar en la preeclampsia-eclampsia". *Cir* 2000, 68:194-197.
136. Briones GJC, Gómez TE, Ávila F, León MD. Experiencia TOLUCA en preeclampsia- eclampsia. *Cir Ciruj* 2005;73 (2):101-105.
137. Britton N, Flett G. Obstetric emergencies. *Anaest and Intensive Care Med* 2013; 14(8): 350-4.
138. Brogly N, Schiraldi R, Puertas L, Maggi G, Alonso E, et. al. Pulse contour analysis calibrated by Trans-pulmonarthermodilution (Picco Plus®) for the perioperative management of a caesarean section in a patient with severe cardiomyopathy. *Rev Bras Anesthesiol.* 2016;66(3):329-332.
139. Brohi K. Diagnosis and management of coagulopathy after major trauma. *Br J Surg* 2009; 96: 963e4.
140. Brown DC, Lewis AJ, Criley JM. Asystole and its treatment: the possible role of the parasympathetic nervous system in cardiac arrest. *JACEP* 1979;8:448-452.
141. Brown JH, Tellez J, Wilson V, Mackie IJ, Scully M, Tredger MM et al. Postpartum aHUS Secondary to a Genetic Abnormality in Factor H Acquired Through Liver Transplantation *Am J Transplant.* 2012 ;12(6):1632-1636
142. Brown LM, Aro SO, Cohen MJ, Holcomb JB, Wade CE, Brasel KJ, Vercruyse G, MacLeod J, Dutton RP, et al. Trauma Outcomes G. A high fresh frozen plasma: packed red blood cell transfusion ratio decreases mortality in all massively transfused trauma patients regardless of admission international normalized ratio. *J Trauma.* 2011; 71(2 Suppl 3):S358-S363. [PubMed: 21814104]
143. Brown MA, Buddle ML. Hypertension in pregnancy: Maternal and fetal outcome according to laboratory and clinical features. *Med J Aust* 1996; 165: 360-365.
144. Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: Full consensus statement. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40: 139-155.
145. Brown MA, Zammit VC, Lowe SA. Capillary permeability and extracellular fluid volumes in pregnancy-induced hypertension. *Clin Sci* 1989;63:599-604.
146. Brown R, Babcock R, Talbert J, Greunenber J, Czurak C, Cambell M: Renal function in the critically ill post-operative patients: sequential assessment of creatinine molar and free water clearance. *Crit Care Med* 1980,8(2):68-72.
147. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139.
148. Bu F, Borsa N, Gianluigi A, Smith RJ. Familial atypical hemolytic uremic syndrome: a review of its genetic and clinical aspects. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:370-426.
149. Bugge JF (2001) Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 45:929-934
150. Burlew CC. The open abdomen: practical implications for the practicing surgeon. *Am J Surg.* 2012;204(6):826-835.
151. Burrage P.S, Sherman S.K, Tsen L.C, Fox J.A, Wilusz K, Eitzsching H.K, Hilberath J.N. Emergent transesophageal echocardiography in hemodynamically unstable obstetric patients. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2015; 24: 131-136.
152. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1993; 329(20): 1463-6.
153. Bussel J. Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults. *Semin Hematol* 2006; 43(suppl 5): S3-S10.
154. C.W.H. Rumball, F.H. Bloomfield, J.E. Harding. (2008). Cardiovascular Adaptations to Pregnancy in Sheep and Effects of Periconceptional Undernutrition. *Placenta* 29, 89-94.
155. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy, *J Nephrol,* 2016 29:277-303
156. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al; ALBIOS Study Investigators. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1412-1421.

157. Cañigral C, Moscardó F, Castro C, Pajares A, Lancharero A, Solves et al Eculizumab for the treatment of pregnancy-related atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hematol.* 2014; 93(8):1421-1422.
158. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al Genetics of HUS: The impact of MCP, CFH and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108(4):1267-1279.
159. Carbonnel M, Kayem G, Luquet-Besson I, Sinico M, Abirached F, Haddad B. Candida glabrata chorioamnionitis following in vitro fertilization. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007;36(7):705-8.
160. Carl H. Backes, Kara Markham, Pamela Moorehead, Leandro Cordero, Craig A. Nankervis, and Peter J Giannone. Review Article Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes. *Journal of Pregnancy* 2011; 7.
161. Carmona C, Kaplan MJ. Induction and Quantification of NETosis. *Curr Protoc Immunol.* 2016;1,115:14.41.1-14.41.14.
162. Carolina Garcia-Vidal a,b, y Jordi Carratalà. Patogenia de la invasión fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(3):151-158.
163. Carreira F, Anderson RJ. Assessing metabolic acidosis in the intensive care unit: Does the method make a difference? *Crit Care Med* 2004; 32:2131-2132.
164. Carrera JM, Figueras F, Antolin E. Hemodinámica fetal: mediante Doppler. *Clin Invest Gin Obst* 2003;30(8):242-69.
165. Carrera JM, Pérez AC. Bases de la exploración de la hemodinámica perinatal. *Clinic Barcelona: Masson-Salvat* 1992; 37.
166. Carrillo ER. *Clinicas Mexicanas de Anestesiología.* Mexico. Ed. Alfil 2012. Pag: 53-392.
167. Carrillo ER, Ramírez RF, Carrillo CJR, Carrillo CLD. Equipo de respuesta rápida. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2009; 23(1):38-4.
168. Carrillo ER, Téllez MMA, Salinas RS. Mortalidad por disfunción orgánica múltiple en una unidad de cuidados intensivos *Rev Fac Med UNAM Vol.44 No.4 Julio-Agosto,* 2001
169. Carrillo ER, Castro PJF. Escala RIFLE. Fundamentos y su impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la lesión renal aguda en el enfermo grave. *Rev. Asoc. Mex. Med. Crit. Ter. Int.* 2009. 4: 241-244.
170. Carrillo ER, Carrillo JR, Carrillo LD. Abordaje del equilibrio ácido-base de acuerdo al modelo fisicoquímico de Stewart. *Med Sur* 2007; 14; 2: 56-63.
171. Carrillo ER, Peña Pérez C, Sosa García JO Sepsis de las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia Editorial Intersistemas 2da edición. p-51-60.
172. Carrillo ER. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj.* 2009;77:301-308.
173. Carrillo ER, González-Salazar J. Inflamación-endothelio-coagulación en sepsis. *Conceptos actuales.* *Cir Ciruj.* 2002;70:433-441.
174. Carrillo ER, Leal-Gaxiola P. Actualidades de fármacos vasopresores e inotrópicos en anestesia *Rev Mex Anest* 2009;32:74-76.
175. Castelazo L. Sufrimiento fetal. Causas. Conducta a seguir. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77(1):114-120.
176. Castillo R, Casals F y Ordinas A. Púrpuras angiopáticas, trombopénicas y trombóticas. In: Sans-Sabrafen, Besses Raebel, Vives Corrons. *Hematología Clínica.* 4ª ed. Barcelona: Harcourt, 2001; 619-39.
177. Castillo R, Maragall S y Monteagudo J. Hipocoagulabilidades congénitas. Hemofilia, enfermedad de Von Willebrand y procesos afines. In: Sans-Sabrafen, Besses Raebel, Vives Corrons. *Hematología Clínica.* 4ª ed. Barcelona: Harcourt, 2001; 640-58.
178. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. 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.* 1999; 181(2): 389-95.
179. Catanzarite V, Willms D, Wong D, Landers C, Cousins L, Schrimmer D. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy and the puerperium: causes, courses, and outcomes. *ObstetGynecol.*2001; 97:760-764.
180. Cavaliere F, Martinelli L, Guarneri S, Varano C, Rossi M, Schiavello R. Arterial-venous PCO2 gradient in early postoperative hours following myocardial revascularization. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1996;37(5):499-503.
181. CDC. Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, Weniger BG, Iskander JK, Watson JC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR* 2002; 51(RR-2): 1-36.
182. Centre for Maternal and Child Enquires, Genital Tract Sepsis, in Emergent Theme Briefing. 2010
183. Centro Nacional de excelencias en tecnologías en salud Guía de práctica clínica Diagnóstico y Tratamiento de la HEMORRAGIA OBSTÉTRICA en la Segunda Mitad del Embarazo y Puerperio Inmediato IMSS-162-09
184. Cerda J, Bagga A, Kher V, Chakravarthi RM. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:138-153.
185. Cerdá J, Lameire N, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H Epidemiology of acute kidney injury. *Clin J Am SocNephrol.* 2008 May;3(3):881-886.

186. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73:31-36.
187. Cerny V. Sublingual microcirculation. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*. 2012;16(3):229-248.
188. Cerón González Yair Fernando, Diseño de ilustraciones, vectores y retoque de imagen, Ingeniero en Comunicación Multimedia Ciudad de Mexico 2018.
189. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011; 117(5): 1499-506.
190. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance-United States, 1991-1999. *MMWR Surveill Summ* 2003; 52: 1-8.
191. Chapa JB, Heiberger HB, Weinert L, Decara J, Lang RM, Hibbard JU. Prognostic Value Of Echocardiography In Peripartum Cardiomyopathy. *Obstet Gynecol*. 2005;105(6):1303-1308.
192. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2007;5:266-273.
193. Chávez PJP. Sánchez VLD. Historia natural de la insuficiencia renal aguda (IRA) en las unidades de terapia intensiva (UTI) mexicanas. Estudio multicéntrico. *Rev. Asoc. Mex. Med. Crit. Ter. Int*. 2010. 1: 18-24.
194. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, et al. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest*. 2004;126:1891---6.
195. Cherry JD, Adachi K. Rubella virus. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed, Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2014. p.2195.
196. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 3365-3370.
197. Cheung KL, Lafayette RA, Renal Physiology of Pregnancy. *Advances in Chronic Kidney Disease*, Vol 20, No 3 (May), 2013; pp 209-214.
198. CheYaakob CA, Dzarr AA, IsmailAA, Zuky NikLah NA, Ho JJ. Anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT) in pregnancy (Review) *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16; (6):CD007801.
199. Chierakul W, Tientadakul P, Suputtamongkol Y, Wuthiekanun V, Phimda K, Limpaboon R, et al. Activation of the coagulation cascade in patients with leptospirosis. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(2): 254-60.
200. Chioléro R, Revelly JP, Tappy L. Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutrition [Internet]*. 1997;13(9 Suppl):45S-51S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9290109>
201. Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, Burch JM, Cothren CC, Sauaia A. A 12-year prospective study of postinjury multiple organ failure: has anything changed? *Arch Surg*. 2005; 140(5):432-438. [PubMed: 15897438]
202. Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, Sauaia A, Cothren CC, Moore JB, Burch JM. Multiple organ dysfunction during resuscitation is not postinjury multiple organ failure. *Arch Surg*. 2004; 139(6): 590-594. [PubMed: 15197083]
203. Clark P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998; 79:1166-1170.
204. Clark SL. Amniotic fluid embolism. Analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(1)part 1: 1158-69
205. Clark SL. Amniotic fluid embolism. *Obstetrics and gynecology* 2010; 53(2): 322 -328.
206. Clark SL. Central hemodynamic alterations in amniotic fluid embolism. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1124-6
207. Clark SL. New concepts of amniotic fluid embolism: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 360-8
208. Clark V, Waters JH. Blood transfusions: more is not necessarily better. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18(4): 299-301.
209. Clermont G, Kaplan V, Moreno R, Vincent JL, Linde-Zwirble WT, Hout BV, Angus DC. Dynamic microsimulation to model multiple outcomes in cohorts of critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2004; 30(12):2237-2244. [PubMed: 15502934]
210. Cohen Y1, Karoubi P, Adrie C, Gauzit R, Marsepoil T, Zarka D, Clec'h C. Early prediction of candida glabrata fungemia in nonneutropenic critically ill patients. *Crit Care Med*. 2010;38(3):826-30
211. Colbert J, F, Schmidt E. Endothelial and Microcirculatory Function and Dysfunction in Sepsis. *Clin Chest Med*. 2016;37(2):263-275
212. Cole DE, Taylor TL, McCullough DM, Shoff CT, Derdak S. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005; 33 (suppl): S269-S278.
213. Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, Laurent DB, Cannings-John R, Precious E, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood* 2014; 124 (11): 1727-1736.
214. Collis RE, Collins EW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2015;70:78-86.

215. COMEGO. Guía de práctica clínica. Tratamiento y soporte transfusional en la mujer con hemorragia obstétrica. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77(4):S87-S128.
216. Conde AA. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(5): 445.e1 – 445.e13
217. Conde A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:445, e1-13
218. Constable PD. Total weak acid concentration and effective dissociation constant of nonvolatile buffers in human plasma. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1364-1371.
219. Contreras C. N, Torres F M, González Ch O, García L S, introducción a la fisiología pericárdica, Vol 12 N 3, p 154-164.
220. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443-2451.
221. Coppo P, Schwarzingler M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C et al A: Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One*. 2010;23;5(4):e10208.
222. Coppola A, Davi G, De Stafano V, Mancini FP, Cerbone AM, Di Minno G. Homocysteine, coagulation, platelet function and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26:243-254.
223. Cordioli RL, Cordioli E, Negrini R, Silva E. Sepsis and pregnancy: do we know how to treat this situation? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013 Oct-Dec; 25(4):334-344.
224. Corey HE. Stewart and beyond: New models of acid-base balance. *Kidney International* 2003; 64:777-787.
225. Cornette J, Laker S, Jeffrey B, Lombaard H, Alberts A, et al. Validation of maternal cardiac output assessed by transthoracic echocardiography against pulmonary artery catheterization in severely ill pregnant women: prospective comparative study and systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecology*. 2017; 49: 25–32.
226. Cortet M, Deneux-Tharoux C, Dupont C, et al. Association between fibrinogen level and severity of post-partum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br. J. Anaesth*. 2012;108(6):984–9.
227. Costello A, Dua T, Duran P, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ* 2016; 94:406.
228. Cowley NJ, Owen A, Bion JF. Interpreting arterial blood gas results. *BMJ*. 2013;346:f16.
229. Cox J, Phelan J. Nutrition During Pregnancy. *Obs Gynecol Clin North Am*. 2008;35:369–83.
230. Crawley JTB, deGroot R, Xiang Y, Luken BM, Lane DA. Unraveling the scissile bond: how ADAMTS13 recognizes and cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 2011;118:3212-3221.
231. Creasy RK, Resnik R, Iams JD, et al. Anemia in pregnancy. In: Creasy, Resnik, Iams, editors. *Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine principles and practice*. 6th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 855–84.
232. Cromwell C, Tarantino M, Aledort LM. Safety of anti-D during pregnancy. *Am J Hematol*. 2009; 84(4): 261-2.
233. Cruz DN, de Geus HR, Bagshaw SM. Biomarker strategies to predict need for renal replacement therapy in acute kidney injury. *Semin Dial* 2011;24:124-131.
234. Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB, et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature* 2016; 534:267.
235. Cunningham GF, MacDonald CP, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. *Williams Obstetricia*. 4a. edición. Barcelona: Masson S.A.1996.
236. Cuschieri J, Rivers E, Michael W. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Donnino Intensive Care Med* 2005;31:818-822.
237. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med*. 2005;31:818-822.
238. Cutts BA, Dasgupta D, Hunt BJ. New directions in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Feb; 208(2):102 -8.
239. Cutts BA, Dasgupta D, Hunt BJ. New directions in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Feb; 208(2):102 -8. 20.
240. Dahmus MA, Barton JR, Sibai BM. Cerebral imaging in eclampsia: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:935–41.
241. Dalen JE. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? *Natural history, pathophysiology and diagnosis*. *Chest* 2002;122:1440-56.
242. Damiani E, Ince C, Scorcella C, Domizi R, Carsetti A, Monino N, et al. Impact of microcirculatory video quality on the evaluation of sublingual microcirculation in critically ill patients. *J Clin Monit Comput*. 2016 Aug 18.
243. Danilenko DR. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:104-10.
244. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy *Obstet Gynecol*. 1998;91(5):662-668.

245. Davenport A. Renal replacement therapy in the patient with acute brain injury. *Ame J Kidney Dis.* 2001;37: 457-466
246. Day NP, Phu NH, Bethell DP, Mai NT, Chau TT, et al. The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996; 348: 219-223.
247. De Backer D, Donadello K, Cortes D. Monitoring the microcirculation. Vol. 26, *J Clin Monit Comput.* 2012;26(5):361-366.
248. De Backer D, Orbegozo D, Donadello K, Vincent J-L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence* 2014;5(1):73-79.
249. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: Current methods and future approaches. In: *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 2: Physiological Reviews and Editorials.* 2012. p. 263-75.
250. De Jong EP, Vossen AC, Walther FJ, Lopriore E. How to use... neonatal TORCH testing. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013; 98:93.
251. De la Cruz S, Querevalú W, Barragán HM, Martínez J, García W. "Comparación del gasto cardíaco medido por bioimpedancia eléctrica transesofágica, termodilución y mediante una ecuación teórica. Estudio comparativo". *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 1999;13(5):165-168
252. De Lange NM, Lance MD, De Groot R, Beckers EAM, Henskens YM, Scheepers HCJ. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. *Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage.* *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67:426-435.
253. De Montmollin E, Bouadma L, Gault N, Mourvillier B, Mariotte E, Chemam S, et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Med.* 2014;40: 998---1005.
254. De Souza JA, Martínez EE Jr, Ambrose JA, Alves CM, Born D, Buffolo E, Carvalho AC. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty in comparison with open mitral valve commissurotomy for mitral stenosis during pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:900-903.
255. De Sutter P, Bontinck J, Schutysers V, et al. First-trimester bleeding and pregnancy outcome in singletons after assisted reproduction. *Hum Reprod* 2006; 21: 1907.
256. Deakin CD, Nolan J, Soar J, Sunde K, Koster R, Smith G, Perkins G. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010 ; 81 : 1305- 1352.
257. Delaney S, Gardella C, Saracino M, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and 2 among pregnant women, 1989-2010. *JAMA* 2014; 312:746.
258. Della Rocca G, Dogareschi T, Ceconet T, Buttera S, Spasiano A, Nadbath P, et al. Coagulation assessment in normal pregnancy: thrombelastography with citrated non activated samples. *Edizioni Minerva Medica.* 2012; 78 (12): 1357-64.
259. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine.* 2013 Feb;41(2):580-637.
260. Dellinger RP Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 946-955.
261. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:858-73.
262. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. surviving sepsis guidelines: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17-60.
263. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
264. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Disease Society of America and the Society forHealthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44(2):159-177.
265. Delmas Y, Bordes C, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, Combet C Post-partum atypical haemolytic-uraemic syndrome treated with eculizumab: terminal complement activity assessment in clinical practice. *Clin Kidney J* 2013 ;6:243-244.
266. Demakis JG, Rahimtoola SH (1971) Natural course of Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 44: 964-968.
267. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, Meadows WR, Szanto PB, et al. (1971) Natural course of Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 44: 1053-1061.
268. Demerouti E, Manginas A, Rammos S. Postpartum pulmonary arterial hypertension: two cases covering a wide spectrum of presentations. *Hellenic J Cardiol.* 2012;53:472-475.
269. Demetriades D. Total management of the open abdomen. *Int Wound J.* 2012;9(Suppl 1):17-24.
270. Demirtas O, Gelal F, Vidinli BD, Demirtas LO, Uluc E, Baloglu A: Cranial MR imaging with clinical correlation in preeclampsia and eclampsia. *Diagn Interv Radiol* 11: 189-194, 2005

271. Denise Hilfiker-Kleiner, Arash Haghikia, Justus Nonhoff, and Johann Bauersachs, Peripartum cardiomyopathy: current, management and future perspectives, Department of Cardiology and Angiology, Medical School Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Germany, January 2015
272. Derksen R, Scheffer GJ, van der Hoeven JG. Quantitative acid-base physiology using the Stewart model. Does it improve our understanding of what is really wrong? *Eur J Intern Med.* 2006;17:330-3
273. Dewar D, Moore FA, Moore EE, Balogh Z. Postinjury multiple organ failure. *Injury.* 2009; 40(9): 912-918. [PubMed: 19541301] 12. Cuschieri J, Johnson JL, Sperry J, West MA, Moore EE, Minei JP, Bankey PE, Nathens AB, Cuenca AG, Efron PA, et al. Benchmarking outcomes in the critically injured trauma patient and the effect of implementing standard operating procedures. *Ann Surg.* 2012; 255(5):993-999. [PubMed: 22470077]
274. Di Giantomasso D, May C, Bellomo R. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest.* 2003;124:1053-9.
275. Díaz de León PM, Aristondo MG. Insuficiencia Renal Aguda. *Nefrología Mexicana.* 1990. 11: 63-69.
276. Díaz de León M. Moreno SA. Gonzales Díaz DJ. Briones GJC. Sepsis severa como causa de falla renal aguda. *Nefrología (España)* 2006. 26. 4: 439-444.
277. Díaz de León PM, Aristondo MG, Briones GJ. Medicina crítica: Diagnóstico y Terapéutica. México: Ed. DEMSA. 2005. Pag: 253-264.
278. Díaz de León PM, Aristondo MG. Insuficiencia Renal Aguda. *Nefrología Mexicana* 1990; 11(2): 62-69.
279. Díaz de León PM, Briones GJC, Gil RN, Mendoza TA. Insuficiencia renal aguda (IRA) en el paciente quemado. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2002; 4: 136-144.
280. Díaz de León PM, Briones GJC, Moreno SAA. Insuficiencia Renal Aguda. México. Ed. DEMSA. 2006: Pag: 1-100
281. Díaz De León PM, Moreno SAA, González DJ, Jiménez MHM. Insuficiencia renal aguda en el paciente séptico. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2004; 6:199-206
282. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy - Clinical phenotypes and diagnostic scores; Erez O; *Thromb Res.* 2017 Mar;151 Suppl 1:S56-S60.
283. Diz-Küçükkaya R, Gushiken FC, López JA. Thrombocytopenia; Overview. In: Williams Hematology. 7th Edition Consultado en: <http://www.accessmedicine.com.ezproxy.hsclib.sunysb.edu/content.aspx?aID=2133197>
284. Dohi K, Miyamoto K, Fukuda K, Nakamura S, Hayashi M, Ohtaki H, Shioda S, Aruga T. Status of systemic oxidative express during therapeutic hypothermia in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2013;1-8.
285. Doig GS. Early Parenteral Nutrition in Critically Ill Patients With Short-term Relative Contraindications to Early Enteral Nutrition. *JAMA [Internet].* 2013;309(20):2130-8. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.5124>
286. Donna R, Betsy BK. Acute volume resuscitation following obstetric hemorrhage. *J Perinat Neonat Nurs* 2012; 25(3): 253- 60.
287. Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Abarca J, Diaz F. Sublingual microcirculation asesment in a patient with septic shock. Evaluacion de la microcirculacion sublingual en un paciente en shock séptico. *Revista Chilena de Pediatria.* 2012;83(4):377-382.
288. Díaz de León MA, Díaz de León G, Moreno AA, González Díaz J, Briones JC. El riesgo del procedimiento anestésico en la función renal *Rev Mex Anest* 2005; 3: 233-238
289. Díaz de León PM, Moreno SAA, González DJ. Terapia de reemplazo renal continuo en la insuficiencia renal aguda. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2005; 2: 71-74
290. Díaz de León PM. Alcaraz TL. Juárez Díaz GN. Pérez CJF. Comparación de las pruebas horarias de la depuración renal contra las de 24 horas en adultos sanos jóvenes. *Arch. Invest. Med. (Mex)* 1982. 133: 139-143.
291. Díaz de León PM. Briones GJC. Aristondo MG. Clasificación de la Insuficiencia Renal Aguda. *Rev. Asoc. Mex. Med. Crit. Ter. Int.* 2014. XXVIII. (1): 28-31.
292. Díaz de León PM. Briones GJC. Aristondo MG. Medicina aguda. México. Ed. Prado. 2ª edición 2014; 260-262.
293. Díaz de León PM. Briones GJC. Aristondo MG. Síndrome de Insuficiencia Renal Aguda. México. Ed. Prado. 2015. Pág. 43-46.
294. Díaz de León PM. Briones GJC. Aristondo MGA. Síndrome de Insuficiencia Renal Aguda. México. Ed. Prado. 2015;80-93.
295. Díaz de León PM. Briones GJC. Basilio OA. Insuficiencia Renal Aguda (IRA) y Terapia de Reemplazo Renal Temprano (TRR). *Rev. Asoc. Mex. Med. Crit. Ter. Int.* 2013. XXVII. (4): 237-244.
296. Díaz de León PM. Briones GJC. Medicina Crítica en Obstetricia (Una Verdad no Reconocida). *Rev. Asoc. Mex. Med. Crit. Ter. Int.* 2012. XXVI (1):6-10.
297. Díaz de León PM. Briones GJC. Meneses CJ. Moreno SAA. Microangiopatía trombotica y Hemólisis Intravascular en Hipertensión por Embarazo. *LA MENTIRA DEL SINDROME DE HELLP.* *Cir. Ciruj.* 2006; 74. (3): 211-215.
298. Díaz de León PM. Espinoza MML. Yáñez MI. Niz RJ. Kably AA. La Unidad de Cuidados Intensivos en Ginecología y Obstetricia. *Rev. Medicina.* 1978. LIX.1228: 20-31.

299. Díaz de León PM, Foubert VG, Díaz MT, López FP, Ramírez HR, Martínez GM. Hemodiálisis Exanguínea transfusión y Oxigenación en Choque Séptico.
300. Díaz de León PM. Historia de la Revista del Colegio Mexicano de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. *Rev. Asoc. Mex. Med. Crit. Ter. Int.* 2014. XXVIII. (1): 6-7
301. Díaz de León PM. Insuficiencia Renal Aguda. México. Ed. Limusa. 1991. Pág. 93-94. ISBN 968-18-3978-1.
302. Díaz de León PM. La historia no conocida (Nacimiento de la AMMCTI) *Rev. Asoc. Mex. Med. Crit. Ter. Int.* 2012. XXV (3): 108-109.
303. Díaz de León PM, López MM, Rubio LG. Insuficiencia Renal Aguda de Gasto Urinario Alto en Pacientes Pre-eclámpcticas y Eclámpcticas. *Ginec. Obstet. Méx.* 1975. 37. 224: 351-364.
304. Díaz de León PM, Moreno SAA, González DJ, Briones GJC. Sepsis Severa como causa de Falla Renal Aguda. *Nefrología.* 2006. 26 (4): 439-444.
305. Díaz de León PM, Vargas LB, Espinoza MML, Martínez GM. Insuficiencia Renal Aguda, Anemia Hemolítica y Trombocitopenia en Toxemia del Embarazo. *Nefrología Mexicana* 1981. 2. (1): 5-12.
306. Díaz de León PMA, Briones GJC, Aristondo MG. Clasificaciones de la insuficiencia renal aguda. *RevAsocMexMedCrit y Ter Int* 2014;28:1.
307. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* 1994;309:1395-400.
308. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(12):2180-2187.
309. DuBose JJ, Scalea TM, Holcomb JB, et al. AAST open abdomen study group. Open abdominal management after damage-control laparotomy for trauma: a prospective observational American association for the surgery of trauma multicenter study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(1):113-120.
310. Ducas RA, Elliott JE, Melnyk SF, Premecz S, daSilva M, Cleverley K. Cardiovascular magnetic resonance in pregnancy: insights from the cardiac hemodynamic imaging and remodeling in pregnancy (CHIRP) study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014; 3(16):1.
311. Duchesne JC, Islam TM, Stuke L, et al. Hemostatic resuscitation during surgery improves survival in patients with traumatic-induced coagulopathy. *J Trauma* 2009; 67: 33e9.
312. Duffy TP. Aspectos hematológicos del embarazo. In: Burrow - Duffy. *Complicaciones médicas durante el embarazo.* 5ª ed. Buenos Aires. Panamericana. 2001: 87-105.
313. Duhl. Antithrombotic therapy and pregnancy. *AJOG* 2007.
314. Duke T. Dysoxia and lactate. *Arch Dis Child* 1999;81:343-350.
315. Dunlop JC. Chronic hypertension and perinatal mortality. *Proc R Soc Med* 1966; 59: 838-841.
316. Dunlop W. Serial changes in renal hemodynamics during normal human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;88(1):1-9.
317. Dupont C, Touzet S, Colin C, et al. Incidence and management of postpartum haemorrhage following the dissemination of guidelines in a network of 16 maternity units in France. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18(4): 320-7.
318. Durán CL, Reyes N. Enfermedades renales y embarazo. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González* 2006;7(2):82-89
319. Durán NJJ, Bojórquez ML. Prevalencia y factores de riesgo asociados a insuficiencia renal aguda en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2001; 6 : 208-213
320. Durward A, Murdoch I. Understanding acid-base balance. *Paediatr Child Health.* 2003;13:513-9.
321. Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 1990;76:1061-1069
322. Echenique S. Monitoreo y Complicaciones, Nutrición Paciente Crítico, Fundamentos de Terapia Nutricional en Cuidados Intensivos. In: *Nutrición Parenteral en Cuidados Intensivos.* 2016. p. 87-100.
323. Edelson DP, Abella BS, Kramer-Johansen J. Effects of compression depth and pre-shock pauses predict defibrillation failure during cardiac arrest. *Resuscitation* 2006;71:137-45.
324. Edwards SL. Pathophysiology of acid base balance: The theory practice relationship. *Intensive Crit Care Nurs.* 2008;24:28-38.
325. Egerman RS, Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175(4):950.
326. Eiseman B, Beart R, Norton L. Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet.* 1977; 144(3):323-326. [PubMed: 841449]
327. Eldor A. Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2001;86:104-11.
328. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005; 111:2050.
329. Elkus R, Popovich R. Respiratory physiology in pregnancy, *Clinics in Chest Medicine* 1992;13:555-565.

330. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–6.
331. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, et al. (2008) ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: executive summary. *Heart Rhythm* 5: 934-955.
332. Ertmer C, Rehberg S. Pathophysiology of sepsis. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2016 Jul;141(15):1067–1073.
333. Escobar MF, García A, Fonseca J, Cirugía de control de daños: Un concepto aplicable en ginecología y obstetricia. *Colombia Médica Vol. 36 N° 2*, 2005.
334. Escobar Mf, Carvajal J, Burgos JM, Nieto A, et al Damage Control Sugery for the Management of Major Obstetric Hemorrhage: Experience from the Fundacion Valle del Lili, Cali, Colombia, Panam J Trauma Crit Care Emerg Surg 2017;6(1):1-7.
335. Escudero R, Guerrero A. Enfermedades producidas por Borrelia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23(4): 232-40.
336. Espinoza MML. Díaz de León PM. Yáñez MI. Neninger CHJ. Colmenares MI. Microangiopatía trombótica y Hemólisis Intravascular en la Toxemia. *Rev. Med. IMSS*. 1982. 20. (1): 35-41.
337. Estrada A, Hernández PJ, Cisneros M. Experiencia de la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos del Instituto Nacional de Perinatología, 1993-1998. *Perinatol Reprod Hum*. 2002;16:88-95.
338. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010 Oct;12(10):1360-1420
339. Ezra Y, Rose M, Eldor A Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: a clinical study of 16 pregnancies *Am J Hematol*. 1996; 51(1):1.
340. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, et al Pregnancy-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Revisited in the Era of Complement Gene Mutations *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(5):859-867.
341. Fang CJ, Richards A, Liszewski MK, Kavanagh D, Atkinson JP Advances in understanding of pathogenesis of aHUS and HELLP. *Br J Haematol*. 2008;143(3):336-348.
342. Farinelli CK, Hameed AB. Cardiopulmonary Resuscitation in Pregnancy. *Cardiol Clin* 2012; 30 ;453–461
343. Faught W, Garner P, Jones G, Ivey B. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172:147-150.
344. Fausett MB. Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:148-52.
345. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, Jones A, Fotopoulou C, Sehoul J, Wernecke KD, Spies C. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth* 2013;110:231–240
346. Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion* 2010; 50: 2571–6.
347. Ferriere M, Sacrez A, Bouhour JB, et al. Cardiomyopathy in the peripartum period: current aspects. A multicenter study. 11 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1990;83(10): 1563–9.
348. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centres. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1416-9.
349. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Murphy JG: Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc* 2005, 80:1602–1606.
350. Fett JD, Fristoe KL, Welsh SN (2010) Risk of heart failure relapse in subsequent pregnancy among peripartum cardiomyopathy mothers. *Int J Gynaecol Obstet* 109: 34-36.
351. Fieni S, Bonfanti L, Gramellini D, et al. Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:593–601.
352. Figge J, Rossing T, Fencel V. Serum proteins and acid-base equilibrium: A follow up. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 713-719.
353. Figueras F, Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:86–98.
354. Figueroa DR, Hernández PJA. Choque séptico en obstetricia. En: Hernández PJA, Estrada A. *Medicina Crítica y Terapia Intensiva en Obstetricia*. México, D.F. Intersistemas editores. 2007; 201-208.
355. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumen and saline for resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350:2247–56.
356. Fischer MO, Guinot PG, Biais M, Mahjoub Y, Mallat J & Lorne E. A dynamic view of dynamic indices. *Minerva Anestesiologica* 2016; 82 (10):1115-1121.

357. Fischerova D. Urgent care in gynaecology: Resuscitation and management of sepsis and acute blood loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009 Oct;23(5):679-690
358. Fish J. A primer on the role of microRNAs in endothelial biology and vascular disease. *Semin Nephrol* 2012; 32(2):167-175.
359. Fitzgerald DE, Drumm JE. Non invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound a new method. *Br Med J* 1977;1450.
360. Forfar JC, Miller HC, Toft AD. Occult thyrotoxicosis: a correctable cause of "idiopathic" atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1979 Jul; 44 (1):9-12.
361. Fotografías libres de derechos de autor obtenidas de Pixabay, <https://pixabay.com/es/>.
362. Fourrier F. Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way? *Critical care medicine* 2012;40(9):2704–2708.
363. Frati-Munari AC. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch Cardiol Mex.* 2013;83:303–12.
364. Freeman BD, Machado FS, Tanowitz HB, Desruisseaux MS. Endothelin-1 and its role in the pathogenesis of infectious diseases. *Life sciences* 2014;24,118(2):110–119.
365. Fremeaux V, Fakhouri F, Loirat C. Hemolytic-uremic syndrome: what is the mechanism? *Rev Prat.* 2008; 58(19):2093-2096.
366. Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L, Blouin J, Brown AL Mutations in complement C3 predispose to development of atypical haemolytic uraemic syndrome *Blood.* 2008;112(13):4948-4952.
367. Freyermuth G, Luna M, Muñoz JA, Observatorio de mortalidad materna en México. *Indicadores 2013. Objetivos de desarrollo del Milenio 5: Avances en México.* 2015 primera edición.
368. Fries D, Innerhofer P, Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2009;22(2):267–74.
369. Frimigacci D, Morel O, Bricou A, Gayat E, Barranger E. Objective severity markers in women with severe postpartum haemorrhage: A 310-case series. *Gynecol. Obstet Fertil* 2013;41(12):687–91.
370. Frishman WH, Elkayam U, Aronow WS. Cardiovascular Drugs in Pregnancy. *Cardiol Clin* 2012; 30(3): 463–491
371. Froehler MT, Geocadin RG. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *J Neurol Sci* 2007;261:118–26.
372. Fröhlich, M.; Schneider, M.; Lefering, R.; Probst, C.; Paffrath, T.; Bouillon, B.; Wafaisade, A. *Epidemiology and Risk Factors of Multiple Organ Failure (MOF) After Multiple Trauma: An Analysis of 31154 Patients From the Trauma Registry of the German Trauma Society.* San Francisco, CA: American Association for the Surgery of Trauma; 2013.
373. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K, Minakawa M, Daitoku K, Suzuki Y. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91(3):728–732.
374. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 1998;339:1578-1584.
375. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA Et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace.* 2006 Sep; 8 (9):651-745.
376. Gagliardi G, Tiralongo GM, Lo Presti D, Pisanil, Farsetti D, et al. Screening for preeclampsia in the first trimester: the usefulness of maternal hemodynamics and bioimpedance in non obese patients. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;7: doi: 10.1002/uog.17379.
377. Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 81S-88S
378. Galindo García CG, Bernárdez Zapata FJ, Hernández Marín I, Ayala AR. Síndrome antifosfolípídico y reproducción humana. *Ginecol Obstet Mex* 2007; 75: 277-85.
379. Gallo JL, Padilla MC. Función Renal en el Embarazo. *Clin Invest Ginecol Obstet* 2000;27:56-61.
380. Gálvez CK, Cortes LLC. Tromboelastografía: nuevos conceptos en la fisiología de la hemostasia y su correlación con la coagulopatía asociada al trauma. *Rev colomb anestesiología.* 2012; 40 (3): 224-230.
381. Gangadharan VP, Chitrathara K, Sivaramakrishnan R, Satishkumar K, Nair MK. Pulmonary hypertension a rare presentation of choriocarcinoma. *Acta Oncol* 1993; 32:461-462.
382. Garabedian MJ, Hansen WF, Gianferrari EA, Lain KY, Fragneto RY, Campbell CL, Booth DC. Epoprostenol treatment for idiopathic pulmonary arterial hypertension in pregnancy. *J Perinatol.* 2010; 30:628–631.
383. Gaspers M, King C, Berg M, Meyer R, Typoo K. Enteral Nutrition Guidelines Reduce Parenteral Nutrition Utilization. *Crit Care Med.* 2016;12(44):189.

384. Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, Rossignol M, Mantz J, Nicolas-Robin A, et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1816–1825.
385. Gei AF, Pacheco LD, Vanhook JW, Hankins GD. The use of a continuous infusion of epinephrine for anaphylactic shock during labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 102:1332-1335.
386. Gei AF. Embolism during pregnancy: thrombus, air, and amniotic fluid. *Anesthesiol Clin North America*. 2003 Mar;21(1):165-82.
387. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 153-8.
388. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(654):66.
389. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88(1): 3-40.
390. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;116:4060-4069.
391. Geraghty MT, Perlman EF, Martin LS, et al. Cobalamin C defect associated with hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr*. 1992;120:934-937.
392. German Society for Gender M Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32(24):3147–3197.
393. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;3;121(1):38-47
394. Geuley, Benjamin A., McMillan, Thomas M., and Bellet, Samuel: Idiopathic Myocardial Degeneration Associated With Pregnancy and Especially the Puerperium. *Am. J. M. SC*. 194: 185, 1937.
395. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:158–164.
396. Ghourab S, Al-Nuaim L, Al-Meshari A, Mustafa MS, Abotalib Z, Al-Salman M. Abdominopelvic packing to control severe haemorrhage following caesarean hysterectomy. *J Obstet Gynecol* 1999;19(2):155-158.
397. Gifford RW, August PA, Chesley LC, et al. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1689–712.
398. Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, Huaranga AJ, Carlson RW. The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 873-878.
399. Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, et al. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6%hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014; 112:25-34.
400. Glynne P, Salama A, Chaudhry A, Swirsky D, Lightstone L. Quinine-induced immune thrombocytopenic purpura followed by hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:133-137.
401. Goicoechea JE. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(1):240-245.
402. Golland S, Elkayam U. Anticoagulation in Pregnancy. *Cardiol Clin* 2012, 30(3): 395–405
403. Golland S, Modi K, Bitar F, et al. Clinical profile and predictors of complications in peripartum cardiomyopathy. *J Card Fail* 2009;15:645–50.
404. Gómez C, Lozano S, Alberca S. Trombofilias y trombosis venosas profundas. *MAPFRE Med* 2002; 13: 53-62.
405. Gómez JR, Márquez, MF. Arritmias en el embarazo: ¿Cómo y cuándo tratar? *Arch. Cardiol. Méx*. 2007, 77(2); 24-31.
406. Gomez S, López G, García I, Hernández G, et al. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: De lo clínico a lo bioquímico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2014; 48 (4): 409-20.
407. Gómez TE, Rodríguez RM, Briones VCG, Chávez DR, Díaz de León PM, Briones GJC. Diálisis peritoneal temprana en pacientes con insuficiencia renal aguda por preeclampsia. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2004; 3: 81-85
408. Gong JM, Shen Y, He YX; Reference Intervals of Routine Coagulation Assays During the Pregnancy and Puerperium Period; *J Clin Lab Anal*. 2016 Nov;30(6):912-917. doi: 10.1002/jcla.21956. Epub 2016 Apr 7
409. González ML, Correa PR, Gamba AG. Hemodiálisis continúa en el tratamiento de la falla renal aguda. *Rev Invest Clin* 2000; 1: 31-38.
410. González P, Martínez GG, García O, Sandoval OI. Preeclampsia, eclampsia y HELLP. *Rev Mex Anes*.2015; 38:118-127
411. Goodrum LA. Pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2001;57:39–46.
412. Goodship TH, Kavanagh D. Pulling the Trigger in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: The Role of Pregnancy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(5):731-732.

413. Gosain A, Gemelli RL. A primer cytokines. *J Burn Care Rehabil.* 2005;26:7-12.
414. Gosman G, Baldisseri M, Stein K, Nelson T, Pedaline S, Waters J, et al. Introduction of an obstetric specific medical emergency team for obstetric crises: implementation and experience. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:367.
415. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ* 2016;353:1585-1693
416. Gous A, Lipman J, Scribante J, Tshukutsaane S, Hon H, Pinder M, et al. Fluid shifts have no influence on ciprofloxacin pharmacokinetics in intensive care patients with intra-abdominal sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;21:50-5.
417. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Vasavada BC, Saccchi TJ. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol.* 2003 Apr;88(2-3):129-133.
418. Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: A randomised controlled clinical trial. *Lancet [Internet].* 2013;381(9864):385-93. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61351-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61351-8)
419. Greenbaum J, Nirmalan M. Acid-base balance: Stewart's physicochemical approach. *Curr Anaesth Crit Care.*2005;16:133-5.
420. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *J Thromb Haemost.*2012;2:203-207
421. Greer, IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet.* 1999 Apr 10; 353(9160):1258-65.
422. Griggs C, Butler K, Damage Control and the Open Abdomen: Challenges for the Nonsurgical Intensivist *J Intensive Care Med* 2016;31(9):567-576.
423. Grooten J, Mol Ben W, Ris-Stalpers C, Al. E. Early nasogastric tube feeding in optimising treatment for hyperemesis gravidarum: The MOTHER randomized controlled trial. *BMC.* 2016;16(22).
424. Guía Clínica de la Federación Latino Americana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. FLASOG, Guía No. 1: 2013 9 – Penack O, Becker C. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious disease working party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). 2014;93(7):1083-1095
425. Guía de Sepsis en Obstetricia. Secretaría Distrital de Salud. Bogotá Colombia, 2014.
426. Guimaraes S, Moura D, Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 319-356.
427. Gunderson EP, Croen LA, Chiang V, Yoshida CK, Walton D, Go AS. Epidemiology of peripartum cardiomyopathy: incidence, predictors, and outcomes. *Obstet Gynecol.* 2011;118:583-591. doi: 10.1097/AOG.0b013e318229e6de.
428. Gurbuz HA, Durukan AB, Salman N, et al. Hydroxyethyl starch 6%, 130/ 0.4 vs. a balanced crystalloid solution in cardiopulmonary bypass priming: A randomized, prospective study. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:71.
429. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* 2001;51:275-281.
430. Haddad B, Desvaux D, Livingston JC, Barranger E, Paniel BJ, Sibai BM. Failure of serum beta2-microglobulin levels as an early marker of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(3):595-598.
431. Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S, Jæger S, Gedde-Dahl T, Holt J et al Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn Immunobiology. 2015;220(4):452-459.
432. Halmin M, Bostrom F, Brattstrom O, Lundahl J, Wikman A, Ostlund A, Edgren G. Effect of plasma-to-RBC ratios in trauma patients: a cohort study with time-dependent data*. *Crit Care Med.* 2013; 41(8):1905-1914. [PubMed: 23782963]
433. Hamu Y, Kanmura Y, Tsuneyoshi I, Yoshimura N, The effects of vasopressin on endotoxin-induced attenuation of contractile responses in human gastroepiploic arteries in vitro. *Anesth Analg*1999; 88: 542-548.
434. Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloremia and acidosis. *Br J Anaesth* 2008;101:141-150.
435. Hardy J-F, De Moerloose P, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* 2004;51(4):293-310.
436. Hartog CS, Natanson C, Sun J, Klein HG, Reinhart K. Concerns over use of hydroxyethyl starch solutions. *BMJ* 2014;349:g5981.
437. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, et al. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98: 2141-2147.
438. Hassan R, et al. Association between first-trimester vaginal bleeding and miscarriage. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 860.
439. Hassan S, Westwood JP, Ellis D, et al. The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: results from the UK TTP registry. *Br J Haematol.* 2015;171:830-835.
440. Häubi SC. Teoría ácido-básico de Stewart: Aplicaciones prácticas de una nueva teoría de la regulación del pH en los sistemas biológicos. México: Editorial Cigo-me S.A. de C.V.; 2004:35-67.

441. Hauth JC y Cunningham FG. Preeclampsia-eclampsia. In: Chesley. Hipertensión en el embarazo 2º ed., México 2001; 157- 86.
442. Hawkins R. New Biomarkers of Acute Kidney Injury and the Cardiorenal Syndrome. *Korean J Lab Med* 2011;31:72-80.
443. Hayashida K, Chen Y, Bartlett AH, Park PW. Syndecan-1 is an in vivo suppressor of Gram-positive toxic shock. *J Biol Chem.* 2008;283(29): 19895–903.
444. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 1717-1722.
445. Hazinski MF, Nolan JP, Billi JP, Böttiger BW, Bossaert L, de Caen AR, et al. Part 1 Executive summary: 2010 international Consensus on cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With treatment Recommendations. *Circulation* 2010, 122 (2) : 250 - 275.
446. Heart Failure Society of America. Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. Executive summary: HFSA 2006 *J Card Fail.* 2006;12(1):10-38.
447. Hegarty J, Middleton RJ, Krebs M, Hussain H, Cheung C, Ledson T, et al. Severe acute renal failure in adults: place of care, incidence and outcomes. *QJM* 2005. 98: 661-666.
448. Hehir MP, Moynihan AT, Morrison JJ. Relaxant effect of Levosimendan on human uterine contractility in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203(2):184.e7-12.
449. Heit JA. Trenches in the incidence of venous thrombosis during pregnancy or postpartum: a 30 year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
450. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1 Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157: 715-725.
451. Hellgren M, Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium I: Normal condition. *Gynecol Obstet Invest* 1981; 12:141-154.
452. Hemorragia masiva obstétrica: enfoque terapéutico actual E. Guaschy F. Gilsanz;; 2016 Elsevier, España.
453. Henrich M, Gruss M, Weigand M. Sepsis Induced Degradation of Endothelial Glycocalix. *The Scientific World Journal* 2010;10:917–923.
454. Hepner DL, Tsen LC. Severe thrombocytopenia, type 2B von Willebrand disease and pregnancy. *Anesthesiology.* 2004; 101(6): 1465-7.
455. Hernandez G, Bruhn A, Ince C. Microcirculation in Sepsis: New Perspectives *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11(2):161-169.
456. Herrera C (2006) Corticoides en el síndrome HELLP anteparto. *Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse* 1(1): 72-76.
457. Hess JR, Holcomb JB, Hoyt DB. Damage control resuscitation: the need for specific blood products to treat the coagulopathy of trauma. *Transfusion.* 2006;46(5):685–6.
458. Higgins JR, Walshe JJ, Conroy RM, et al. The relation between maternal work, ambulatory blood pressure, and pregnancy hypertension. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 389-393.
459. Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995;81(2):360–5.
460. Hilfiker D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, Forster O, Quint A, Landmesser U, Dörries C, Luchtefeld M, Poli V, Schneider MD, Balligand JL, Desjardins F, Ansari A, Struman I, Nguyen NQ, Zschemisch NH, Klein G, Heusch G, Schulz R, Hilfiker A, Drexler H. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007;128:589–600.
461. Hill CC, Pickinpaugh J. Cambios fisiológicos durante el embarazo. *Surg Clin North Am.* 2008 Apr;88(2):391-401
462. Hjertberg R, Belfrage P, Hagdevik K. Hemodynamic measurements with SwanGanz catheter in women with severe proteinuric gestational hypertension (pre-eclampsia). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70:193-198.
463. Hladunewich MA, Karumanchi A, Lafayette R. Pathophysiology of the Clinical Manifestations of Preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 543-549, 2007.
464. Hladunewich MA, Chronic Kidney Disease and Pregnancy, *Seminars in Nephrology*, 37(4): 2017 (337-346)
465. Holcomb JB, Wade CE, Brasel KJ, Vercruyse G, MacLeod J, Dutton RP, Hess JR, Duchesne JC, McSwain NE, et al. Trauma Outcomes G. Defining present blood component transfusion practices in trauma patients: papers from the Trauma Outcomes Group. *J Trauma.* 2011; 71(2 Suppl 3):S315–S317. [PubMed: 21814098]
466. Horowitz KM, Ingardia CJ, Borgida AF, Anemia in Pregnancy. *Clin Lab Med* 33 (2013) 281–291
467. Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(7):834-839.
468. Hossain N, Paidas MJ. Disseminated intravascular coagulation. *Semin. Perinatol.* 2013;37(4):257–66

469. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury is associated with hospital mortality in critical ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10:R73
470. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D, Kellum JA. et al . ADQI XII Investigators Group. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth.* 2014; 113(5):740-747.
471. Hotchkiss RS, Tinsley K, Swanson P, Karl I. Endothelial cell apoptosis in sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30(5):S225–S228.
472. Hotchkiss RS, Karl IE. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *Jama* 1992; 267: 1503-1510.
473. Huaman M. Nutrición Parenteral Total en Obstetricia. *Rev Peru Ginecol y Obstet.* 1987;31(2).
474. Huet O, Dupic L, Batteux F, Matar C, Conti M, Chereu C, Lemiale V, et al. Postresuscitation syndrome: Potential role of hydroxyl radical - induced endothelial cell damage. *Crit Care Med* 2011; 39 ; 1712-1720.
475. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy, *British Heart Journal*, 1992; 68(6): 540– 543.
476. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002, 346:549-556.
477. Ince C, Guerci P. Why and when the microcirculation becomes disassociated from the macrocirculation. *IntensiveCareMed.* 2016Oct;42(10):1645-6. doi: 10.1007/s00134-016-4494-1. Epub 2016 Sep 3.
478. Ince C, Mayeux P, Nguyen T, Gomez H, Kellum J, Ospina Tascon G, et al. The Endothelium in Sepsis. *Shock* 2016;45(3):259-270.
479. Ince C, Mik EG. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation. *J Appl Physiol* (1985). 2016 Jan 15;120(2):226-35. doi: 10.1152/jappphysiol.00298.2015. Epub 2015 Jun 11.
480. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Critical Care.* 2015;19:S8.
481. Irina A. Buhimschi, MDa, Catalin S. Buhimschi, MD. The Role of Proteomics in the Diagnosis of Chorioamnionitis and Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol.* 2010; 37(2):355-74
482. Isler C, Barrilleaux S, Magann E, Bass D, Martin J. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1332-9.
483. J. Cornette, T.P.E. Ruys, A. Rossi, D. Rizopoulos, J.J.M. Takkenberg, Y. Karamermer, P. Opi, A.E. Van den Bosch b, M.L. Geleijnse, J.J. Duvekot, E.A.P. Steegers, J.W. Roos-Hesselink. (2013). Hemodynamic adaptation to pregnancy in women with structural heart disease. *International Journal of Cardiology*, 168, 825-831.
484. Jackel D, Lai K. *Candida glabrata* Sepsis Associated With Chorioamnionitis in an In Vitro Fertilization Pregnancy: Case Report and Review. 2013; 56 (4) 555- 558
485. Jacobs I, Finn J, Jelinek G, Oxer H, Thompson P. Effect of adrenaline on survival in out of hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo controlled trial. *Resuscitation* 2011 ; (82) : 1138- 1143.
486. Jacobs R., Honore PM. Joannes-Boyand o. Boer W. De Regt J. De Waele E. Collin V. Spapen HD. Septic Acute Kidney Injury: The Culprits Is Inflammatory Apoptosis rather Ischemic Necrosis. *Blood Purif* 2011: 32: 262- 265.
487. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J.* 2012; 40:881–885.
488. James AH, Grotegut C, Ahmadzia H, Peterson-Layne C, Lockhart E. Management of Coagulopathy in Postpartum Hemorrhage; *Semin Thromb Hemost.* 2016 Oct;42(7):724-731. Epub 2016 Oct 3. Review del embarazo
489. James AH. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:216-9.
490. James AH. Von Willebrand Disease. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61(2): 136-45.
491. James JH, Luchette FA, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet.* 1999 Aug7; 354(9177): 505-8.
492. Jansen TJ, Van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: A systematic health technology assessment. *Crit Care Med.* 2009;37:2827-39.
493. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta* 2012; 33(4): 244-51.
494. Jeejeebhoy F, Morrison L. Maternal Cardiac Arrest: A Practical and Comprehensive Review. *Am J Emerg Med* 2013;4:1-7
495. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013 Jul 20;382(9888):260-72.
496. Jhanji S, Stirling S, Patel N, Hinds CJ, Pearse RM The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2009; 37: 1961-1966.

497. Jiménez D, Díaz G, Valle M, Martí D, Escobar C, Vidal R, et al. Prognostic value of syncope in the presentation of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41:385-388.
498. Jimenez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Marí D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009; 136:974-982.
499. Johansen ME, Johansson PI, Ostrowski SR, Bestle MH, Hein L, Jensen ALG, Soe Jensen P, Andersen MH, Steensen M, Mohr T, et al. Profound endothelial damage predicts impending organ failure and death in sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(1):16-25.
500. Johansson PI, Haase N, Perner A, Ostrowski SR. Association between sympathoadrenal activation, fibrinolysis and endothelial damage in septic patients: a prospective study. *J Crit Care*. 2014;29(3):327-33.
501. Johansson PI, Stensballe J. Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang*. 2009; 96:111-118.
502. John M. Eisenberg Procalcitonin-guided antibiotic therapy. Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2012
503. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 226-232.
504. Józsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SL, Richter H, Heinen S et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood*. 2008;111(3):1512-1514.
505. Julián A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden sernos útiles? *Emergencias*. 2012;24:343-5.
506. Jurcut R, Giusca S, La Gerche A, Vasile S, Ghingina C, Voigt JU. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:81-96.
507. Justine Chang, MD, David Streitman, MD. (2012). Physiologic Adaptations to Pregnancy. Elsevier Inc., 30, 781-789.
508. Kamilu M. Karaye a,c, Michael Y. Henein , Peripartum cardiomyopathy: A review article, *International Journal of Cardiology* 164 (2013) 33-38
509. Kanengisser-Pines B, Hazan Y, Pines G, Appelman Z. High cytomegalovirus IgG avidity is a reliable indicator of past infection in patients with positive IgM detected during the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 2009; 37:15.
510. Kao DP, Hsich E, Lindenfeld J. Characteristics, adverse events, and racial differences among delivering mothers with peripartum cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2013;1:409-416. doi: 10.1016/j.jchf.2013.04.011.
511. Kaplan LJ, Frangos S. Clinical review: Acid-base abnormalities in the intensive care unit part II. *Crit Care*. 2005;9:198-203.
512. Kara A, Akin S, Ince C. Monitoring microcirculation in critical illness. *Current Opinion in Critical Care* 2016;22(5):444-452.
513. Karchmer S,1 Espinosa R, 2 Sánchez A, 3 López MJ,4 Monzalbo D4, Miocardiopatía periparto: reporte de un caso, , *Ginecol Obstet Mex*. 2016 ago;84(8):542-549.
514. Karlsson O, Sporrang T, Hillarp A, Jeppsson A, Hellgren M. Prospective Longitudinal Study of Thromboelastography and Standard Hemostatic Laboratory Tests in Healthy Women During Normal Pregnancy. 2012;115(4):890-98.
515. Karpman D, Sartz L, Johnson S. Pathophysiology of typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:575-585.
516. Katz J, Shear T. D, Murphy G.S, Alspach D, Greenberg S.B, Szokot & Benson J. Cardiovascular Collapse in the Pregnant Patient, Rescue Transesophageal Echocardiography and Open Heart Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Feb;31(1):203-206
517. Katz V, Balderston K, DeFrest M. Perimortem cesarean delivery: were our assumptions correct? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1916-1920.
518. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome *Semin Nephrol*. 2013;33(6):508-530.
519. Keiser SD, Owens MY, Parrish MR, et al. HELLP syndrome with and without eclampsia. *Am J Perinatol* 2011;28:187-94
520. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Kidney Attack. *JAMA*. 2012 Jun 6; 307(21):2265-2266.
521. Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care*. 2005;9:500---7.
522. Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care* 2000; 4: 6-14.
523. Kellum JA. Disorders of acid-base balance. *Critical Care Medicine*. 2007;35:2630-6.
524. Kelly MP, Rustin GJ, Ivory C, Phillips P, Bagshawe KD. Respiratory failure due to choriocarcinoma: a study of 103 dyspneic patients. *Gynecol Oncol* 1990; 38:149-154.
525. Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, et. al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *British Journal of Haematology*, 2010; (149): 446-450

526. Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, Rhee KH, Sanders AB, Otto CW, Ewy GA. Postresuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction. Treatment with dobutamine. *Circulation* 1997; 95:2610-2613.
527. Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhoul M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11–13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Jul;40(1):28-34
528. Khong T. Expression of endothelin-1 in amniotic fluid embolism and possible pathophysiological mechanism. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:802-804.
529. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
530. Kiekebusch HG, Perucca PE. Trombofilias hereditarias. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003; 68 (5): 424-9.
531. Kiel D, Dodson E, Artal R, Al. E. Gestational Weight gain and pregnancy outcomes in obese women: how much is enough? *Obs Gynecol.* 2007;4(110):752–8.
532. Kiely DG, Condliffe R, Webster V, Mills GH, Wrench I, Gandhi SV, Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy. A retrospective, multicenter experience. *Chest.* 2013; 143:1330–1336.
533. Kiely DG, Condliffe R, Webster V, Mills GH, Wrench I, Gandhi SV, Selby K et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multi-professional approach. *BJOG.* 2010; 117:565–574.
534. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele JD, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med.* 2013;39(7):1190-1206.
535. Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S, Tengborn L, Hellgren M, APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Tromb Haemost* 1999;81:527-31.
536. Klijn E, Den Uil C, Bakker J, Ince C. The Heterogeneity of the Microcirculation in Critical Illness *Clin Chest Med.* 2008;29(4):643-654.
537. Kline JA, Wells PS. Methodology for a rapid protocol to rule out pulmonary embolism in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2003; 42:(2): 266-274
538. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9: 591-597.
539. Knight M. Incidence and risk factors for amniotic fluid embolism. *Obstetrics and gynecology* 2010; 115(5): 910 - 917.
540. Knotts RJ, Garan H. Cardiac arrhythmias in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2014 Aug;38(5):285-288
541. Kohler M, Kaufmann I, Briegel J, Jacob M, Goeschl J, Rahn W, et al. The endothelial glycocalyx degenerates with increasing sepsis severity. *Crit Care.* 2011;15:P22.
542. Kolářová H, Ambrůzová B, Sviháková Šindlerová L, Klinke A, Kubala L. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:694312.
543. Kolin A. Electromagnetic flowmeter, principle of method and its application to blood flow measurements. *Proc Soc Exper Med* 1936;35:53-6.
544. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ: Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999, 115(2):462-74.
545. Kontou P, Manika K, Chatzika K, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin and high-dose levofloxacin in severe lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42:262–267.
546. Kor DJ, Stubbs JR, Gajic O. Perioperative coagulation management fresh frozen plasma. *Best Prac Res Clin Anesthesiol.* 2010;24:51-64.
547. Kotsarini C, Griffiths PD, Wilkinson ID, Hoggard N. A systematic review of the literature on the effects of dexamethasone on the brain from in vivo human-based studies: implications for physiological brain imaging of patients with intracranial tumors. *Neurosurg* 2010;67: 1799-815.
548. Kottke K. Platelet Disorders. In: Hsi ED, ed. *Hematopathology.* 2nd Edition. Philadelphia, PA: Elsevier;2012:p. 55-98.
549. Kottke K, Diagnostic approach to microangiopathic hemolytic disorders. *Int J Lab Hem.* 2017;39 (Suppl.1): 69–75.
550. Kourouklaris A, Ioannou K, Athanasiou I, Panagidou A, Demetriou K, Zavros M Postpartum thrombotic microangiopathy revealed as atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab: a case report. *J Med Case Rep.* 2014;14;8:307
551. Kramer HMC, Schutte JM, Zwart JJ, Schuitemaker NW, Steegers EA, Van Roosmalen J. Maternal mortality and severe morbidity from sepsis in the Netherlands. *Acta Obstet Gynecol.* 2009;88:647-53.
552. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1 – an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 1113-1119.
553. Kuiper JW, Tibboel D, Ince C. The vulnerable microcirculation in the critically ill pediatric patient. *Crit Care.* 2016 Oct 30;20(1):352.

554. Kulkarni S, Jayachandran M, Davies A, Mamoun W, Al-Akraa M. Non-dilated obstructed pelvicalyceal system. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 992-994.
555. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis*. 2011;52:975-81.
556. Kumar A, Parrillo J.E. Shock: Classification, pathophysiology and approach to management. En Parrillo JE, Dellinger RP. *Critical Care. Principles of diagnosis and management in the adult*. 2001; 371-420.
557. Kurihara Y, Kurihara H, Oda H, Maemura K, Nagai R, Ishikawa T, Yazaki Y. Aortic arch malformations and ventricular septal defect in mice deficient in endothelin-1. *J Clin Invest*. 1995; 96:293-300.
558. Kurtz I, Kraut J, Ornekian V, Nguyen MK. Acid-base analysis: A critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294:F1009-31.
559. Kusano E, Tian S, Umino T, Tetsuka T, Ando Y, et al. (Arginine vasopressin inhibits interleukin-1 beta stimulated nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate production via the V1 receptor in the cultured rat vascular smooth cells. *J Hypertens* 1997; 15: 627-632.
560. Kwona JY, Leea Y, Shina JC, Leeb JW, Rhaa JG and Kim SP. Supportive management of pregnancy-associated aplastic anemia. *Int J Gynecol*
561. Lameire N, Bagga A, Cruz D, Maeseneer J, Endre Z, Kellum J, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*. 2013 Jul 13;382(9887):170-179.
562. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365:417-430.
563. Lameire NH. The pathophysiology of acute renal failure. *Crit Care Clin* 2005; 21:197-210
564. Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG* 2011; 118:1155.
565. Lane CR, Trow TK. Pregnancy and Pulmonary Hypertension *Clin Chest Med* 2011; 32: 165-174.
566. Langi T, von Depka M. Possibilities and limitations of thromboelastometry / thromboelastography. *Hämostaseologie* 2006; 26 (Suppl 1): S21-9.
567. Lapinsky SE, Kruczynski K, Seaward GR, Farine D, Grossman RF. Critical care management of the obstetric patient. *Can J Anaesth*. 1997;44:325-9.
568. Lapinsky SE. Obstetric infections. *Crit Care Clin*. 2013 Jul;29(3):509-520
569. Lassen J, Jensen AK, Bager P, et al. Parvovirus B19 infection in the first trimester of pregnancy and risk of fetal loss: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2012; 176:803.
570. Laudi S, Donaubaue B, Busch T, Kerner T, Bercker S, Bail H, Feldheiser A, Haas N, Kaisers U. Low incidence of multiple organ failure after major trauma. *Injury*. 2007; 38(9):1052-1058. [PubMed: 17572416]
571. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, et al. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1285.
572. Leah Johnson-Coyle, RN, MN, Louise Jensen, RN, PhD, And Alan Sobey, *Peripartum Cardiomyopathy: Review And Practice Guidelines, American Journal Of Critical Care*, March 2012, Volume 21, No. 2
573. Lee J, de Louw E, Niemi M, Nelson R, Mark RG, Celi LA, Mukamal KJ, Danziger J. Association between fluid balance and survival in critically ill patients. *J Intern Med* 2014; 277(4): 468-477.
574. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleusser E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:271-276.
575. Lepak A1, Andes D. Fungal Sepsis: Optimizing antifungal therapy in the critical care setting. *Critical Care Clinics*. 2011; 27(1) 123-147 *
576. Leroy O., Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Regnier B, Lortholary O; AmarCand Study Group. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. 2009;37(5):1612-8.
577. Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ, et al. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1428.
578. Lesesve J-F, Speyer E, Perol J-P. Fragmented red cells reference range for the Sysmex XN series of automated blood cell counters. *Int J Lab Hematol*. 2015;37:583-587.
579. Leung NY, Lau AC, Chan KK, Yan WW. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients admitted to the Intensive Care Unit: a 10-year retrospective review. *Hong Kong Med J*. 2010;16:18-25.
580. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation. *Hamostaseologie* 2010;30(1):10-2, 14-6.
581. Levinson G, Shnider SM. Vasopressors in Obstetrics. *Clin Anesth*. 1974; 10:77-109.
582. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, et al. (1997) Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 23: 282-287.

583. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1725-30.
584. Li L, Ly M, Linhardt RJ. Proteoglycan sequence. *Mol Biosyst*. 2012;8:1613-25.
585. Liborio AB, da Silva Alexandre C, Noritomi DT, Andrade L, Seguro AC. Impact of chloride balance in acidosis control: The Stewart approach in hemodialysis critically ill patients. *J Crit Care*. 2006;21:333-8.
586. Lindheimer MD, Barron WM, Andrews WW, Gilstrap LC, Katz AI, Davison JM et al. Enfermedades renales y de las vías urinarias. En: Gleicher N, Buttino L, Elkayam U, Evans MI, Galbraith R, Galls, Sibai BM, editores. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. Argentina: Panamericana, 2000:1225-1282.
587. Lindqvist P. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999;94
588. Lipinska M. Sepsis and septic shock-is a microcirculation a main player?. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2016;48(4):261-265
589. Lipman S, Cohen S, Einav S, Jeejeebhoy F, Ahyre J, Morrison L y col. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Management of Cardiac Arrest in Pregnancy. *Anesthesia & Analgesia* 2014;118(5):1003-1016.
590. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002;99:333-341.
591. Loiacono LA, Shapiro DS. Detection of hypoxia at the cellular level. *Crit Care Clin*. 2010;26:409-421.
592. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;8; (6) :60
593. Loirat P, Rohan J, Baillet A, Beaufils F, David R, Chapman A: Increased glomerular filtration rate in patients with major burns and its effect on the pharmacokinetics of tobramycin. *N Engl J Med* 299(17):915-9.
594. López MM. Díaz de León PM. Rubio LG. La unidad de cuidados intensivos en ginecología y obstetricia. *Rev. Medicina* 1975. LV-LVI, 1200-1201. 318: 321. 327-335.
595. Lotta A, Garagiola I, Palla R, Cairo A, Peyvandi F. ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hum Mutat*. 2010;31(1):11-19.
596. Lubbe WF. Hypertension in pregnancy; whom and how to treat. *Clin Perinatol* 1987;18:845-73.
597. Lucas DN, Robinson PN, Nel MR. Sepsis in obstetrics and the role of the anaesthetist. *Int J Obstet Anesth*. 2012 Jan;21(1):56-67
598. Lupu F, Keshari RS, Lambris JD, Mark Coggeshall K. Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis. *Thromb Res* 2014;133 S1:S28-S31
599. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard O, et al. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 935.
600. Maberry MC, Mason RA, Cunningham FG, et al. Pregnancy complicated by hereditary spherocytosis. *Obstet Gynecol* 1992;79:735.
601. Mabie WC, Pernoll ML, Biswas MK. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 197-205.
602. Mabie WC, Sibai BM. Treatment in an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:1-4.
603. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, Barchuk W: Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS Trial. *Clin Infect Dis* 2004,15(2):284-8.
604. Maccariello E, Soares M, Valente C, Nogueira L, Valenca RV, Machado JE, et al. RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2007;33:597-605.
605. Ma L, Liu W, Huang Y. Perioperative management for parturients with pulmonary hypertension: experience with 30 consecutive cases. *Front Med*. 2012; 6:307-310.
606. Maccato M. Respiratory insufficiency due to pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1991;18:289-99.
607. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2006; 27:2879-88.
608. Maciel AT, Park M. Differences in acid-base behavior between intensive care unit survivors and nonsurvivors using both a physicochemical and a standard base excess approach: A prospective, observational study. *J Crit Care*. 2009;24:477-83.
609. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, Armstrong IR, Grant IS Adrenaline in treatment of septic shock: Effects on haemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med* 1991;17: 36-39.
610. MacLennan K, Croft R. Obstetric haemorrhage. *Anaesth and Intensive Care Med* 2013; 14(8): 337-41.
611. Magee LA, CHIPSS Study Group et al, von Dadelszen P et al. Control of hypertension in pregnancy study randomised controlled trial-are the results dependent on the choice of labetalol or methyldopa? *BJOG*, 2015 1135-1141.
612. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fort-nightly review: Management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318: 1332-1336.
613. Maharaj D. Puerperal pyrexia: a review. Part I. *Obstet Gynecol Surv*. 2007; 62:393-9.

614. Mahmoudi L, Mohammadpour AH, Ahmadi A, et al. Influence of sepsis on higher daily dose of amikacin pharmacokinetics in critically ill patients. *Eur Rev Med PharmacolSci* 2013; 17:285–291.
615. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmuller R, Adler Y, Tomkowski WZ, Thiene G, Yacoub MH; Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;587-610.
616. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49(2): 281-8.
617. Makikallio K, et al. Association of severe placental insufficiency and systemic venous pressure rise in the fetus with increased neonatal troponin T levels. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:726-31.
618. Maldonado YA, Nizet V, Klein JO, et al. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2011. p.2.
619. Malekan R, Saunders PC, Yu CJ, Brown KA, Gass AL, Spielvogel D, Lansman SL. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg*. 2012; 94 (1):104–108.
620. Mallampalli A, Powner DJ, Gardner MO. Cardiopulmonary resuscitation and somatic support of the pregnant patient. *Crit Care Clin* 2004;20:747–61.
621. Malvino E. Coagulopatías hemorrágicas adquiridas durante el embarazo y el puerperio. *Obstetricia Critica*, Tomo V. Buenos Aires. 2013. 29-35.
622. Manfredi M, Beltramello A, Bongiovanni LG, Polo A, Pistoia L, Rizzuto N: Eclamptic encephalopathy: Imaging and pathogenetic considerations. *Acta Neurol Scand* 96: 277–282, 1997
623. Manzo PE, Juárez DGN, Aristondo MG, Díaz de León PM. Diagnóstico de insuficiencia renal aguda en pacientes con rabiomielosis secundaria a oclusión arterial infra-renal revascularizados. *Cir y Cir*. 1989. 56: 119-126
624. Marc A. Rodger, Robert M. Silver M.; *Coagulation Disorders in Pregnancy*; Elsevier en julio 28, 2017.
625. Marik P, Plante L. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359:2025- 2033.
626. Marjorie Reiley Maguire, Daniel C. Maguire. *Abortion: A Guide to Making Ethical Choices*. Washington, DC: Catholics For a Free Choice, 1983.
627. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995; 23(10):1638–1652. [PubMed: 7587228]
628. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103: 18261831.
629. Martin C, Viviand X, Leone M, Thirion X (2000) Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 28: 2758-2765.
630. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*.2003; 348(16):1546-54.
631. Martin K, Angele KM, Schneider CP, Irshad H, Chaudry HI. Bench-to-bedside review: Latest results in hemorrhagic shock. *Critical Care* 2008; 12: 218 (doi:10.1186/cc6919).
632. Martin L, Koczera P, Zechendorf E, Schuerholz T. The Endothelial Glycocalyx: New Diagnostic and Therapeutic Approaches in Sepsis. *BioMed Research International*. *Biomed Res Int* 2016;2016:3758278.
633. Martín RJ, Dominguez BA, Vázquez FA. Sepsis. *Med Inte Méx*. 2014;30:159-175
634. Martín H, López JB, Pérez JL, Molina R, Cárdenas A, Lesmes A y col. Manejo del síndrome posparada cardiaca. *Med Intensiva* 2010;34(2):107-126.
635. Martinez FF, Cervi L, Knubel CP, Panzetta-Dutari GM and Motran CC. The Role of Pregnancy-Specific Glycoprotein 1a (PSG1a) in Regulating the Innate and Adaptive Immune Response. *American Journal of Reproductive Immunology* 2013;69:383-394.
636. Martinez FF, Knubel CP, Sanchez MC, Cervi L, Motrán CC. Pregnancy-specific glycoprotein 1a activates dendritic cells to provide signals for Th17-, Th2-, and Treg-cell polarization. *Eur J Immunol* 2012;42(6):1573-1584.
637. Martínez MV, Rutherford JD. Pulmonary hypertension in pregnancy. *Cardiol Rev*. 2013; 21: 167–173.
638. Martínez-Barricarte R, Heurich M, López-Perrote A, Tortajada A, Pinto S, López-Trascasa M et al The molecular and structural bases for the association of complementC3 mutations with atypical hemolytic uremic syndrome *Mol Immunol*. 2015;66(2):263-273.
639. Martini WZ, Pusateri AE, Uscilowicz JM, Delgado AV, Holcomb JB. Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine. *J Trauma* 2005; 58: 1002e9.

640. Mata JF. Encefalopatía anoxo-isquémica posterior al paro cardiorrespiratorio. *Med Int Mex* 2013;29:388-398.
641. Maternal Collapse in Pregnancy and the Puerperium. RCOG Greentop 56 2011. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG56.pdf>
642. Matzdorff AC, Arnold G, Salama A, Ostermann H, Eberle S, Hummler S. Advances in ITP--therapy and quality of life--a patient survey. *PLoS One*. 2011; 6(11): e27350.
643. Mazuski JE. Antimicrobial treatment for intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 2933-2945
644. Mc Auliffe JJ, Lind LJ, Leith DE. Hipoproteinémica alkalosis. *Am J Med* 1986; 81: 86-90.
645. McCrae KR, Cines DB Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Semin Hematol*. 1997;34(2):148.
646. McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood*. 1992; 80(11): 2697-714.
647. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010: 397-402.
648. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol* 2013;182:13-29.
649. McDonnell N, Chan B, Frengley R. Rapid reversal of critical haemodynamic compromise with nitric oxide in a parturient with amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth* 2007; 16:269-273.
650. McGoon MD, Kane GC. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84:191-207.
651. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation*. 2009; 119:2250-2294.
652. McLaughlin VV, Palevsky HI. Prostanoid therapy in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2013; 34:825-840.
653. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epo-prostenol therapy. *Circulation*. 2002;106: 1477-1482.
654. McLintic AJ, Pringle SD, Lilley S, et al. Electrocardiographic changes during caesarean section under regional anesthesia. *Anesth Analg*. 1992;74:51-56. 3. Mathew JP, Fleish
655. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apher* 2001;16:202.
656. McNamara H, Barclay P & Sharma V. Accuracy and precision of the ultrasound cardiac output monitor (USCOM 1A) in pregnancy: comparison with three-dimensional transthoracic echocardiography. *British Journal of Anaesthesia* 2014; 113 (4): 669-676.
657. McNulty JH. Arrhythmias in Pregnancy. *Cardiol Clin* 2012;30(3): 425-434
658. Medwin H. Counting bubbles acoustically: a review *Ultrasonics*. 1977;15:7-13.
659. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, et al. Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* 2011; 37:241-248.
660. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11 (2):R31.
661. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmel-farb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004; 66: 1613-1621.
662. Mejía Arregui MH. Anemias hemolíticas autoinmunes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43 (Supl 1): 25-28.
663. Melchiorre K, Thilaganathan B, Maternal cardiac function in preeclampsia *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011 Dec;23(6):440-447
664. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864-74.
665. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol*. 1946; 52:191-205.
666. Meneses J et al. Medición hemodinámica en preeclampsia grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2008;22(1):10-14
667. Meneses J, Díaz de León M, Moreno AA, González JI, Amezola MA, et al. Medición de valores hemodinámicos en el embarazo normoevolutivo y puerperio inmediato por bioimpedancia torácica. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. 2007;21(3):149-153.
668. Meneses J, Moreno AA, González JI, Díaz de León MA, Rodríguez M, et al. Medición hemodinámica en preeclampsia severa. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. 2008;27(1) 10-14.

669. Meneses CJ, Briones VCG, Moreno SA, Amezola CM, Anaya TT, Mujica HM, Díaz de León PM, Briones GJC. β 2 microglobulina como marcador de IRA en pacientes obstétricas. *Rev. Asoc. Méx. Med. Crit. Ter. Int.* 2007; XXI.2: 63-66.
670. Mercier FJ, Van de Velde M. Major obstetric hemorrhage. *Anesthesiol Clin* 2008; 26(1): 53-66.
671. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, Smith WC, et al. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM* 2002. 95: 579-583.
672. Meybohm P, Van Aken H, De Gasperi A, et al. Re-evaluating currently available data and suggestions for planning randomised controlled studies regarding the use of hydroxyethyl starch in critically ill patients - a multidisciplinary statement. *Crit Care* 2013;17:R166.
673. Mhyre M, Healy D. "The unanticipated difficult intubation in obstetrics," *Anesthesia and Analgesia* 2011;112:648-652.
674. Michael E. Hall, a Eric M. George, b and Joey P. Granger. (2011). The Heart During Pregnancy. *Rev Esp Cardiol*, 64, 1045-1050.
675. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121:2000-8.
676. Michelle M. Isley and Vern I. Katz. (2013). Postpartum. *Postpartum Care and Long-Term Health Considerations*, capítulo 23, 498-516.
677. Mighty HE. Acute respiratory failure in pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2010; 53(2): 360 -368.
678. Mikkelsen ME., y col. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670-1677.
679. Minei JP, Cuschieri J, Sperry J, Moore EE, West MA, Harbrecht BG, O'Keefe GE, Cohen MJ, Moldawer LL, Tompkins RG, et al. The changing pattern and implications of multiple organ failure after blunt injury with hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2012; 40(4):1129-1135. [PubMed: 22020243]
680. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli Let al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-871.
681. Miranda M, Balarini M, Caixeta D, Bouskela E. Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2016;311(1).
682. Miskin A, Kumar A, Gokhale L. Reducing sepsis in obstetrics – developing an obstetric sepsis care bundle! *Int J Gynaecol Obstet* 2012. oct;119(3): 835-836
683. Mittermayr M, Margreiter J, Velik-Salchner C, Klinger A, Streifw, Fries D, et al. Effects of protamine and heparin can be detected and easily differentiated by modified thrombelastography (Rotem): an in vitro study. *Br J Anaesth* 2005; 95: 310-6. 17.
684. Miyata T, Jadoul M, Kurokawa K, Ypersele de Strihou ChV. Beta-2 microglobulin in renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998;9(9):1723-1735.
685. Moake J. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002;347:589-600.
686. Moen MD1, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs*. 2009;69(3):361-92
687. Mohlin FC, Nilsson SC, Levar TK, Golubovic E, Rusai K, Müller-Sacherer T. et al. Functional characterization of two novel non-synonymous alterations in CD46 and a Q950H change in factor H found in atypical hemolytic-uremic syndrome patients. *Mol Immunol*. 2015; 65(2):367-376.
688. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:925---42.
689. Molitoris BA, Sandoval R, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction in ischemic acute renal failure. *Crit Care Med* 2002; 5: S235-S240.
690. Molitoris V, Okusa M, Himmelfarb J. Technology Insight: biomarker development in acute kidney injury what can we anticipate? *Nature* 2008;4:154-165
691. Mongardon N, Bouglé A, Geri G, Daviaud F, Morichau-Beauchant T, Tissier R, Dumas F, Cariou A. Pathophysiology and management of post-cardiac arrest syndrome. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2013;11:734-735.
692. Mongardon N, Dumas F, Ricome S, Grimaldi D, Hissem T, Pene F, Cariou A. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann Intensive Care* 2011; 1(1); 45-56
693. Montero, T, Hurtado de, AJ, Cabrera LP. Daño múltiple de órganos: morfología de la respuesta Inflamatoria sistémica *Rev Cubana Med Milit* 2001. 30 (Supl.): 77-88
694. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008; 47:554.
695. Montufar-Rueda C, Gei A. Cardiac arrest during pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 2014;57(4):871-881

696. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma*. 1996; 40(4):501–510. [PubMed: 8614027] 30. Baue AE. MOF, MODS, and SIRS: what is in a name or an acronym? *Shock*. 2006; 26(5):438–449. [PubMed: 17047513]
697. Moore J. Amniotic fluid embolism. *Crit Care Med*. 2005; 33(Sup 10):S279–S285.
698. Mor G and Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010; 63(6): 425–433.
699. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1221:80–87.
700. Moran JL, O’Fathartaigh MS, Peisach AR, Chapman MJ, Leppard P. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: A dose-profile analysis. *Crit Care Med* 1993;21: 70–77.
701. Morgan J, Roberts S. Maternal Sepsis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 40 (2013) 69–87
702. Morgan M. Amniotic fluid embolism. *Anesthesia* 1979;34: 20–32
703. Morgan TJ. The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: Part III—effects of fluid administration. *Crit Care*. 2005;9:204–11.
704. Morley P. Drugs during Cardiopulmonary Resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 2011;17: 214–218.
705. Morrison J, Deakin C, Morley P. “Part 8: advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations,” *Circulation* 2010;122:345–421.
706. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115:949–52.
707. Moschcowitz E. Hyalin thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc*. 1924;24:21–24.
708. Mueller-Mang C, Mang T, Pirker A, Klein K, Prchla C, Prayer D. Posterior reversible encephalopathy syndrome: do predisposing risk factors make a difference in MRI appearance? *Neuroradiol* 2009;51:373–83.
709. Mullner M, Sterz F, Binder M, Hellwagner K, Meron G, Herkner H, Laggner AN. Arterial blood pressure after human cardiac arrest and neurological recovery. *Stroke* 1996, 27:59–62.
710. Munn MB, Groome LJ, Attebury JL, Baker SL, Hoff C. Pneumonia as a complication of pregnancy. *J Matern Fetal Med*. 1999;8:151–4.
711. Munshi R, Hsu C, Himmelfarb J. Advances in understanding ischemic acute kidney injury. *BMC Medicine* 2011;9:11–16.
712. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901–1911.
713. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013;369:2462–2463.
714. Nagafuchi H, Suzuki N, Kaneko A, et al.: Prolactin locally produced by synovium infiltrating T lymphocytes induces excessive synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999, 26:1890–1900.
715. Nair P, Davies AR, Beca J, Bellomo R, Ellwood D, Forrest P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS in pregnant and postpartum women during the 2009 H1N1 pandemic. *Intensive Care Med*. 2011; 37:648–654.
716. Nares Torices MA y cols. Manejo de sepsis y choque séptico en el embarazo. *Perinatol Reprod Hum*. 2013;27(4):248–261.
717. Nares M, Hernández JA, Estrada A, Lomelí JM, Mendoza SA, Flores MI, et al. Manejo de sepsis y choque séptico en el embarazo. *Perinatol Reprod Hum* 2013; 27 (4): 248–261
718. Nast-Kolb D, Aufmkolk M, Rucholtz S, Obertacke U, Waydhas C. Multiple organ failure still a major cause of morbidity but not mortality in blunt multiple trauma. *J Trauma*. 2001; 51(5):835–841. [PubMed: 11706328]
719. Durham RM, Moran JJ, Mazuski JE, Shapiro MJ, Baue AE, Flint LM. Multiple organ failure in trauma patients. *J Trauma*. 2003; 55(4):608–616. [PubMed: 14566110]
720. Natelson EA, White D. Recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura in early pregnancy: effect of uterine evacuation *Obstet Gynecol*. 1985; 66(3):54S.
721. Naumann DN, Mellis C, Husheer S, Hopkins P, Bishop J, Midwinter MJ, et al. Real-time point of care microcirculatory assessment of shock: design, rationale and application of the point of care microcirculation. *Critical Care*. *BioMed Central*; 2016 Dec 30;20(1):310.
722. Navarro JR, Díaz JL. Síndrome posparo cardiaco. *Rev Colomb Anestesiol*. En prensa 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2014.01.001>
723. Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med* 1988, 16:942–946.
724. Nester C, Thomas C. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:617–625
725. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol* 2015; 42:77.

725. Nevriere R, Chagnon JL, Teboul JL, Vallet B, Wattel F. Small intestine intramucosal PCO₂ and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Crit Care Med* 2002;30:379-384.
726. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:2587-2598.
727. Newman L, Kamb M, Hawkes S, et al. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. *PLoS Med* 2013; 10:e1001396.
728. Nichols D, Nielsen ND. Oxygen delivery and consumption: a macrocirculatory perspective. *Crit Care Clin*. 2010;26:239-253.
729. Nicolau DP (2003) Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamics profiling. *J Infect Chemother* 9:292-296
730. Nielsen VG, Levy JH. Fibrinogen and bleeding: old molecule--new ideas. *Anesth. Analg.* 2007;105(4):902-3.
731. Nilsson SC1, Sim RB, Lea SM, Fremeaux-Bacchi V, Blom AM. Complement factor I in health and disease. *Mol Immunol.* 2011;48(14):1611-1620.
732. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008, 79:350-379
733. norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharm Sin* 23: 654-658.
734. Ntusi NB, Mayosi BM. Aetiology and risk factors of peripartum Cardiomyopathy: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2009;131(2):168-179.
735. Ñañez D, Tróchez A, Vargas W. *Reanimando a la microcirculación en anestesia: Impacto, utilidades y controversias.* *Revista Colombiana de Anestesiología.* 2016;44(2):140-5.
736. O'Connell JB, Costanzo Nordin MR, Subramanian et al; Peripartum Cardiomyopathy; Clinical, hemodynamic, histological and prognostic characteristics. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:52-56.
737. O'Connor C, Moriarty J, Walsh J, et al. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost.* 2005 Feb;3(2):268-71
738. O'Shea A, Eappen S. Amniotic fluid embolism. *Int Anesthesiol Clin* 2007;45:17-28.
739. O'Brien X, Biron B, Reichner J. Consequences of extracellular trap formation in sepsis. *Curr Opin Hematol* 2016;4
740. Ochagavía A, Baigorri F, Mesquida J, Ayuela J.M, Ferrándiz A, et.al. Monitorización hemodinámica en el paciente crítico. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Cardiológicos y RCP de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. *Med Intensiva.* 2014;38(3): 154-169
741. Oh JK, Hatle LK, Seward JB, Danielson GK, Schaff HV, Reeder GS et al. Diagnostic role of Doppler Echocardiography in constrictive pericarditis. *J. Am Coll Cardiol* 1994; 23: 154-162.
742. Okeke TC, Ezenyeaku CCT1, Ikeako LC1, Peripartum Cardiomyopathy, Departments of Obstetrics and Gynecology, University of Nigeria Teaching Hospital, Enugu, 1Anambra State University Teaching Hospital, Awka, Nigeri, *Annals of Medical and Health Sciences Research | Jul-Sep 2013 | Vol 3 | Issue 3 |*
743. Opal S, Van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med* 2015;277(3):277-293.
744. Ordoñez C, Pino L, Badeil M, Loaiza J, Ramirez O, Rosso F, García A, et al, The 1-2-3 approach to abdominal packing *World J Surg* 2012;36(12): 2761-2766.
745. Ortrosky Zeichner Luis, H Rex Jhon, Update on fungal infections: Pregnant women, neonates, and the immunocompromised.
746. Osama Salha, James J Walker. Modern management of eclampsia. *Postgrad Med J* 1999;75:78-82
747. Overgaard CB, Dzavik V Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118: 1047- 1056.
748. Overview. In: Williams Hematology. 7th Edition Consultado en: <http://www.accessmedicine.com.ezproxy.hsclib.sunysb.edu/content.aspx?aID=2133197>
749. Ozkan H, Cetinkaya M, Köksal N, Ali R, Güneş AM, Baytan B, Ozkalemkaş F, Ozkocaman V, Özçelik T, Günay U, Tunali A, Kimya Y, Cengiz C. Neonatal outcomes of pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Perinatol.* 2010; 30(1): 38-44.
750. Pabinger I. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:949-54
751. Pacheco LD; Saade GR, Hankins GDV. Severe sepsis during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2014 Dec;57(4):827-834
752. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. *N Engl J Med.* 2008 Jul 3;359(1):7-20.

753. Palmer CM, Norris MC, Giudici MC, et al. Incidence of electrocardiographic changes during caesarean delivery under regional anesthesia. *Anesth Analg*. 1990;70:36-43.
754. Paramythiotou E, Frantzeska Frantzeskaki, Aikaterini Flevari, Apostolos Armaganidis and George Dimopoulos. Invasive Fungal Infections in the ICU: How to Approach, How to Treat. *Molecules* 2014, 19, 1085-1119
755. Parikh C, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:159-165.
756. Parillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP: Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Int Med* 1990,113(3):227-42.
757. Paruk F. Infection in obstetric critical care. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2008;22:865-83.
758. Paruk F. Infections in obstetrical critical care. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22:865-83.
759. Paulev PE, Zubieta-Calleja GR. Essentials in the diagnosis of acid-base disorders and their high altitude application. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56:155-70.
760. Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? *Biomarkers*. 2011;16 Suppl 1:S11-21.
761. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al.: Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000, 283:1183-1188
762. Peled Y, Melamed N, Hirsch L, Pardo J, Wiznitzer A, Yogev Y. The impact of total parenteral nutrition support on pregnancy outcome in women with hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(11):1146-50.
763. Penny JA, Anthony J, Shennan AH, De Swiet M, Singer M. A comparison of hemodynamic data derived by pulmonary artery flotation catheter and the esophageal Doppler monitor in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:658-661.
764. Perales, Santos A, Et.al. (2016). Maternal Cardiac Adaptations to a Physical Exercise Program during Pregnancy. *American College of Sports Medicine*. 896-906.
765. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD000567.
766. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-134.
767. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-134.
768. Peters K, Unger R, Brunner J, Kirkpatrick C. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res*. 2003;60:49-57.
769. Peyvandi F, Palla R, Lotta LA, Mackie I, Scully MA, Machin SJ. ADAMTS-13 assays in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2010;8:631-640.
770. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hoving JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2016;374(6):511-522.
771. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Herwig-Ulf Meier-Kriesche d, Shun-Ping Quan, Horn D. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008.
772. Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1) induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:276-285
773. Piccoli GB, Attini R, Vigotti FN et al. Is renal hyperfiltration protective in chronic kidney disease-stage 1 pregnancies? A step forward unravelling mystery of the effect of stage 1 chronic kidney disease on pregnancy outcomes. *Nephrology* 2015 20(3):201-208.
774. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Hypertension in CKD Pregnancy: a Question of Cause and Effect (Cause or Effect? This Is the Question), *Curr Hypertens Rep* 2016; 18(35)
775. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Pregnancy in CKD: Questions and answers in a changing panorama, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology xxx*, 2015: 1-18
776. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):2011-22. A large prospective cohort study, on over 500 singleton pregnancies, highlighting the risks of adverse pregnancy outcomes, in particular in those early CKD stages often considered as of lesser relevance with respect to pregnancy outcomes
777. Piccoli GB, Conijin A, Attini R, et al. Pregnancy in chronic kidney disease: need for a common language. *J Nephrol* 24:282-299

778. Piccoli GB, Daidola G, Attini R, et al. Kidney biopsy in pregnancy: evidence for counselling? A systematic narrative review. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2013; 120 :412-427.
779. Piccoli GB, Fassio F, Attini R et al. (2012) Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(3).iii111-iii118
780. Pieper PG, Lameijer H, Hoendermis ES. Pregnancy and pulmonary hypertension. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014; 28:579-591.
781. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*. 2010;14:R15.
782. Pillay N. Maternal mortality and morbidity: a human rights imperative. *The Lancet* 2013; 381(6): 1159-60.
783. Pinder M, Bellomo R, Lipman J (2002) Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 30:134-144
784. Pinninti SG, Kimberlin DW. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *Am J Perinatol* 2013; 30:113.
785. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, et al: Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008, 359:473-481.
786. Pistolesi M, Miniati M. Imaging techniques in treatment algorithms of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2002; 19: 28s-39s.
787. Pittman RN. Oxygen Transport in the Microcirculation and Its Regulation. *Microcirculation*. 2013. p. 117-37.
788. Pérez AA, Briones JC, Rojas ML. Uso de tromboelastografía y tromboelastometría para la transfusión racional y oportuna de hemoderivados en hemorragia obstétrica. *Ginecol Obstet Mex* 2015;83:569-577.
789. Plotkin, SA, Reef, SE, Cooper, LZ, Alford, CA. Rubella. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Remington, JS, Klein, JO, Wilson, CB, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2011. p.861.
790. Poggio ED, Nef PC, Wang X, Greene T, Van Lente F, Dennis VW, Ha PM: Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis* 2005, 46(2):242-52.
791. Pollock W, Rose L, Dennis CL. Pregnant and postpartum admissions to the intensive care unit: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2010;36:1465-1474.
792. Ponticelli C, Moroni G. Immunosuppression in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015, 11:549-552
793. Prabu A, Gordon C. Pulmonary arterial hypertension in SLE: what do we know? *Lupus*. 2013; 22:1274-1285.
794. Prata N, Gerdtts C. Measurement of postpartum blood loss. *BMJ* 2010; 340: c555.doi:10.1136/bmj.c555.
795. Prentice A, Golberg G. Energy adaptations in human pregnancy: limits and long – term consequences. *Am J Clin Nutr*. 2000;(5 suppl)(71):1226s-26.
796. Price S, Uddin S, Quinn T. Echocardiography in cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:211-215.
797. Prieto de Paula JM, Franco Hidalgo S, Mayor Toranzo E, Palomino Doza J, Prieto de Paula JF. Alteraciones del equilibrio ácido-base. *Dial Traspl*. 2012;33:25-34.
798. Prusa AR, Kasper DC, Pollak A, et al. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *Clin Infect Dis* 2015; 60:e4.
799. Puccetti C, Contoli M, Bonvicini F, et al. Parvovirus B19 in pregnancy: possible consequences of vertical transmission. *Prenat Diagn* 2012; 32:897.
800. Quah TC, Chiu JW, Tan KH, Yeo SW, Tan HM. Obstetric admissions to the intensive therapy unit of a tertiary care institution. *Ann Acad Med Singapore*. 2001;30:250-3.
801. Rachel Hilton, Acute Renal Failure. Clinical review, *BMJ* 2006; 333:786-790
802. Raffan F, Amaya W, Manrique F. Tromboelastografía como guía de decisión para terapia transfusional. *Rev Mex Anestesiología*. 2009; 32:67-71.
803. Rahman TM and Wendon J. Severe hepatic dysfunction in pregnancy. *Q J Med* 2002; 95: 343-57.
804. Ramírez JA. Síndrome postparto cardiaco. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2014;4(1):124-127.
805. Rasmusson K, de Jong M, Doering L. Update on heart failure management. current understanding of peripartum cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2007;22(4):214-216.
806. Rastegar A. Clinical utility of Stewart's method in diagnosis and management of acid-base disorders. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1267-74.
807. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino APO: (adverse pregnancy outcomes): eventos adversos
808. Redman CW, Sargent IL. Circulating Microparticles in Normal Pregnancy and Pre-eclampsia. *Placenta* 2008;29:S73-77.
809. Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism During Pregnancy and the puerperium, Green Top Guideline No. 37a. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2009.
810. Refuerzo JS, Hechtman JL, Redman ME, Whitty JE. Venous thromboembolism during pregnancy. Clinical suspicion warrants evaluation. *J Reprod Med* 2003; 48:767-770.
811. Regitz V, Gohlke C, lung B, Pieper PG. Management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Curr Probl Cardiol*. 2014 Apr-May;39(4-5):85-151

812. Reichert LJ, Koene RAP, Wetzels JFM. Urinary excretion of beta 2-microglobulin predicts renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 1995;6(6):1666-1669.
813. Reinhard G, Noll A, Schlebusch H, Mallmann P, Ruecker AV. Shifts in the TH1/TH2 Balance during Human Pregnancy Correlate with Apoptotic Changes. *Bioch and Biophys Res Com*, 1998: 245,933-938.
814. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004;30:1572---8.
815. Remington J, Klein J. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, eds Remington J and Klein J. Saunders, Philadelphia, PA 2006.
816. Remington JS, McLeod R, Wilson CB, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Remington, JS, Klein, JO, Wilson, CB, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2011. p.918.
817. Renal Association. UK renal registry: the eighth annual report, December 2005. Bristol: UK Renal Registry, 2005.
818. Renner J, Grünwald M, Bein B. Monitoring high-risk patients: minimally invasive and non-invasive possibilities. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2016; 30:E201-E216.
819. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
820. Revelly JP y col. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2235- 2240.
821. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 410-416.
822. Reyes MFA, Asbun BJ, Amato MD. Efectividad de hemodiálisis diaria comparada con hemodiálisis intermitente en el tiempo de recuperación por insuficiencia renal aguda, en el servicio de Nefrología del hospital jaurez de mexico, SSA Nefrologia Mexicana 2011. 1: 3-7
823. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *KidneyInt*. 2008 Mar;73(5):538-546.
824. Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nature Reviews Nephrology* 2011;7:201-208.
825. Rice M, Ismail B, Pillow MT. Approach to metabolic acidosis in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32:403-20.
826. Rice TW, Morris S, Tortella BJ, Wheeler AP, Christensen MC. Deviations from evidence-based clinical management guidelines increase mortality in critically injured trauma patients*. *Crit Care Med*. 2012; 40(3):778-786. [PubMed: 22036858]
827. Richards A, Buddles MR, Donne RL, Kaplan BS, Kirk E, Venning MC, et al. Factor H mutations in hemolytic uremic syndrome cluster in exons 18-20, a domain important for host cell recognition. *Am J Hum Genet*. 2001;68(2):485-490.
828. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, Goodship JA, Lampe AK, Decorte R, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 28(100):12966-12971.
829. Riedel M. Diagnosing pulmonary embolism. *Postgrad Med J* 2004; 80: 309-319
830. Rieger M, Ferrari S, Kremer Hovinga JA, et al. Relation between ADAMTS13 activity and ADAMTS13 antigen levels in healthy donors and patients with thrombotic microangiopathies (TMA). *Thromb Haemost*. 2006;95:212-220.
831. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med*. 1983;308:681-685.
832. Rinaldi S, de Gaudio AR. Strong ion difference and strong anion gap: The Stewart approach to acid base disturbances. *Curr Anaesth Crit Care*. 2005;16:395-402.
833. Rivas LJ. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016;15(4):212-221
834. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
835. Rivers EP y col. Improving Outcomes for Severe Sepsis and Septic Shock: Tools for early identification of at-risk patient and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin* 2008;23:S1-S47.
836. Rizeg MN, Rickembacher PR, Fowler MB et al; Incidence of myocarditis in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;74:474.
837. Rizvi F, Mackey R, Barrett T, McKenna P, Geary M. Successful reduction of massive postpartum haemorrhage by use of guidelines and staff education. *BJOG* 2004; 111:495-498.
838. Robert L. Gauer MD, Michael M. Braun, Thrombocytopenia, North Carolina, March 15, 2012 , Volume 85, Number 6.

839. Roberts HR, Hoffman M, Monroe DM. A Cell-Based Model of Thrombin Generation. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(suppl 1):32-38.
840. Roberts J, Webb S, Paterson D, Ho K, Lipman J. A systematic review of the clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med*. 2009;37:2071-8.
841. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:498-509.
842. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J: Antibiotic Resistance - What's dosing got to do with it? *Crit Care Med* 2008, 36(8):2433-40.
843. Roberts JA, Lipman J: Antibiotic dosing in intensive care: Pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2006, 45(8):755-773
844. Roca Goderich R, Smith V, Paz Presilla E, Losada Gómez J, Serret Rodríguez B, Llamas Sierra N, et al. *Te-mas de medicina interna*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2002: 449-56.
845. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardio* 2000; 86: 807-809.
846. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H. Diagnosing value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2105-2108.
847. Rodger MA, Silver RM, *Coagulation Disorders in Pregnancy*; Elsevier 2017;28.
848. Rodriguez E, Rallapalli PM, Osborne AJ, Perkins SJ. New functional and structural insights from updated mutational databases for complement factor H, Factor I, membrane cofactor protein and C3. *Biosci Rep*. 2014; 22: 34-35.
849. Rogers HJ, Allen C, Lichtin AE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: the role of ADAMTS13. *Cleve Clin J Med*. 2016;83:597-603.
850. Ronco C, Chawla LS. Kidney attack must be prevented. *Nat Rev Nephrol*. 2013 Apr;9(4):198-199.
851. Ronco C, Kellum JA, Haase M. Subclinical AKI is still AKI. *Crit Care*. 2012 Jun 21;16(3):313.
852. Ronco C, McCullough PA, Chawla LS. Kidney attack versus heart attack: evolution of classification and diagnostic criteria. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):939-940.
853. Ronco C, Ricci Z. The concept of risk and the value of novel markers of acute kidney injury. *Crit Care*. 2013 Feb 13;17(1):117.
854. Ronco C. Kidney attack: Overdiagnosis of acute kidney injury or comprehensive definition of acute kidney syndromes?. *Blood Purif*. 2013; 36 (2):65-68.
855. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, Thilén U, Webb GD, Niwa K, Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34(9):657-665.
856. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, Thilén U, Webb GD, Niwa K, Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34(9):657-665.
857. Rosenberg VA, Lockwood CJ. Thromboembolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 34:481-500
858. ROTEM® Delta. Sistemas de Hemostasis basados en tromboelastometría. Manual del Usuario. Versión del manual:2.2.0.01.ES. Tem Innovations GmbH. Munich, Alemania. Patentes: DE4437 475 C1, US5777215 A, WO96/12954, 2013.
859. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Guidelines No 10: Management of eclampsia. London: RCOG, 1996.
860. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
861. Ruffolo RR Jr, The pharmacology of dobutamine. *Am J Med* 2007;100: 1006- 1014.
862. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2007; 5:289-295.
863. Ruiz-Argüelles G, Carvajal-Armora F. Aspectos hematólogicos del embarazo. In: *Temas de Medicina Interna. Problemas Médicos del Embarazo*. México: Interamericana-McGraw-Hill, 1995; Vol III(3): 619-31.
864. Sacks GP, Studena K, Sargent K, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;29:S73-77.
865. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1008; 112:11-18.
866. Saenz-Madrigal ME, Vindas-Morera CA. Paro cardíaco en el embarazo. *Rev Costarr Cardiol* 2013; 15(2):1-9.

867. Sagrista J, Guías de práctica clínica de la sociedad española de cardiología en patología pericárdica. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 394-412.
868. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Tanebe K, Tsuda H, Michimata T. Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clin Exp Immunol*. 1999; 117(3): 550-5.
869. Saliccioli JD, Cocchi MN, Rittenberger JC, Peberdy MA, Ornato JP, Abella BS y col. Continuous neuromuscular blockade is associated with decreased mortality in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2013;84(12):1-15.
870. Salmon AH, Satchell SC. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathol*. 2012;226:562-74.
871. Saltiel C, Legendre C, Grunfeld JP, Descamps JM, Hecht M: Hemolytic uremic syndrome in association with pregnancy. In: *Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, edited by Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL, New York, Marcel Dekker, 1992, pp 241-254.
872. Salzman AL, Vromen A, Denenberg A, Szabo C K, ATP-channel inhibition improves hemodynamics and cellular energetic in hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1997;272: H688-H694.
873. Samadi AR, Mayberry RM, Zaidi AA, et al. Maternal hypertension and associated pregnancy complications among African-American and other women in the United States. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 557-563.
874. Samuels P. Trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada en el embarazo. In: *Foley MR, Strong TH Jr. Cuidados Intensivos en Obstetricia. Manual práctico*. Madrid: Panamericana, 1999; 50-66.
875. Saoudi N, Cosío F, Waldo A, Chen SA, Iesaka Y, Lesh M, et al. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases; a Statement from a Joint Expert Group from The Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 2001 Jul; 22(14):1162-1682.
876. Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CWG: NK cells and human pregnancy – an inflammatory view. *Trends Immunol*. 2006 ;27(9):399-404.
877. Sartelet H, Toupance O, Lorenzato M, et al. Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys. *Am J Transplant*. 2005;5:24412447.
878. Satomura S. A study of flow patterns in peripheral arteries in ultrasonic. *J Aconstical Soc Jap* 1959;15:151.
879. Sauaia A, Moore EE, Johnson JL, Ciesla DJ, Biffi WL, Banerjee A. Validation of postinjury multiple organ failure scores. *Shock*. 2009; 31(5):438-47. [PubMed: 18838942]
880. Sauaia, A.; Moore, FA.; Moore, EE. *Postinjury Multiple Organ Failure*. In: *Mattox, KLF.D.; Moore, EE.; Feliciano, DV., editors. Trauma. 7*. New York: McGraw Hill; 2012.
881. Saugel B, Trepte CJ, Heckel K, Wagner JY, Reuter DA. Hemodynamic management of septic shock: is it time for individualized goal-directed hemodynamic therapy and for specifically targeting the microcirculation *Shock (Augusta, Ga)*. 2015;43(6):522-9.
882. Scazzocchio E, Figueras F, Contemporary prediction of preeclampsia, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, vol. 23, no. 2, pp. 65-71, 2011.
883. Schardijn GHS, Stadius VE. B2 Microglobulin: Its significance in the evaluation of renal function. *Kidney International* 1987;32:635-641.
884. Scheifflinger F, Knobl P, Trattner B, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003;102:3241-3243.
885. Schenker JG, Chowens I. Pheochromocytoma and pregnancy: Review of 89 cases. *Obstet Gynecol Surv* 1971; 26: 739-747.
886. Schiff E, Frierdman SA, Sibai BM. Conservative management of severe pre-eclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1994;84:626-30. 70:328-33.
887. Schiffel H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 5: 305-310.
888. Schlichtig R. O2 uptake, critical O2 delivery, and tissue wellness. En: *Pinsky MR, Dhainaut JF, editores. Pathophysiologic foundations of critical care*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993.
889. Schoenfeld DA, Bernard GR. Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002; 30(8): 1772-1777. [PubMed: 12163791]
890. S Giri, AJ Kindo. A review of *Candida* species causing blood stream infection. *Indian J Med Microbiol*. 2012; 30 (3) 270-278
891. Schrier RW, Briner VA. Peripheral arterial vasodilation hypothesis of sodium and water retention in pregnancy: implication for pathogenesis of preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol*. 1991;77(4): 632-639.
892. Schwartz R, *Gineco-obstetricia, Editorial : El Ateneo*, 2005, 6 edición, p. 50

893. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM, Bravo SM, Klufas RA, Chai RY, Repke JT: Preeclampsia-eclampsia: Clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 217: 371–376, 2000
894. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F., et al Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323-335.
895. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood.* 2014 Jul 10; 124(2):211-219.
896. Scurlock C, Mechanick JI. Early nutrition support in the intensive care unit: a US perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(2):152–5.
897. Sean EM, Ware BD. Diagnosis and Management of Thrombotic Microangiopathies During Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42(2): 360-7.
898. Seckl MJ, Rustin GJ, Newlands ES, Gwyther SJ, Bomanji J. Pulmonary embolism, pulmonary hypertension, and choriocarcinoma. *Lancet* 1991; 338:1313-1315.
899. Secretaria de Salud. Guía de Práctica clínica Diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. México; Catalogo maestro: SS-014-08, 2011.
900. Sellier AL, Fremeaux V, Dragon MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2392.
901. Sengheiser CJ, Channer KC. Rare disease Recurrent atrial flutter and fibrillation in pregnancy *BMJ Case Rep.* 2011 Jun 3;2011
902. Severs D, Hoorne EJ, Rookmaaker MB. A critical appraisal of intravenous fluids: from the physiological basis to clinical evidence. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(2):178-187.
903. Seyom et al. Maternal and fetal outcome of pregnancy related hypertension in Mettu Karl Referral Hospital. *Ethiopia Journal of Ovarian Research* (2015) 8:10
904. Shalini JB, Bagaria VB. Strategies for Diagnosis and Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy. *Journal of Pregnancy.* 2011;10:1-7. 22.
905. Shapiro NI y col. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005;45:524-528.
906. Sheffield JS, Sánchez PJ, Morris G, et al. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:569.
907. Sheffield JS. Sepsis and septic shock in pregnancy. *Crit Care Clin.* 2004 Oct;20(4):651-660
908. Shefrans J. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996; 66:171-4.
909. Shehata N, Burrows R, Kelton J. Gestational Thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42(2): 327-34.
910. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016 Jan;123(1):40-47
911. Shrivastava M, Modi G, Singh RK, Navaid S. Early diagnosis and management of postpartum hemolytic uremic syndrome with plasma exchange. *Transfus Apher Sci.* 2011;44(3):257-262.
912. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785-99.
913. Sibai B, Barton J. Dexamethasone to improve maternal outcome in women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *AJOG* (2005) 193, 1587–1590
914. Sibai BM, Mercer B, Siranoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: Recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1408-1412.
915. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, et al. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation : A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 818-822.
916. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the síndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981-991.
917. Singbartl K, Kellum A. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk-stratification, and outcomes. *Kidney Int.* 2012 May;81(9):819-825.
918. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) *JAMA* 2016;23,315(8):801-810.
919. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr [Internet].* 2009;28(4):387–400. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinu.2009.04.024>
920. Singh S, McGlennan A, England A, Simons R. A validation study of the CEMACH recommended modified early obstetric warning system (MEOWS). *Anaesthesia.* 2012;67:12-18.
921. Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Acid-base physiology: the “traditional” and the “modern” approaches. *Anesthesia* 2002; 57:348-356.

922. Sisak Krisztian, Manolis M, Hardy BM, et al. Acute transfusion practice during trauma resuscitation: Who, when, where and why? *Injury Int J Care Injured* 2013; 44: 581-6.
923. Siva A, Shah A. Moderate mitral stenosis in pregnancy: the haemodynamic impact of diuresis. *Heart* 2005;91:e3.
924. Sivadasanpillai H, Srinivasan A, Sivasubramoniam S, Mahadevan KK, Kumar A, Titus T, Tharakan J. Long-term outcome of patients undergoing balloon mitral valvotomy in pregnancy. *Am J Cardiol* 2005; 95:1504-1506.
925. Skevaki CL, Kafetzis DA. Tuberculosis in neonates and infants: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management issues. *Paediatr Drugs*. 2005;7:219-234.
926. Skhirtladze K, Base EM, Lassnigg A, et al. Comparison of the effects of albumin 5%, hydroxyethyl starch 130/0.4 6% and Ringer's lactate on blood loss and coagulation after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2014;112:255-264.
927. Sliwa K, FASTER O, Tibazarwa K, Libhaber E, Becker A, Yip A, Hilfiker-Kleiner D. Long-term outcome of peripartum cardiomyopathy in a population with high seropositivity for human immunodeficiency virus. *Int J Cardiol* 2011;147:202-208.
928. Sliwa K, FASTER O, Zhanje F, et al.: Outcome of subsequent pregnancy in patients with documented peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004, 93:1441-1443.
929. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12(8):767-78.
930. Smail FM, Gyte GML. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD007482
931. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J et al. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: Concordance and modes of transmission. *Sex Transm Dis* 2004;31:57-62.
932. Snider RD, Kruse JA, Bander JJ, Dunn GH: Accuracy of estimated creatinine clearance in obese patients with stable renal function in the intensive care unit. *Pharmacotherapy* 1995, 15(6):747-53.
933. Snyder CC, Barton JR, Habli M, Sibai BM. Severe sepsis and septic shock in pregnancy: indications for delivery and maternal and perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Mar;26(5): 503-506
934. Soar J, Perkins G, Abbas G, Alfonso A, Barelli A, Bierens J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010: Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery and trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation*. 2010;81:1400-1433.
935. Solomon C, Collis R.E, Collins P. W. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *British Journal of Anaesthesia* 2012;109 (6): 851-863.
936. Soman P, Pandian NG, Fiore J, Homoud M, Reversal of left ventricular remodeling by pericardial taponade. *J card Fail* 2005; 11(2): 131-133.
937. Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, Drayson MT. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune-supervised CD25 + CD4 + regulatory T cell subset. *Immunology* 2004;112(1):38-43.
938. Sommerkamp SK, Gibson A. Cardiovascular Disasters in Pregnancy. *Emerg Med Clin North Am*. 2012 Nov;30(4):949-959
939. Sorelli M, Bocchi L, Ince C. Monitoring the microcirculation at the bedside using hand-held imaging microscopes: Automatic tracking of erythrocytes. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015;2015:7378-81. doi: 10.1109/EMBC.2015.7320096.
940. Sosa L, et al, Trombocitopenias y embarazo, Dilemas diagnósticos, bases del manejo terapéutico, *Arch Med Interna* 2012; 34(2):47-56 47 © Prensa Médica Latinoamericana. 2012 ISSN 0250-3816.
941. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997, 336:1629-1633.
942. Sperati CJ, Moliterno AR. Thrombotic Microangiopathy Focus on Atypical Hemolytic Uremic Syndrome *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(3):541-559.
943. Sperry JL, Nathens AB, Frankel HL, Vanek SL, Moore EE, Maier RV, Minei JP. Inflammation the Host Response to Injury I. Characterization of the gender dimorphism after injury and hemorrhagic shock: are hormonal differences responsible? *Crit Care Med*. 2008; 36(6):1838-1845. [PubMed: 18496363]
944. Spoerke N, Michalek J, Schreiber M, Brasel KJ, Ver-cruyse G, MacLeod J, Dutton RP, Duchesne JC, McSwain NE, et al. Trauma Outcomes G. Crystalloid resuscitation improves survival in trauma patients receiving low ratios of fresh frozen plasma to packed red blood cells. *J Trauma*. 2011; 71(2 Suppl 3):S380-S383. [PubMed: 21814108]

945. Srisawat N, Hoste EE, Kellum JA. Modern classification of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010;29:300-307.
946. Srisawat N, Kellum J. Acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome. *Curr Opin Crit Care*. 2011 Dec;17(6):548-555.
947. Stafford I. Amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34(3):545-553.
948. Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfus*. 2011; 9(3): 262-73.
949. Stearns-Kurosawa D, Osuchowski M, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG. The pathogenesis of sepsis. *Annual review of pathology*. 2011;6:19-48.
950. Stefanovic BS, Vasiljevic Z, Mitrovic P, Karadzic A, Ostojic M. Thrombolytic therapy for massive pulmonary embolism 12 hours after cesarean delivery despite contraindication? *Am J Emerg Med* 2006; 24: 502-504.
951. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2006; 354:2317-2327.
952. Stein PD, Golhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996; 109: 78-81.
953. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
954. Stephen E. Lapinsky, MB BCh, MSc, FRCPC. *Obstetric Infections*. *Crit Care Clin* 29 (2013) 509-520
955. Steppan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, Henrich M, Martin E, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J Surg Res*. 2011;165:136-141.
956. Stevens PE, Tamimi NA, Al-Hasani MK, Mikhail AI, Kearney E, Lapworth R, et al. Non-specialist management of acute renal failure. *QJM* 2001; 94:533-540.
957. Stewart PA. *How to understand acid-base*. New York. NY. Elsevier 1981.
958. Stewart PA. Moderns' quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61:1441-1461.
959. Stokes IM, Evans J, Stone M. Myocardial infarction and cardiac arrest in the second trimester followed by assisted vaginal delivery under epidural analgesia at 38 weeks gestation. Case report. *Br J Obstet Gynecol*. 1984; 91:197-198.
960. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33:S294-S300.
961. Story DA, Kellum JA. Acid-base balance revisited: Stewart and strong ions. *Semin Anesth*. 2005;24:9-16.
962. Story DA. Bench-to-bedside review: A brief history of clinical acid-base. *Crit Care*. 2004;8:253-8.
963. Stott D, Bolten M, Salman M, Paraschiv D, Clark K & Kametas NA. Maternal demographics and hemodynamics for the prediction of fetal growth restriction at booking, in pregnancies at high risk for placental insufficiency. *Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology, Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2016;95: 329-338.
964. Sturm T, Leiblein J, Schneider-Lindner V, Kirschning T, Thiel M. Association of Microcirculation, Macrocirculation, and Severity of Illness in Septic Shock: A Prospective Observational Study to Identify Microcirculatory Targets Potentially Suitable for Guidance of Hemodynamic Therapy. *J Intensive Care Med* 2016;29: pii: 0885066616671689. [Epub ahead of print]
965. Sullivan CA, Martin JN Jr. Management of the obstetric patient with thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 521-34.
966. Sullivan M1, Rybicki LA, Winter A, Hoffmann MM, Reiermann S, Linke H et al Age-related penetrance of hereditary atypical hemolytic uremic syndrome *Ann Hum Genet*. 2011;75(6):639-647.
967. Sunde K, Jacobs I, Deakin C, Hazinski MF, Kerber R, Koster R, Morrison L, et al. Part:6 Defibrillation 2010 International Consensus on cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With treatment Recommendations. *Resuscitation* 2010 (81s); e71- e 85.
968. Sunde K. Hipotermia terapéutica en la parada cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2013;66(5):346-349.
969. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 2001;32:128-32.
970. Sutton G, Ugarte S. Estado Metabólico. In: *Fundamentos de terapia nutricional en cuidados críticos (FTNCC)*. 2017. p. 1-21.
971. Sykes E, Cosgrove JF. Acute renal failure and the critically ill surgical patient. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2007; 89(1):22-29
972. Szarka A, Rigó J, Lázár L, Beko G and Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array *BMC Immunology* 2010;11:59
973. Tahir H. Pulmonary hypertension, cardiac disease and pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 51:109-113.
974. Takasu A, Saitoh D, Kaneko N, Sakamoto T, Okada Y. Hyperthermia: is it an ominous sign after cardiac arrest? *Resuscitation* 2001;49:273-277.

975. Talabani B, Zouwail S, Pyart RD, Meran S, Riley SG, Phillips AO. Epidemiology and outcome of community-acquired acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19(5):282-7.
976. Tam Tam KB, Keiser SD, Sims S, Brewer J, Owens MY, Martin JN Jr. Antepartum eclampsia _34 weeks case series: advisable to postpone delivery to administer corticosteroids for fetal pulmonary benefit? *J Perinatol* 2011;31:161-5
977. Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Rybak MJ, Drusano GL. Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50:425-8.
978. Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:4920-7.
979. Tan HL, Lie KI. Treatment of tachyarrhythmias during pregnancy and lactation. *Eur Heart J*. 2001 Mar; 22 (6):458-64.
980. Tao Li P, Burdmann E, Mehta R. Acute kidney injury: global health alert. *Kidney Int*. 2013 Mar;83(3):372-376
981. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. *Crit Care Med* [Internet]. 2016;44(2):390-438. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTEL-P:landingpage&an=00003246-201602000-00020>
982. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH; Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom *Br J Haematol*. 2010;148(1):37-47.
983. Tchaikovski SN, van Vlijmen BJM, Cleuren ACA, Thomassen MCLGD, Tchaikovski V, Tans G, Rosing J. Pregnancy-associated changes in the hemostatic system in wild-type and factor V Leiden mice. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 312-8.
984. Temelcos C, Kuhn R, Stribley C. Sterilization of women with Eisenmenger syndrome: report of 4 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997; 37:121-123.
985. Tennyson H, Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, Ewy GA. Treatment of post resuscitation myocardial dysfunction: aortic counterpulsation versus dobutamine. *Resuscitation* 2002, 54:69-75
986. Terry Gernsheimer, Andra H. James, and Roberto Stasi, How I treat thrombocytopenia in pregnancy, 1Division of Hematology, University of Washington and Puget Sound Blood Center, Seattle, WA; 2Department of Obstetrics and Gynecology, University of Virginia, Charlottesville, VA; and 3Department of Haematology, St George's Hospital, London, United Kingdom.
987. Thakar CV. Perioperative acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 Jan;20(1):67-75.
988. The Acute Management of Thrombosis and Embolism During Pregnancy and the Puerperium. Green Top Guideline no 37b. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010.
989. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: the Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342:1301-8.
990. The ANZIC influenza Investigators and Australian Maternity Outcomes Surveillance System Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ*. 2010; 340:c1279.
991. The Effects of the Contact Activation System on Hemorrhage. Simão F, Feener EP; *Front Med (Lausanne)*. 2017 Jul 31;4:121. doi: 10.3389/fmed.2017.00121. eCollection 2017.
992. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990; 263:2753-2759.
993. Thompsos AJ. Low-molecular-weight heparin for in-mediate management of thromboembolic disease in pregnancy. *Lancet* 1998; 352: 1904.
994. Thornton C, Dahlen H, Korda A, and Hennessy A, "The incidence of preeclampsia and eclampsia and associated maternal mortality in Australia from population-linked datasets: 2000-2008," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 208, no. 6, pp. 476. e1-476.e5, 2013.
995. Thorsten A. Algorithm based coagulation management of catastrophic amniotic fluid embolism. *Blood coagulation and fibrinolysis*. 2010; 21(1):95-100.
996. Thrombin generation assays for global evaluation of the hemostatic system: perspectives and limitations; Duarte RCF, Ferreira CN; *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017 Jul-Sep;39(3):259-265. doi: 10.1016/j.bjhh.2017.03.009. Epub 2017 May 9.
997. Tibby SM, Murdoch IA. Monitoring cardiac function in intensive care. *Arch Dis Child*. 2003;88:46-52.
998. Timezguid N, Das V, Hamdi A, Cioldi M, Sfoggia-Beserat D, Chelha R, et al. Maternal sepsis during pregnancy or the postpartum period requiring intensive care admission. *Int J Obstet Anesth*. 2012 Jan;21(1):51-55
999. Torres ZM, Martínez SJC, García MG, Vázquez SL, Díaz de León PM. Diálisis Temprana y Dipiridamol en Insuficiencia Renal Aguda. *Nefrología Mexicana*. 1980. 1. (3): 205-214.

1000. Trappe HJ. Emergency therapy of maternal and fetal arrhythmias during pregnancy. *J Emerg Trauma Shock*. 2010; 3(2): 153–159.
1001. Treviño BA. Hemodiálisis esquemática. México Ed. Prado 2013. Pag 461-487.
1002. Triginer C, Izquierdo I, Fernandez R, Rello J, Torrent J, Benito S, Net A: Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients. *Intensive Care Med* 1990; 16(5):303-6.
1003. Trikha A, Singh PM. The critically ill obstetric patient – Recent concepts. *Indian J Anaesth* 2010;54:421-7.
1004. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy; Cui C, Yang S, Zhang J, Wang G, Huang S, Li A, Zhang Y, Qiao R.; *Thromb Res*. 2017 Aug;156:82-86. doi: 10.1016/j.thromres.2017.05.021. Epub 2017 May 24.
1005. Troughton JA, Crealey G, Crawford V, Coyle PV. Management of varicella contacts in pregnancy: VZIG or vaccination? *J Clin Virol* 2009; 46:345.
1006. Trow T, McArdle J. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28:59.
1007. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34: 2210-2217.
1008. Tsai HM: Is severe deficiency of ADAMTS-13 specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? Yes. *J Thromb Haemost* 2003;1:625–631.
1009. Tsao C, Ho S, Wu C. Coagulation abnormalities in sepsis. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2015;53(1):16-22
1010. Tschakowsky K, Lehnert N, Kaul M. Endothelin in septic patients: effects on cardiovascular and renal function and its relationship to proinflammatory cytokines. *Critical Care Medicine*. 2000;28: 1229-1332.
1011. Tuchs Schmidt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992; 102: 216-220.
1012. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for syphilis infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150:705.
1013. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294:813-818
1014. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:1--16.
1015. Udy AA, Roberts JA, De Waele JJ, Paterson DL, Lipman J. What's behind the failure of emerging antibiotics in the critically ill? Understanding the impact of altered pharmacokinetics and augmented renal clearance. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39(6):455-457.
1016. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med* 2013;39(12):2070-2082.
1017. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:539---43.
1018. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, De Gregorio MA, Lobo JL, Pérez Rodríguez E, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40:580-594.
1019. Van Beest PA, Lont MC, Holman ND, Loef B, Kuiper MA, Boerma EC. Central venous-arterial pCO₂ difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med*. 2013;39:1034-1039.
1020. Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359–67.
1021. Van der Voort PHJ, Van Zanten M, Bosman RJ, Van I, Wester JPJ, Van Raalte R, et al. Testing a conceptual model on early opening of the microcirculation in severe sepsis and septic shock: a randomised controlled pilot study. *European journal of anaesthesiology*. 2015;32(3):189–98.
1022. Van Heerden PV, Webb SA, Hee G, Corkeron M, Thompson WR. Inhaled aerosolized prostacyclin as a selective pulmonary vasodilator for the treatment of severe hypoxaemia. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24:87-90.
1023. Vanden T, Morrison L, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas E et al. Part 12: Cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:829-861.
1024. Vanoni S. Embarazo y tromboembolismo pulmonar. *Rev Argent Med Resp* 2004;1: 6-11.
1025. Varghese J, Roberts J, Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin*. 2011;27:19---34.
1026. Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med*. 2006;32:1336–43.
1027. Vasquez DN, Estenssoro E, Canales HS, Reina R, Saenz MG, Das Neves AV et al. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients requiring ICU admission. *Chest*. 2007; 131:718–724.

1028. Velasco MV, Navarrete HE. Mortalidad Materna en el Instituto Mexicano del Seguro Social. 1992-2001. *Gac Med Méx.* 2003;139(Supl 1):17-21.
1029. Veneri D, Franchini M, Randon F, Nichele I, Pizzolo G, Ambrosetti A. Thrombocytopenias: a clinical point of view. *Blood Transfus.* 2009; 7(2): 75-85.
1030. Verheij J, van Lingen A, Beishuizen A, Christiaans HM, de Jong JR, Girbes AR, et al. Cardiac response is greater for colloid than saline fluid loading after cardiac or vascular surgery. *Intensive Care Med* 2006;32:1030-1038.
1031. Vernon C, LeTourneau JL. Lactic acidosis: recognition, kinetics and associated prognosis. *Crit Care Clin.* 2010;26:255-283
1032. VerNooy RA, Mounsey JP. Antiarrhythmic drug therapy of atrial fibrillation. *Cardiol Clin.* 2004 Feb;22(1):21-34
1033. Vig S, Chitolie A, Bevan DH, Halliday A, Dormandy J. Tromboelastography: a reliable test. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001; 12:555-61.
1034. Vigil-De Gracia P. Acute Fatty Liver and HELLP Syndrome: Two Distinct Pregnancy Disorders. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57(4): 191-2.
1035. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 639-649.
1036. Villegas CH. Ultra estructura de la placenta, In: Briones GJC, Díaz de León PM, Editores. *Preeclampsia-eclampsia.* México editorial. Distribuidora y Editora Mexicana, S.A. de C.V; 2000 p. 79 -90.
1037. Vinatagam D, Patey O, Thilaganayhan B & Khalil A. Cardiac output assessment in pregnancy: comparison of two automated monitors with echocardiography. *Ultrasound ObstetGynecol* 2017; 49: 32-38
1038. Vinayagam D, Bowe S, Sheehan E, Thilaganathan & Khalil A. Non-Invasive Haemodynamic Monitoring in Pregnancy: A Comparative Study Using Ultrasound and Bioreactance. See comment in *PubMed Commons below Fetal Diagn Ther.* 2017;41 (4):273-282.
1039. Vázquez JG. "Presión coloidosmótica plasmática, índice de Briones y ascitis en preeclampsia-eclampsia". *Cir Cir,* 2010;78:137-144.
1040. Vinayagam D, Thilaganathan B, Stirrup O, Mantovani E, Khalil A. Maternal Hemodynamics in Normal Pregnancies: Reference ranges and the Role of Maternal Characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Apr 24. doi: 10.1002/uog.17504. [Epub ahead of print]
1041. Vinayagam J, Gutierrez J, Mantovani E, Thilaganathan B, Khalil A. Impaired Maternal Hemodynamics in Morbidly Obese Women: A Case-Control Study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* doi:10.1002/uog.17428. [Epub ahead of print].
1042. Vincent JL, Bassetti M, François B, Karam G, Chastre J, Torres A, et al. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care.* 2016 May 17; 20(1):133.
1043. Virchow R. *Sitzing der Berliner Geburtshilffischer Gersellskhalt,* cited by Porak, C. De l'influence réciproque de la grossesse et des maladies du Coeur, thesis, Paris, 1880.
1044. Viruez JA, Vallejo CM, Zavala B, Pérez AA, Briones JC, Díaz de León MA, Briones C. Ultrasonido en obstetricia crítica. 2015; 29(1): 32-37.
1045. Viruez JA, Briones JC, Díaz de León MA, Briones CG. Albúmina en obstetricia crítica *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2015;29(2):59-63
1046. Viruez JA, Briones JC, Díaz de León MA, Briones CG. Optimización del gasto cardiaco en preeclampsia grave *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2014;28(4):216-220
1047. Viruez JA, Vallejo CM, Briones CG, Briones JC, Díaz de León MA Severe Preeclampsia: Obstetric Critical Care Unit of "Hospital General De México" Experience During 2014. *Obstet Gynecol Int J* 2015, 2(6): 00062
1048. Visconil CM, Heusner JE. Amniotic fluid embolism. En: Norris MC, ed. *Obstetric Anesthesia.* J.B.Lippincott Coinpany, 2005: 603
1049. VN Mishra, Nalini Mishra, Devanshi, Peripartum Cardiomyopathy, *J Assoc Rhysicians.* India 2013. (4): 268-273
1050. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, Initiative S. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007; 370(9596):1453-1457. [PubMed: 18064739]
1051. Von Gunten V, Reymond JP, Boubaker K, et al. Antibiotic use: Is appropriateness expensive? *J Hosp Infect* 2009;71(2):108-111.
1052. Von Tempehoff. Incidence of the factor V Leiden mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid antibodies in patients with preeclampsia or HELLP syndrome. *Throm res* 2000;100:363-5.
1053. Vonck S, Staelens AS, Bollen, Broekx L & Gyselaers W. Why non-invasive maternal hemodynamics assessment is clinically relevant in early pregnancy: a literature review. Vonck et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2016;16:302.
1054. Vouga M, Baud D. Imaging of congenital Zika virus infection: the route to identification of prognostic factors. *Prenat Diagn* 2016; 36:799.
1055. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Sakka SG, Thamm OC, Paffrath T, Neugebauer E, Maegele M. Trauma Registry of the German Society for Trauma S. Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. *Crit Care Med.* 2011; 39(4):621-628. [PubMed: 21242798]

1056. Wagner H, Terkelsen CJ, Friberg H, Harnek J, Kern K, Lassen JF, Olivecrona GK. Cardiac arrest in the catheterisation laboratory: a 5-year experience of using mechanical chest compressions to facilitate PCI during prolonged resuscitation efforts. *Resuscitation* 2010;81:383-387.
1057. Waksmonski CA. Cardiac imaging and functional assessment in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2014; 38(5):240-244.
1058. Walfish M, Neuman A, Wlody D. Maternal haemorrhage. *Br J Anaesth* 2009; 103(Suppl. 1): 47-56.
1059. Walker JJ. Hypertensive drugs in pregnancy: antihypertensive therapy in pregnancy, preeclampsia, eclampsia. *Clin Perinatol* 1991;18:845-73.
1060. Wallace K, Martin Jr JN, Tam Tam K, et al. Seeking the Mechanism(s) of Action for Corticosteroids in HELLP Syndrome: SMASH Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013 Feb 1. doi:10.1016/j.ajog.2013.01.049 [Epub ahead of print].
1061. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM et al 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar 15;57(11):1330-1337
1062. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jan 11;57(2):223-242
1063. Ward P. Sepsis, apoptosis and complement. *Biochem Pharmacol* 2008 1;76(11):1383-1388.
1064. Warkentin T. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular heparin or unfractionated heparin. *NEJM* 1995;332:1330-5.
1065. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332(20): 1330-5.
1066. Warnes C. Pregnancy and pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2004; 97 (S1):S11.
1067. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 1998;53:836-844.
1068. Watanabe M, Iwatani Y, Kanade T, Hidaka Y, Mitsuda N, Morimoto Y, Amino N. Changes in T, B and NK Lymphocytes subsets during and after normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1997;37(5):368-377.
1069. Webert KE, Mittal R, Signouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003;102:4306-11.
1070. Wee-Shian C, et al. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ* 2010;182:657-660.
1071. Weidmann H, Heikaus L; The plasma contact system, a protease cascade at the nexus of inflammation, coagulation and immunity; *Biochim Biophys Acta.* 2017 Jul 23. pii: S0167-4889(17)30195-7. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.07.009.
1072. Weiss B, Hess O. Pulmonary vascular disease and pregnancy: current controversies, management strategies, and perspectives. *Eur Heart J* 2000; 21:104-115.
1073. Weitzman LB, Tinker WP, Kronzon I, Cohen ML, Glassman E, Spencer FC. The incidence and natural history of pericardial effusion after cardiac surgery. An echocardiographic study. *Circulation* 1984; 69: 506-511.
1074. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Int Med.* 2001;135:98-107
1075. Wen Y, Jiang L, Xu Y, Qian CY, et al. China Critical Care Clinical Trial Group (CCCCTG). Prevalence, risk factors, clinical course, and outcome of acute kidney injury in Chinese intensive care units: a prospective cohort study. *Chin Med J* 2013; 126:4409-4416.
1076. Wicke DL, Buggy BP. Pregnancy and pulmonary arterial hypertension: successful management of 37 consecutive patients *Chest* 2008; 134:64002S.
1077. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-97.
1078. Wickström K, Edelstam G, Löwbeer CH, Hansson LO, Siegbahn A. Reference intervals for plasma levels of fibronectin, von Willebrand factor, free protein S and antithrombin during third-trimester pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:31-40.
1079. Wilkes P. Hypoproteinemia, strong ion difference and acid based status critically ill patients. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1740-1748.
1080. Williams D, Davison J. Chronic Kidney disease in pregnancy. *BMJ.* 2008;336(7637):211-5
1081. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and Risk of hypertension and stroke in later life: Results from cohort study. *BMJ* 2003; 326: 845.

1082. Wise A, Clark V. Strategies to manage major obstetric haemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21(3): 281-7.
1083. Wong EK, Kavanagh D. Anti-complement C5 therapy with eculizumab for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria and Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Transl Res.* 2015;165(2):306-320.
1084. Wong G, Briscoe S, Adnan S, et al. Protein binding of beta-lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:6165-6170.
1085. Wong V. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J Med Genet* 1993;45:17-21.
1086. Wood K. Major pulmonary embolism. Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121:3: 877-905.
1087. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 2012;108:384-394.
1088. Wooten EW. Science review: Quantitative acid-base physiology using the Stewart model. *Crit Care.* 2004;8:448-52.
1089. Wylie BJ, Epps KC, Gaddipati S, Waksmonski CA, Correlation of transthoracic echocardiography and right heart catheterization in pregnancy. *J Perinat Med* 2007; 35:497-502.
1090. Wylie BJ, Epps KC, Gaddipati S, Waksmonski CA, Correlation of transthoracic echocardiography and right heart catheterization in pregnancy. *J Perinat Med* 2007; 35:497-502.
1091. Xiao W, Duan QF, Fu WY, Chi XZ, Wang FY, et al. Goal-directed Fluid Therapy May Improve Hemodynamic Stability of Parturient with Hypertensive Disorders of Pregnancy Under Combined Spinal Epidural Anesthesia for Cesarean Delivery and the Well-being of Newborns. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(14):1922-31
1092. Yagi T, Naito T, Doi M, et al. Plasma exposure of free linezolid and its ratio to minimum inhibitory concentration varies in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42:329-334.
1093. Yang Y, Schmidt E. The endothelial glycocalyx: an important regulator of the pulmonary vascular barrier. *Tissue Barriers.* 2013;1(1). pii: 23494.
1094. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT et al. A randomized trial o protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1683-1693.
1095. Zamanian RT, Kudelko KT, Sung YK, de Jesus Perez V, Liu J, Spiekerkoetter E. Current clinical management of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res.* 2014; 115:131-147.
1096. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:62-68.
1097. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jul;3(4):948-954.
1098. Zhang F, Liu AL, Gao S, Ma S, Guo SB. Neutrophil Dysfunction in Sepsis. *Chin Med J* 2016 ;129(22):2741-2744.
1099. Zhang HJ, Patenaude V, Abenhaim HA. Maternal outcomes in pregnancies affected by varicella zoster virus infections: population-based study on 7.7 million pregnancy admissions. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41:62.
1100. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, Yang Y, Zheng RQ (2002) Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharm Sin* 23: 654-658.
1101. Zini G, D'Onofrio G, Briggs C, et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol.* 2012;34:107-116.
1102. Zolt Arany, MD, PhD; Uri Elkayam, MD, Peripartum Cardiomyopathy, 2016 American Heart Association, Inc.
1103. Zuercher M, Ummenhofer W. Cardiac arrest during anesthesia. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 260-274
1104. Zumita PM, Infante CM, Greenwood B, Wechsler ME. Vasopressin for vasopressor-dependent septic shock. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 1931-1936.
1105. Zwart JJ, Dupuis JR, Richters A, et al. Obstetric intensive care unit admission: a 2 year nationwide population-based cohort study. *Intensive Care Med* 2010; 36: 256-63.

**Medicina Crítica en Obstetricia
Tomo I**

Editado por
La Secretaría de Desarrollo Institucional
de la Universidad Nacional Autónoma de México

Se terminó de imprimir
en Diciembre del 2018 en la Ciudad de México
Estampa Artes Gráficas, S.A. de C.V.
Privada de Dr. Márquez No. 53, Colonia Doctores
Alcaldía Cuauhtémoc, C.P. 06720

Impreso en Offset
Interiores a una tinta, sobre papel bond eucalipto de 90 g
Forros a cuatro tintas en cartulina Couché de 350 g
En su composición se utilizaron fuentes tipográficas
de la familia Mr Eaves XL, Mr Eaves Mod OT, Arial, Arial Black
y Mr Eaves Mod Nar OT en su puntaje 12, 11, 10 y 9.

Su tiraje consta de 500 ejemplares.

La edición estuvo al cuidado
de la Lic. María del Rosario Gutiérrez Razo