PACIENTE CRÍTICO

ISSN 0797-2857

Paciente Crítico en el CTI

Síndrome de distrés respiratorio agudo e injuria pulmonar aguda: epidemiología

Nutrición yeyunal temprana en la pancreatitis aguda grave

Protección del riñón isquémico en el paciente crítico

¿Cuál es la duración adecuada del tratamiento antimicrobiano en la neumonía asociada a la ventilación?

Criterios infecciosos de selección en el donante de órganos

Tratamiento de la neumonía comunitaria grave con levofloxacina

Piperacilina-tazobactama ¿qué lugar ocupa?

Nuevo método para la intubación difícil

Órgano de la Sociedad Uruguaya de Medicina Intensiva
2002 • Volumen 15 • Número 1-2-3 • Páginas 1 a 88

ISSN 0797-2857

Sumario

Editorial

Paciente Crítico en el CTI
Comisión Directiva de SUMI. 3

Cometarios editoriales

Nuevo enfoque para la intubación difícil
Comentario a propósito del artículo del Dr. J. Cabrera
Dr. Carlos Rodrigo. 4

Piperacilina-tazobactam
Comentario a propósito de la conferencia del Profesor José María Casellas
Dr. Humberto Correa 9

Artículos originales

Síndrome de distrés respiratorio agudo e injuria pulmonar aguda: epidemiología
Dres. Mario Rodríguez Verde, Alfredo Rocha, Alberto Soler ,
Gisella Olguin, Sergio Moreale, Jhony Perin. 13

Nutrición yeyunal temprana en la pancreatitis aguda grave
Dres. Fernando Rodríguez Olivera, Beatriz Russomanno, Roberto Conti,
Hugo Bertullo, Jorge Gerez, Norma Mazza, Nta. Mabel Pellejero 24

Tratamiento de la neumonía comunitaria grave con levofloxacina
Dras. Ana Soca, Cristina Bazet, Silvia Pérez, Solveig Bentancourt 34

Revisiones

Protección del riñón isquémico en el paciente crítico
Dr. Raúl Lombardi 44

¿Cuál es la duración adecuada del tratamiento antimicrobiano
en la neumonía asociada a la ventilación?
Dres. Julio Medina, Humberto Correa, Carlos Formento, Julio Pontet, Andrea Curbelo . 58

Criterios infecciosos de selección en el donante de órganos
Dres. Fernando Rodríguez Olivera, Raúl Mizraji, Prof. Inés Alvarez 67

Simposio

Piperacilina-tazobactama ¿qué lugar ocupa?
Prof. José María Casellas 73

Técnicas

Nuevo método para la intubación difícil
Dres. Julio Cabrera, Elizabeth Montoya, Carmen Martínez, Ana Urrutia 80

Resúmenes publicados en revistas extranjeras 84
Información para los autores. Normas generales para publicación 86

Sociedad Uruguaya de Medicina Intensiva

2002–2003

Comisión Directiva

Presidente:	Dra. Gloria Mancuso	Suplentes	Dr. Walter Olivera
Vicepresidente:	Dr. Bernardo Pérez		Dra. Elia Caragna
Secretario:	Dr. Jorge Baraibar		Dr. Daniel Loza
Tesorero:	Dr. José Luis Gallo		Dr. Roberto Cabrera
Vocales:	Dra. Estela Echavarría		Dra. María Varela
	Dra. Patricia Mesa		Dr. Arturo Rovira
	Dr. Armando Cacciatori		

Comisión Fiscal

Dr. Ariel Rodríguez
Dr. Javier Hurtado
Dr. Francisco Di Leoni

Consejo Editorial

Doctores: Raúl Lombardi
Carlos Rodrigo
Cristina Santos

Comité Científico

Doctores: Hernán Artucio
Juan Carlos Bagattini
Homero Bagnulo
Solveig Bentancourt
Alberto Biestro
Enrique Bódega
Adriana Belloso
Hugo Bertullo
Néstor Campos Pierri
Mario Cancela
Humberto Correa
Francisco Di Leoni
Juan Carlos Hiriart
Javier Hurtado
Alvaro Lorenzo
Norma Mazza
Walter Olivera
Rodolfo Panizza
Daniel Rivara
Ariel Rodríguez Quereilhac
Mario Rodríguez Verde

Secretaría y Administración
Eventos
Brandzen 1961, ap. 307. Tel. 4099160/4027561
Montevideo, Uruguay

Secretario de Redacción
Dr. Eduardo Mayans

Corrección
Dr. Eduardo Mayans
Germán Barreto

Producción Gráfica
Editorial Vesalius
Acevedo Díaz 1230. Tel. 400 2726
E-mail: editorial.vesalius@internet.com.uy

Paciente Crítico es la publicación de la Sociedad Uruguaya de Medicina Intensiva.

® Copyright Sociedad Uruguaya de Medicina Intensiva (SUMI)
SUMI se reserva los derechos en su totalidad. No se puede reproducir total o parcialmente en ninguna forma (electrónica, fotográfica, fotocopia, grabaciones u otro medio o sistema de recopilación de información), ningún sector de la Revista, salvo con la autorización escrita del Comité de Redacción.

Impreso en Impresora Dolores Ltda. Asencio 1400, Dolores (Soriano, Uruguay).Tel. (0534) 2069*. Edición amparada en el Decreto 218/996 de la Comisión del Papel.
Dep. Legal 68.020

PAC CRITICO 2002; 15(1-3): 3

EDITORIAL

PACIENTE CRÍTICO

Paciente Crítico en el CTI

Estimados colegas:

En la actual situación de crisis que vive la salud y en particular la Medicina Intensiva la revista Paciente Crítico, vocero oficial de la especialidad no cuenta en la actualidad con ningún apoyo de la industria farmacéutica e instrumental médico para ser editada como históricamente lo realizaba.

Sabemos la situación de los laboratorios y las industrias afines vinculadas al quehacer de la medicina intensiva, pero la realidad es que por una u otra razón hoy no contamos con su apoyo. La SUMI no ha renunciado a sus obligaciones y entiende que este esfuerzo debe mantenerse a pesar de las penurias económicas que nos agobian. La Sociedad correrá con todos los gastos que implique la edición de este número extraordinario.

Entendiendo que es un logro que debe ser preservado ya que en la publicación se dan a conocer trabajos de autores nacionales que de otro modo no accederían a una revista de la especialidad que cumple actualmente con exigencias a nivel internacional.

Estimula sobre todo a los investigadores jóvenes, que ven en ella la posibilidad de hacer conocer sus trabajos al resto de sus colegas en el país y el exterior.

Para las arcas de la sociedad implica un enorme esfuerzo, pero creemos de capital importancia la continuidad del emprendimiento.

En nuestro país, siempre hacer cosas es difícil, pero en la actual situación las dificultades se multiplican, por ello creemos que estos son los momentos donde sin pensar en personalismos, estamos y estaremos como directiva estimulando actividades que defiendan la especialidad y que mantengan el neto perfil de la misma.

Pedimos a los colegas que sigan el empeño de la producción científica a pesar de las condiciones de extrema dureza, con ello demostramos que no nos ganó la depresión ni la indiferencia sino por el contrario, que nos invada la esperanza de un futuro más venturoso para todos.

Comisión Directiva de SUMI

PAC CRITICO 2002; 15(1-3): 4-8

COMENTARIO EDITORIAL

PACIENTE CRÍTICO

Nuevo enfoque para la intubación difícil

Comentario a propósito del artículo del Dr. Julio Cabrera

Dr. Carlos Rodrigo[1]

El trabajo de Cabrera y colaboradores nos permite rever el tema de la intubación traqueal difícil, presentando una técnica de diseño propio destinada a resolver este problema que puede ser causa de complicaciones severas o muerte [(1)].

La intubación traqueal es una de las intervenciones habituales de mayor importancia entre las que se realizan en la unidad de cuidados intensivos. Efectuada correctamente, es una maniobra que generalmente salva la vida del paciente. Sin embargo, cuando se practica por personas sin los conocimientos básicos y el entrenamiento necesario, realizándola sin una correcta evaluación de la vía aérea y con un mala técnica puede desencadenar una cascada de complicaciones.

Alrededor de uno cada 200 pacientes en cuidados intensivos resulta inesperadamente difícil de intubar y en torno de 25% de los pacientes sujetos a este procedimiento requieren varios intentos [(2,3)]. Las causas más corrientes son estructuras anatómicas anormales imprevistas, una laringe de posición muy anterior o una lengua grande o ambas situaciones. Debe destacarse que en algunos casos es una maniobra de emergencia que se realiza en condiciones adversas, con un entorno de importante tensión emocional, mientras que en otras oportunidades es un procedimiento programado (cambio de tubo en un paciente ventilado). Cualquiera que sea la situación es indispensable recordar algunos conceptos básicos que deberían aplicarse cuando el intensivista se enfrenta a la realización de una intubación traqueal en un paciente con insuficiencia respiratoria aguda y que frecuentemente son olvidados o no tenidos en cuenta. Es imprescindible contar en ese momento con todo el material necesario en particular un equipo adecuado de ventilación manual tipo Ambu con su máscara, un laringoscopio tipo Macintosh con varias hojas curvas, tubo de Mayo, un sistema de aspiración adecuado, etcétera y contar si es posible con un ayudante. Deberá realizarse una preoxigenación obligatoria de dos minutos de duración antes de cada intento lo que nos permite generalmente obtener una saturometría mínima de seguridad (≥90%). También deberá procederse con la mayor calma posible tratando de realizar una maniobra poco agresiva, donde cada tentativa de intubación no debe prolongarse excesivamente interrumpiéndola ante alguna dificultad a los efec-

1. Supervisor Grado 5. Centro de Tratamiento Intensivo e Intermedio, Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Montevideo, Uruguay.

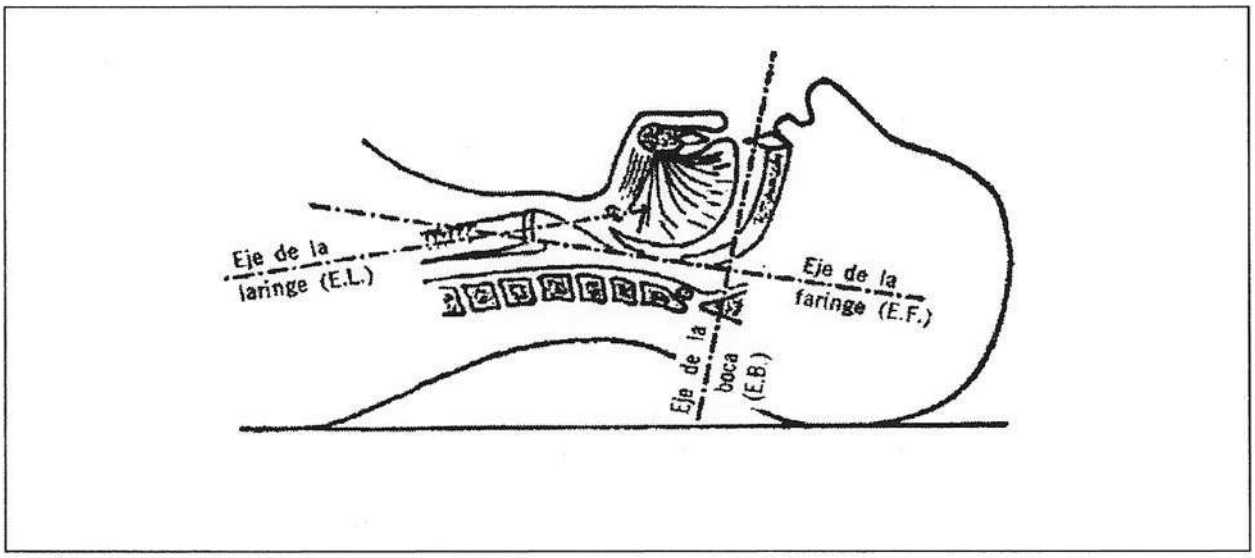

Figura 1. Ejes normales de la vía aérea (boca, faringe y laringe)

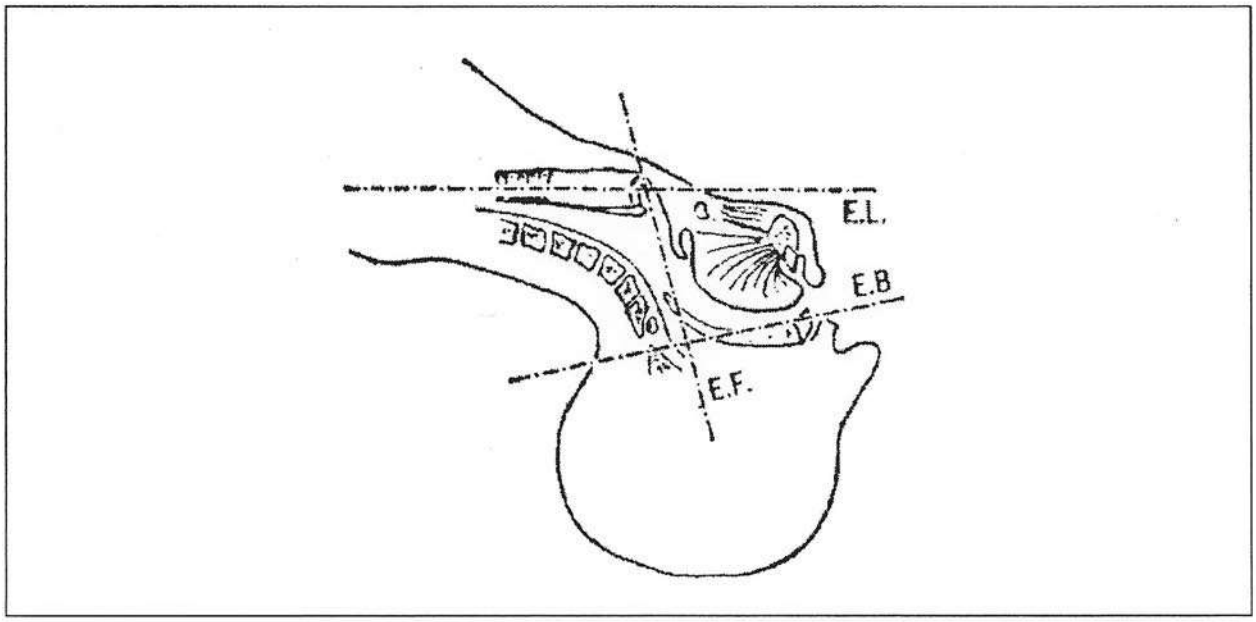

Figura 2. Desarticulación de los ejes en posición de hiperextensión de la cabeza (imposible visualizar glotis)

tos de realizar una nueva oxigenación. Un aspecto fundamental es colocar la cabeza en una posición correcta, lo que permite una buena visualización de la glotis y asegura una intubación segura [2,4]. En ese sentido debe evitarse el plano horizontal con extensión extrema del cuello y la cabeza colgada, posición conocida como de Jackson utilizada para la laringoscopía por suspensión, lo que eleva excesivamente la laringe e impide su visualización, desarticulando los tres ejes de las vías aéreas: cavidad bucal, faringe y laringe (figuras 1 y 2). Resulta más conveniente elevar la cabeza unos 30 grados, colocar una almohadilla en la nuca con lo que se hacen coincidir los ejes de la faringe y de la laringe provocándose además el enderezamiento de la columna cervical (figura 3). Esta maniobra se complementa con la extensión moderada de la cabeza a expensas de la articulación occipitoatloidea hasta obtener una posición llamada de husmear (figura 4).

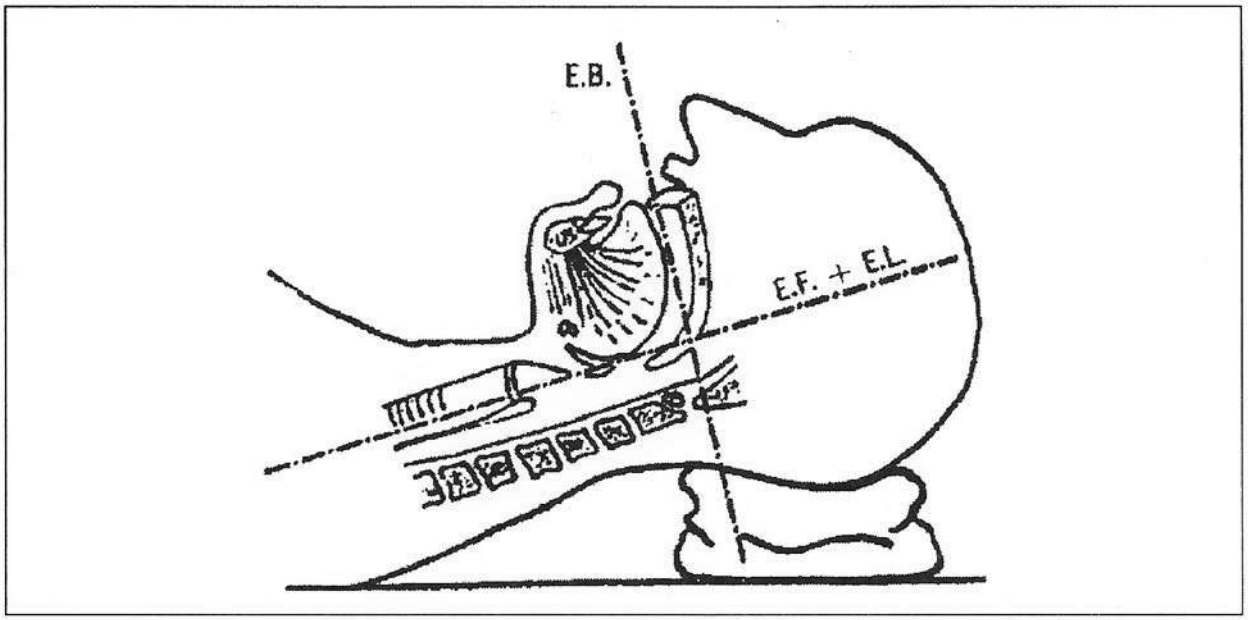

Figura 3. Colocación de almohadilla en la nuca (alinea ejes faríngeo y laringo-traqueal)

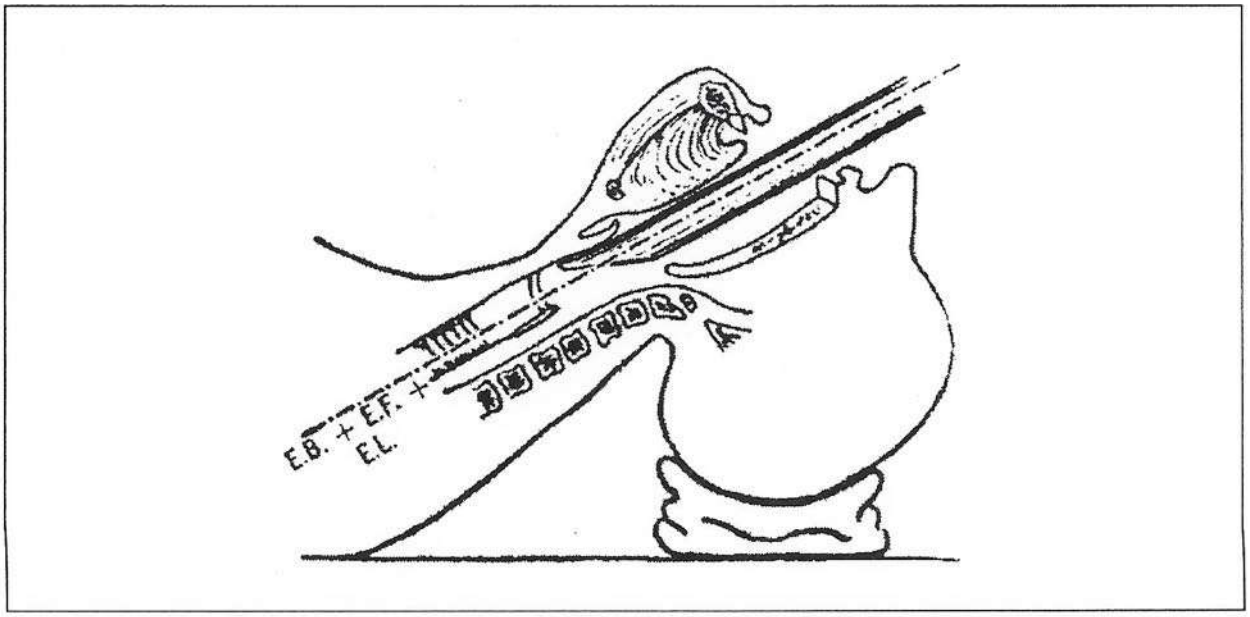

Figura 4. Colocación de almohadilla en la nuca (alinea ejes faríngeo y laringo-traqueal)

De esta manera, se logra que las estructuras de la vía aérea bucofaringe (laringe y tráquea) queden en un eje común, lo que facilita la intubación orotraqueal. También hay pacientes obesos de cuello corto que tienen una glotis en posición anterior, cuya visualización puede obtenerse utilizando una hoja de laringoscopio más corta en la posición ya descripta.

Debe recordarse que tomando firmemente el mango del laringoscopio con la mano izquierda se introduce la hoja por la comisura derecha rebatiendo hacia el costado a la lengua. No debe colocarse la hoja en la parte media de la boca, pues al traccionar hacia arriba para abrirla, pues puede comprimirse la lengua contra los incisivos y provocar una lesión cortante.

En general tomando todas estas precauciones puede lograrse una intubación satisfactoria en la mayoría de los casos, aunque como ya dijimos hay un porcentaje de pacientes con dificultades que pueden requerir el auxilio de diferentes técnicas o fibrobroncoscopía. En muchos de estos casos, pese a una buena técnica no se logra visualizarse el orificio glótico, al estar tapado por la epiglotis o a veces no se observa ninguna de los dos estructuras, que sería el caso de los comprendidos en los grados III y IV de la escala de Cormack.

En este tipo de pacientes puede recurrirse a diferentes sistemas de intubación [6]: a través de una máscara laríngea n°5 por cuya luz puede pasar un tubo orotraqueal nº7 u 8 mmm, estiletes con luz en su extremo distal móvil e instrumentos que combinan la laringoscopía rígida y la fibroscopía de fibra óptica.

El dispositivo diseñado por Cabrera y colaboradores es ingenioso y consta de una sonda siliconada con una punta móvil comandada desde el mango y con esta movilidad se logra hasta un ángulo de 90 grados, pudiendo entonces sortear el escollo que implica una glotis anterior o una epiglotis grande. Tiene además una entrada lateral para la administración permanente de oxígeno durante la maniobra permitiendo una oxigenación apneica que evitaría la hipoxia. Tendría utilidad para todos estos casos difíciles, evitándose la necesidad de una fibrobroncoscopía con fibra óptica que no siempre está disponible, ofreciendo una alternativa de bajo costo y que permitiría un uso generalizado por los médicos intensivistas e incluso personal paramédico.

Se presenta la experiencia en intubaciones realizadas con este dispositivo en cadáveres en los que con la manipulación de la cabeza y cuello se simularon las posiones Cormack III, lográndose 45 éxitos con la guía contra cinco fracasos mientras que con la técnica tradicional y sin guía se obtuvieron 100% de fracasos. Este resultado tan contundente en apariencia debe ser mediatizado por tratarse de una experiencia con cadáveres donde no se deben vencer las resistencias que ofrece habitualmente el paciente al defenderse o ante la existencia de trismo o hipertonía muscular.

Pese a la simpleza del dispositivo, probablemente sea necesario algún tipo de entrenamiento o familiaridad previa del operador para lograr un uso correcto. Por tratarse de una técnica sencilla y de bajo costo, creo que su futuro desarrollo es promisorio, lo que permitiría incorporarla en el instrumental básico requerido en la intubación traqueal.

Debe recordarse siempre que mientras el paciente tenga ventilación espontánea, basta colocar una mascara de oxígeno para lograr una saturometría de seguridad, permitiendo realizar las medidas anteriormente mencionadas a los efectos de lograr una intubación correcta, por lo que no son necesarios en la mayoría de los casos apuros, maniobras intempestivas o agresivas que pueden ocasionar lesiones importantes en boca, lengua, cuerdas vocales así como perdida de dientes.

Habitualmente hay un déficit en la enseñanza de todo lo relativo a la intubación traqueal en la emergencia, frecuentemente el médico o paramédico no ha tenido un adecuado aprendizaje práctico previo, adquiriéndolo de hecho en el propio campo de batalla ,lo que naturalmente tiene un costo en mayor morbilidad.

Bibliografía

1. **Cabrera J, Martínez C, Montoya E, Urrutia A.** Nuevo método para la intubación difícil. Paciente Crítico 2002; 15(1-3): 80-83

2. **Levitan R, Ochroch A.** Airway management and direct larygoscopy in Managing the airway in the critically patient. In: Critic Care Clinics. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 373-388 (Volume 16,3).
3 **O'Connor M, Keamy M, Hall J.** Atención de las vías respiratorias. In: Hall J, Schmidt G, Wood L. Cuidados Intensivos. México: McGraw-Hill Interamericana, 1998: 119-30.
4. **Collins V.** Anestesia endotraqueal: consideraciones técnicas. In: Collins V. Anestesiología. México: Interamericana, 1976: 289-312.
5. **Rodricks M, Deutschman C.** Emergent airway management. In: Ochroch A, Deutschman C (eds). Managing the airway in the critically ill patient. Critical Care Clinics, vol. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 389-409.
6. **Foley L, Ochroch A.** Bridges to establish an emergency airway ana alternative intubating techniques. In: Ochroch A, Deutschman C (eds). Managing the airway in the critically ill patient. Critical Care Clinics, vol. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 429-44.

Fe de erratas

En el artículo "Neumonía asociada a la ventilación", de los Dres. Julio César Medina, Carlos Formento, Julio Pontet y colaboradores, publicado en el número anterior de Paciente Crítico (Pac Crítico 2001;14(3):119-136), se cometió un error en la tabla 3 (página 127). En la primera fila, donde dice "Carbamacepina" debió decir "Carbapenems".

Las disculpas del caso al autor y a los lectores.

PAC CRITICO 2002; 15(1-3): 9-12

COMENTARIO EDITORIAL

PACIENTE CRÍTICO

Piperacilina-tazobactam

Comentario a propósito de la conferencia del Profesor José María Casellas

Dr. Humberto Correa

JM Casellas nos ilustra no sólo sobre las características y propiedades de la asociación piperacilina/tazobactam , sino sobre betalactamasas en general, antibióticos más o menos inductores de las mismas, diferencias entre betalactamasas en diferentes regiones y también sobre las causas de la diseminación de cepas resistentes en UCI. La erudición de JMC, su aptitud docente y su carácter de investigador internacional serio, nos proporcionan cada vez que tenemos oportunidad de escucharlo, nueva información de buena calidad, síntesis y seguridad. Le agradecemos una vez más su disertación, que esperamos sea continuada en el futuro por nuevos intercambios. Todos ellos nos han enriquecido.

Piperacilina/tazobactam se ha incorporado a nuestro arsenal terapéutico antimicrobiano. Si bien ya lleva casi 10 años en otras partes del mundo [1], llegó a nosotros recién en el 2000. Es un antimicrobiano "nuevo", poderoso, de amplio espectro y caro. Los intensivistas, especialmente aquellos que nos interesamos en el estudio de las infecciones graves, estamos ávidos de medicamentos potentes y seguros (no muy costosos), que nos permitan curar la mayor parte de los pacientes críticos sépticos, infectados por asociaciones de bacterias o por patógenos multirresistentes nosocomiales (PMRN).

En la práctica diaria de nuestro oficio ,estamos habituados a que el tratamiento antimicrobiano fracase en cuatro de cada diez oportunidades a pesar de emplear el "mejor" antibiótico contra una cepa sensible *in vitro*. Estamos habituados a que la introducción de un nuevo antimicrobiano potente nos ofrezca 100% de efectividad el primer año, y poco más tarde pierda 30% de su poder. Estamos habituados a que las neumonías por *Pseudomonas aeruginosa* sean difíciles de tratar con cualquier antibiótico. Pero somos persistentes, las ilusiones se mantienen, y siempre estamos esperando el nuevo producto mágico, que sustituya a los que se debilitaron, y que cure más pacientes, más rápido. Piperacilina/tazobactam no es ese producto, pero es un buen antimicrobiano eficaz frente a varios PMRN. A este buen antimicrobiano debemos buscarle un lugar

¿Qué lugar?

No cualquiera, si no el más adecuado posible en la fila de nuestras armas para combatir las bacterias cuando estas nos han agredido.

Piperacilina -producto semisintético- pertenece a los antibióticos betalactámicos, y dentro de ellos es una de las acilaminopenicilinas. Es de muy amplio espectro, siendo eficaz frente a enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, cocos Gram positivos y la mayoría de los anaerobios. Sin embargo, su acción se fue debilitando a medida que su empleo se extendió. Las bacterias se defendieron ante este nuevo ataque y desarrollaron una contraofensiva eficaz: las betalactamasas. Este factor enzimático lo sacó del campo, pero el "escudo" del tazobactam con que volvió le restauró gran parte de su actividad. Esto es tratado extensa y claramente por JMC.

Piperacilina/tazobactam (PTZ)es útil actualmente para combatir casi todas las enterobacterias, también una proporción de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, enterococo, neumococo, estafilococo sensible a meticilina y casi todos los anaerobios.

Es ineficaz frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR), *Stenotrophomonas maltophila* y *Bulkholderia cepacia.* La presencia de tazobactam le confiere eficacia frente a un cierto numero de cepas de *Acinetobacter.* Por otra parte es poco inductor de betalactamasas. O sea que (descontando SAMR y las otras excepciones mencionadas) ¡se parece al personaje mágico que esperamos! Pero antes de hacerlo pasar, debemos preguntarle varias cosas: ¿frente a cuántas cepas de *Pseudomonas* locales es eficaz in vitro? ¿Cuántas veces es exitoso frente a *Acinetobacter*? ¿Es superior a imipenem, meropenem o cefoperazona/sulbactam en nuestras unidades? ¿O es igual? ¿O, en qué casos es superior, en qué casos igual y en qué casos inferior? ¿y si es igualmente eficaz, es más o menos nocivo; y es más o menos caro medido en dosis de un día?

Las más importantes de estas preguntas deben ser respondidas en cada medio, pues la sensibilidad puede variar de un sitio a otro, de una región a otra. La última pregunta debe ser respondida en todos los sitios en forma parecida.

Son las preguntas que debe responder todo recién llegado, no solo PTZ. Como muy bien lo propone JMC, PTZ es un antimicrobiano casi exclusivo para infecciones graves de UCI (y quizá también nosocomiales graves fuera de UCI, podemos agregar). Si nos referimos solamente a las infecciones nosocomiales graves ocurridas en las "grandes unidades" de cuidados intensivos (con mayor número de plazas, instaladas en grandes hospitales/sanatorios, en las cuales se emplean mucho los antimicrobianos de amplio espectro) el panorama bacteriano de la infección nosocomial "tardía" en UCI (más de cuatro días) está dominado por *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophila* y SAMR. Ocasionalmente pueden existir brotes de *Serratia*, *Klebsiella* multirresistente o *Enterobacter*, pero los primero nombrados son 80%. Ante este panorama, PTZ se presenta como un antibiótico potencialmente eficaz para 50% de los bacilos Gram negativos (BGN) multirresistentes. Por lo tanto su empleo puramente empírico como antibiótico único para BGN está prescripto.

Aunque puede ser igualmente eficaz que los carbapenemes frente a *Pseudomonas aeruginosa*, es poco eficaz frente a los otros no fermentadores. En una controversia esto sería contestado diciendo que hay trabajos que demuestran que "in vitro" y a veces in vivo [2] resultó mejor que imipenem, y que este puede estimular más la producción de betalactamasas. De cualquier forma cualquiera de los dos carbapane-

mes es más eficaz frente a *Acinetobacter*, y tanto PTZ como carbapenemes son ineficaces frente a *S. maltophila*.

La ventaja que tendríamos al pasarnos a PTZ como primera elección empírica -como lo propone JMC- sería la disminución de la presión inductora de betalactamasas y la recuperación consiguiente de la eficacia de algunos antimicrobianos.

Pero hacer esto a ciegas es un proceder erróneo en nuestras unidades -al menos de Montevideo-: descubriríamos la cobertura de todo BGN no fermentador que no fuera *P. aeruginosa*.

¿Qué hacer entonces?

Opino que un camino posible es el siguiente:

1) Estudiar la eficacia in vitro sobre un número importante de cepas de BGN recuperadas de la UCI, y secundariamente de salas de cuidados intermedios o de salas de medicina o cirugía del hospital. Habría que dividir entre patógenos de los primeros días y patógenos tardíos (los verdaderos nosocomiales).
2) Conocida la eficacia comparativa (contra carbapenems y cefoperazona/sulbactam), tenerlo como opción frente a la sospecha o hallazgo de *P. aeruginosa* o enterobacterias. Si en el estudio previo de eficacia in vitro es superior ó igual a sus competidores preferir PTZ.
3) En cualquier infección nosocomial grave -excepto de origen urinario- en que se emplea por sospecha fundada o certeza de *P. aeruginosa* emplearlo asociado siempre a amikacina. Si se emplea ante sospecha o certeza de enterobacterias puede usarse solo.
4) Para tratamiento específico de *P. aeruginosa* que le sea sensible o de enterobacterias, debe considerarse un antibiótico útil y muy adecuado.
5) Ante igualdad de eficacia con cualquier otro tratamiento considerar el costo.
6) Un estudio multicéntrico de su eficacia clínica en las UCI de Montevideo sería muy útil.

Otro aspecto

PTZ se ha demostrado muy eficaz para el tratamiento empírico inicial de algunos cuadros infecciosos graves procedentes de la comunidad u originados en sala hospitalaria (no UCI): sepsis peritoneal, neumonía grave, infecciones severas de partes blandas, sepsis del área ginecológica y obstétrica, fiebre en neutropénicos y bacteriemia [3-5]. Su perfil de eficacia (enterobacterias, enterococo, estreptococos y todos los anaerobios) lo hace casi ideal para sepsis obstétrica y sepsis peritoneal. También para tratar sepsis pulmonar de la comunidad en pacientes ancianos, decrépitos alcoholistas y desnutridos. Sin embargo para tratar infecciones peritoneales u obstétricas graves de origen comunitario tiene competidores ó asociaciones igualmente eficaces y más baratos. En sepsis de partes blandas o de mediastino posterior, dada la tremenda gravedad que encierran, no debería empelarse PTZ solo si no asociado a otro anaerobicida y quizá a amikacina. Igualmente para tratar estos dos cuadros existen asociaciones potencialmente más económicas.

Modo de empleo terapéutico

PTZ se emplea sólo por vía endovenosa, difunde bien en el organismo, menos al espacio subaracnoideo, se elimina casi totalmente por la orina -donde se concentra mucho- y sólo se elimina 5% por la bilis. Su vida media es corta. Tiene escasa toxicidad.

Pertenece al grupo de antimicrobianos "tiempo dependientes". Su eficacia es mayor cuanto mayor tiempo la concentración está por encima de la CIM. La dosis que se encuentra recomendad en el texto de Kucers y colaboradores [5] es de cuatro gramos de P y 0,5 de T i/v cada 8 horas: total 12/1,5 g de PTZ por día. Sin embargo en sepsis severas debe emplearse la misma dosis cada 6 horas (16/2 g por día). Otros autores recomiendan que para tratar patógenos con MIC elevada es justificado emplear dosis mayores: 3/0,375 de PTZ cada tres horas: total 18/2,25 de PTZ en un día [6]. Cada dosis se suministra i/v por tubuladura en un periodo que varía entre 5 y 30 minutos. En pacientes con *clearance* de creatinina (ClCr) < 40 el plazo inter-dosis se aumenta en dos horas, y si el ClCr es < 20 se aumentan cuatro horas sobre el básico. En pacientes con insuficiencia renal y hemodiálisis se recomienda inyectar luego de la hemodiálisis 1/3 de la dosis.

PTZ puede administrarse también en perfusión continua. Eduard Grant y colaboradores comunican el siguiente método [6]: dosis carga de 2/0,25 de PTZ en 30 minutos y luego la perfusión de 8/1 de PTZ en 150 ml de suero fisiológico a razón de 7 ml/hora. Si se trata de una infección nosocomial grave (o sospecha de *P. aeruginosa*) se hace la misma carga y se perfunden 12/1,5 de PTZ en 150 de suero fisiológico a 7 ml/hora. La perfusión continua de PTZ asegura niveles permanentes de fármaco, menos cantidad del mismo y menos manipulación para la administración. Son factores que aparentemente aumentarían la eficacia (un hecho aún no demostrado), disminuirían los costos y el tiempo de trabajo.

Bibliografía

1. **Sorgel F, Kinzing M.** The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of Piperacillin/tazobactam. J Antimicrob Chemother 1993; 31 (Supl A): 39-60.
2. **Eklund AE, Nord Ceand Awedish Study Group.** A randomized multicenter trial of piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilistatina in the treatment of patients with lower respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother 1993; 31 (Supl A): 79-86.
3 **Gorbach SL.** Treatment of intra-abdominal infections. J Antimicrob Chemother 1993; 31 (Supl A): 67-78.
4. **Tassler H, Cullman W, Elhardt D.** Therapy of tissue infections with piperacillin/tazobactam. J Antimicrob Chemother 1993; 31 (Supl A): 105-12.
5. Mezlocillin, azlocillin, pipetracillin and apalcillin, and tazobactam and brobactam. In: Kucers A, Crowe S, Grayson ML, Hoy J. The Use of Antibiotics. 5ª ed. Great Britain: Butterwort-Heinemann, 1997: 162 y 220.
6. **Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R.** Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. Pharmacotherapy 2002; 22(4): 471-83.

PAC CRITICO 2002; 15(1-3): 13-23

ARTÍCULO ORIGINAL

PACIENTE CRÍTICO

Síndrome de distrés respiratorio agudo e injuria pulmonar aguda: epidemiología

Dres. Mario Rodríguez Verde [1], Alfredo Rocha [2], Alberto Soler [3], Gisella Olguin [2], Sergio Moreale [4], Jhony Perin [4]

Resumen

La lesión pulmonar aguda (LPA) y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) son entidades frecuentes y graves que insumen gran parte de nuestros recursos.
Este estudio descriptivo-prospectivo pretende estimar la incidencia y mortalidad de ambos síndromes y conocer la epidemiología del SDRA, tratando de establecer factores de riesgo asociados a mayor mortalidad.
Ingresaron al estudio los pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos establecidos en el Consenso Americano–Europeo de 1992.
Se recolectaron datos en el período enero 2000–mayo 2001, incluyéndose: edad, sexo, estadía, enfermedad motivo del ingreso, puntaje APACHE II, causa del SDRA, días de ventilación mecánica, modo ventilatorio, puntaje de Murray, neumonía asociada al ventilador (NAV), disfunción orgánica múltiple (DOM) asociada, mortalidad y causa directa de muerte. Se registraron 108 pacientes con los criterios antedichos.
La edad promedio fue de 58±16,36 años, 60% sexo masculino, APACHE II promedio de 15±5,2 y estadía promedio de 13±11 días. La mortalidad global fue de 53,7%.
Del total, 81 presentaron SDRA y 27 LPA.
La incidencia anual para el SDRA fue 51,2 por 100.000 habitantes por año. Aquellos pacientes con distrés fueron 7% del total de ingresos y 20% de los ventilados.
La causa más común fue la infecciosa.
Su mortalidad llegó a 61,7%, siendo las causas más frecuentes de muerte el shock, la DOM y la hipoxemia.
La mortalidad de los traumatizados fue menor que la de los pacientes con patología médica (p<0,0007).
La neumonía asociada al ventilador como complicación no aumentó la mortalidad de

1. Director UCI COMEPA. Director UCI Hospital Paysandú.
2. Médico Intensivista UCI COMEPA. Médico Intensivista Hospital Paysandú.
3. Coordinador UCI Hospital Paysandú. Médico Intensivista UCI COMEPA.
4. Médico Residente Hospital Paysandú.
Unidad de Cuidados Intensivos COMEPA y Unidad de Cuidados Intensivos Hospital de Paysandú.
Correspondencia: Dr. Mario Rodríguez Verde. 18 de julio 1355. Paysandú,Uruguay.

los pacientes con SDRA, y los factores asociados a mayor mortalidad fueron: el número de disfunciones orgánicas extrapulmonares asociadas, la estadía y el motivo de ingreso.

Palabras clave: SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO-epidemiología
SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO-mortalidad

Summary

The acute lung injury (ALI) and the acute respiratory distress syndrome (ARDS) are serious and frequent situations which demand a great part of our resources.
This descriptive – prospective study aims at the estimate of the incidence and mortatlty of both syndromes and at knowing the ARDS epidemiology, trying to establish risk factors associated with a higher rate of mortality.
The patients who complied with the diagnostic criteria set by the American – European Consensus (1992) were admitted to the study.
Data collected from January 2000 up to May 2001 included: age, sex, stay, pathology motive for hospitalitation in ICU, APACHE II score, cause of ARDS, days of mechanical ventilation, ventilation mode, Murray score, pneumonia associated with ventilator (NAV), associated multiple organic disfunction (MOD), mortality and direct cause of death.
108 patients were registered in compliance with criteria above mentioned.
The average age was 58 16,36 years old; 60% males; APACHE II average of 15 5,2 and the average stay 13 11 days.
The global mortality was 53,7%. Of the total, 81 patients showed ARDS and 27 ALI.
The annual incidence for ARDS was 51,2/100000 inhabitants/year.
Patients with distress were 7% of the total admission and 20% of ventilated ones.
The most common cause was infectious etiology.
Mortality was of 61,7%; the most frequent causes of death being shock, MOD and hypoxemia.
Mortality of trauma patients was lower than that of patients with a medical pathology ($p<0,0007$).
Pneumonia associated with ventilation did not increase the mortality of ARDS patients.
The factors associated with higher mortality were the number of associated extralung organic disfuntions, the length of stay and the pathology motive for admission.

Key words: RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME-epidemiology
RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME-mortality

Introducción

La lesión pulmonar aguda (LPA) y fundamentalmente el síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), son patologías frecuentes y graves que insumen gran parte de nuestros recursos.

Han generado a nivel internacional una enorme cantidad de trabajos clínicos y de investigación de ciencias básicas.

Sin embargo, en nuestro país no conocemos en forma detallada su epidemiología.

El conocimiento sobre la incidencia y los factores de riesgo asociados con estos síndromes son importantes en el proceso de desarrollar nuevas intervenciones terapéuticas destinadas a mejorar la sobrevida.

Objetivos

A través de este estudio pretendimos estimar la incidencia y mortalidad de ambos síndromes y describir las características principales de los pacientes con SDRA, tratando de establecer factores asociados a mayor mortalidad.

Material y método

El siguiente estudio descriptivo-prospectivo fue realizado en el departamento de Paysandú, en dos unidades de cuidados intensivos (UCI) polivalentes de seis plazas cada una, durante un período de 17 meses comprendido entre enero de 2000 y mayo de 2001. Allí ingresan pacientes con patologías médicas, quirúrgicas y traumatizados.

Ingresaron al protocolo los pacientes ventilados con LPA y aquellos que desarrollaron SDRA en algún momento de su evolución [1]. Esta población no es cerrada dado que las UCI reciben pacientes de departamentos vecinos.

Recolección de datos:

En una planilla adjunta a la historia clínica se registraron diariamente los siguientes datos: nombre, edad, sexo, diagnóstico al ingreso, puntaje de severidad APACHE II [2], estadía en UCI, días de ventilación mecánica, día de comienzo de SDRA (tomado a partir del día del ingreso), puntaje de injuria pulmonar (LIS) [3], aparición de complicaciones como neumonía asociada a la ventilación (NAV), disfunción orgánica múltiple, causa pulmonar o extrapulmonar del SDRA, mortalidad, y causa directa de muerte.

Todos los pacientes fueron ventilados en modo SIMV, muchos de ellos con presión de soporte, con volúmenes corrientes entre 8 y 10 ml/Kg y PEEP que no excedió de 20 cm de H_2O.

Definiciones

Para definir LPA y SDRA nos basamos en el Consenso Americano-Europeo de SDRA [1]. Los criterios son los siguientes: 1) inicio agudo; 2) PaO_2/FiO_2 menor o igual a 300 mmHg para LPA y PaO_2/FiO_2 menor o igual de 200 mmHg para SDRA; 3) infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax de frente; y 4) presión capilar pulmonar enclavada menor o igual a 18 mmHg, cuando ésta pueda ser medida, o ausencia de evidencia clínica de hipertensión en aurícula izquierda.

Dado que los efectos de la presión positiva espiratoria (PEEP) son tiempo dependiente no fue incluida en la definición.

Se consideró la existencia de NAV ante la presencia de foco pulmonar clínico o radiológico (localizado, nuevo y persistente) asociado a secreciones purulentas en la vía de aire intubada, fiebre, hiperleucocitosis o leucopenia sin otra causa y patógenos potenciales en el cultivo de aspirado traqueal [4] y/o lavado bronquioloalveolar. Se consideró a la neumonía como causa de SDRA cuando ésta no se acompañó de evidencia de sepsis grave. Los pacientes que cumplían simultáneamente con criterios de neumonía y sepsis grave fueron considerados como sepsis.

La presencia de disfunción orgánica se basó en la Conferencia del Consenso para Definición de Sepsis, sepsis severa y shock séptico-ACCP-SCCM [3].

El diagnóstico de cada disfunción se basó en los criterios de Marshall [6,7].

Como causa directa de la muerte se tomó la condición fisiopatológica predominante en las seis horas previas al fallecimiento. Cuando coexistió más de una condición, se consideró como causa la DOM.

Análisis estadístico

Todas la variables fueron examinadas mediante análisis univariado.

Para las variables continuas se usó el test de T de Student y para las variables categóricas el Chi-cuadrado. Todos los test fueron de dos colas. Con las variables que estaban significativamente asociadas con una mayor mortalidad en el análisis univariado y con aquellas que sin llegar a este nivel de significación, pero que pensamos eran clínicamente importantes, se construyó un modelo de regresión logística múltiple. Todos los análisis estadísticos fueron realizados en el programa SPSS versión 8.0 (SPSS Inc., Chicago, EEUU).

Tabla 1

Enfermedad médica	Nº pacientes
Cardiovascular (PCR, EAP, IAM, etc.)	15
Respiratorio (neumonia)	13
Sepsis respiratoria	2
Sepsis por catéter	1
Sepsis urinaria	3
Neurológico (AVE)	20
Meningoencefalitis	3
Mal convulsivo	1
Intoxicación	3
Enfermedad quirúrgica	
Sepsis peritoneal	9
Sepsis ginecologica	1
Peritonitis	2
Postoperatorio neuroquirúrgico	6
Postoperatorio gastrointestinal	2
Postoperatorio vía biliar	1
Pancreatitis	2
Enfermedad traumática	
Traumatismo encefalocraneano	17
Politraumatizado	7

Resultados

El Departamento de Paysandú cuenta con una población de 111.509 habitantes.

En los 17 meses que duró el período de encuesta, ingresaron 1.144 pacientes a las dos UCI y recibieron ventilación mecánica 396 pacientes (34,6%).

Ingresaron al protocolo 108 pacientes (9,4% del total de ingresos y 27% de los pacientes ventilados), de acuerdo a la enfermedad que motivó el ingreso a UCI se dividieron en médicos (61, 56,5%), traumatizados (24, 22,2%) y quirúrgicos (23, 21,3%) (tabla 1).

La edad promedio fue de 58 años ± 16,36, rango entre 15 y 86.

La distribución por sexos fue 60% masculino y 40% femenino.

Tabla 2. Causas de SDRA

	Nº de pacientes	Porcentaje
Neumonía	33	41,7%
Sepsis	17	21%
Aspiración pulmonar	9	11,1%
PCR	7	8,5%
Contusión pulmonar	5	6,1%
Injuria encefálica aguda	4	4,9%
Pancreatitis aguda	1	1,2%
Causa desconocida	5	6,1%

El APACHE II promedio fue 15±5,2, con una estadía de 13±11 días y un promedio de días de ventilación de 11,3±9,24.

Hubo 27 pacientes (25%) que cumplieron criterios de LPA y 81 pacientes (75%) cumplieron criterios de SDRA en algún momento de su evolución.

La mortalidad global fue del 53,7%

Características de los pacientes con SDRA

Los pacientes con SDRA representaron 7% de los ingresos a UCI y 20,5% de los pacientes ventilados y tuvieron una incidencia de 51,3 casos por 100.000 habitantes por año.

Las principales causas de SDRA fueron neumonía y sepsis (tabla 2). Las dos juntas constituyen la etiología de dos tercios de los casos de SDRA.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad entre SDRA de origen pulmonar y SDRA de origen extrapulmonar (tabla 3).

NAV y SDRA

35 (43,2%) pacientes con SDRA desarrollaron NAV.

El número de pacientes fallecidos fue mayor dentro de la población sin NAV que entre los que sufrieron esta complicación, estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p<0,06$).

Los pacientes que desarrollaron NAV tuvieron mayor número de días de VM y estadía más prolongada en UCI (diferencias que son estadísticamente significativas) (tabla 4).

Los patógenos responsables de infección pulmonar fueron:

- Bacilos Gram (-):
  - *Klebsiella*: 18.
  - *Pseudomona aeruginosa:* 11.
  - *Escherichia coli:* 3.
  - *Acinetobacter*: 3.
  - *Enterobacter*: 3.
- Cocos Gram (+):
  - SAMS: 13.

Tabla 3

	Pulmonar	Extrapulmonar	p
Pacientes (%)	50 (61,7%)	31 (38,3%)	
Mortalidad	29 (58%)	25 (67,7%)	p N/S

Tabla 4

	Pacientes con neumonía n: 35	Pacientes sin neumonía n: 46	p
Estadía	19,18±11,4	8,38±5,21	p< 0,005
Días de ARM	17,06±10,71	7,14±4,30	p< 0,005
Mortalidad	18(50%)	34(69%)	p<0,06

  - SAMAR: 8.
  - Neumococo: 4.
- Hongos: *Candida albicans* 3.

DOM y SDRA

De los pacientes con SDRA, 68 (84%) desarrollaron en algún momento de su evolución una o más disfunciones orgánicas.

La frecuencia de las disfunciones orgánicas se observa en la tabla 5.

La disfunción orgánica extrapulmonar más frecuente fue la hemodinámica.

- 25 (31%) de los pacientes sufrieron dos disfunciones extrapulmonares;
- 23 (28,4%) desarrollaron tres y 13 (16%) desarrollaron una sola disfunción extrapulmonar;
- 13 (16%) de los pacientes con SDRA no presentó ninguna disfunción extrapulmonar.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a la presencia de disfunción orgánica y los días de VM o la estadía en UCI, mientras que las diferencias en la mortalidad fueron importantes dado que los pacientes sin disfunción tuvieron una mortalidad de 15,4%, en contraposición a los que si desarrollaron DOM, que tuvieron una mortalidad de 70,6% (p<0,00), como lo muestra la tabla 6.

Patología que motiva ingreso a UCI en SDRA

En 52 (63%) pacientes con SDRA el motivo de ingreso era una enfermedad médica, 16 (19,8%) quirúrgica y en 14 (17,3%) traumática.

Los pacientes que desarrollaron SDRA y su enfermedad era traumática tuvieron una menor mortalidad (28,6%) –estadísticamente significativa, p<0,007)– que aquellos con enfermedad médica, con una mortalidad de 72,5%.

Tabla 5

DOM	Nº de pacientes	Porcentaje
Hemodinámica	56	69%
Encefálica	42	52%
Renal	41	50,6%
Hematológica	19	23,5%
Hepática	5	6,2%
Gastrointestinal	2	2,5%

Tabla 6

	Sin DOM	Con DOM	p
Estadía	12,77±4,47	12,63±10,47	p N/S
Días de VM	10,31±4,75	11,20±9,52	p N/S
Mortalidad	2 (15,4%)	48 (70,6%)	p<0,000

Tabla 7

	Nº de pacientes	Porcentaje
Shock	21	42%
DOM	10	20%
Hipoxemia	10	20%
IEA (injuria encefálica aguda)	8	16%
Desconocida	1	2%

Los pacientes con enfermedad quirúrgica tuvieron una mortalidad de 56,3%. Relacionada con la mortalidad de los pacientes traumáticos, no es una diferencia estadísticamente significativa (p<0,06).

SDRA: causa directa de muerte

Véase la tabla 7.

SDRA: factores asociados con mortalidad incrementada

Con aquellas variables que previamente, mediante análisis univariado, se habían encontrado asociadas a un aumento de la mortalidad o cercanas a ser estadísticamente significativas, se construyó un modelo de regresión logística múltiple.

Esto nos permite conocer cuál de estas variables continuaba teniendo un efecto independiente, luego de controlar las demás variables importantes.

Mortalidad fue tomada como la variable dependiente y las variables independientes identificadas prospectivamente fueron:

- edad;
- estadía;
- APACHE II;
- enfermedad de ingreso;
- día de inicio de SDRA;
- su origen pulmonar o extrapulmonar;
- NAV;
- cada una de las disfunciones orgánicas;
- número de disfunciones orgánicas.

Se encontraron tres variables como predictores independientes de mortalidad en este grupo de pacientes con SDRA. Ellas fueron:

1) el número de disfunciones orgánicas extrapulmonares;
2) la estadía en UCI;
3) la patología que motivó el ingreso.

Ninguna de las otras variables logró un nivel de significación.

Cuando se comparó los pacientes con SDRA con el grupo con LPA surgió la tabla 8.

Existen diferencias estadísticamente significativas con mayor mortalidad, mayor número de disfunciones orgánicas por paciente y mayor incidencia de NAV como complicación infecciosa asociada, también predomina de manera significativa la patología médica como motivo de ingreso en los pacientes con SDRA con respecto a LPA.

No existieron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a edad, escore de APACHE II, estadía en UCI, días de VM de los pacientes, así como tampoco en el origen pulmonar o extrapulmonar de la injuria.

Discusión

Incidencia

Nuestros hallazgos mostraron una incidencia de 51,3 casos por 100.000 habitantes por año para SDRA.

En la literatura consultada hallamos que en EE.UU. en el año 1972, el National Institute of Health refirió una incidencia de SDRA de 75 casos por 100.000 habitantes por año [8], estudios más recientes encuentran una incidencia menor, de 13,5 por 100.000 h/año, encuesta realizada en unidades de cuidados intensivos de Suecia, Dinamarca e Islandia [9].

Algunos investigadores, basándose en los datos de los tres últimos años del NIH ARDS Network, sostienen que la estimación original de 75 casos por 100.000/año podría ser correcta [10].

Mortalidad

La mortalidad de los pacientes con SDRA en nuestro estudio fue de 61,7%.

En la literatura, la mortalidad del SDRA varía en un amplio margen comprendido entre 20 y 70%, por ejemplo Lhur y colaboradores [9] refieren un porcentaje de 41%,

Tabla 8

	LPA n: 27 (25%)	SDRA n: 81 (75%)	p
Edad	55±16,3	58±16	p N/S
APACHE II	15,6±4,7	14,7±5,3	p N/S
Días VM	12±8,2	11,3±10	p N/S
Estadía	16±10,3	13±12,5	p N/S
Enfermedad al ingreso:			
- médica:	10(37%)	52(63%)	p<0,03
- no-médica (quirúrgica y traumatológica):	17(63%)	30(37%)	
Causas			
Neumonía	7(26%)	33(41,7%)	p N/S
Sepsis	5(18,5%)	17(21%)	p N/S
Aspiración	4(14,8%)	9(11%)	
Pancreatitis aguda	0	1(1,2%)	
Contusión pulmonar	0	5(6,1%)	
PCR	0	7(8,5%)	
Injuria encefálica aguda	8(29,6%)	4(4,9%)	
Intoxicación	1(3,7%)	0	
PTG	1(3,7%)	0	
Desconocida	1(3,7%)	5(6,1%)	
Origen			
pulmonar:	11(40,7%)	50(61,7%)	p N/S
extrapulmonar:	16(59,2%)	31(38,3%)	p N/S
NAV	14(51,8%)	63(77,7%)	p<0,02
DOM	11(43,2%)	68(84%)	p<0,000
Mortalidad	8(29,6%)	50(61,7%)	p<0,003

para Doyle y colaboradores [11] la mortalidad global fue de 58%, Zilerberg [12] coincide con los trabajos de Doyle, y el trabajo de Ferring y Vincent [13] refiere un porcentaje de 52%. Es de destacar que ninguno de estos cuatro reportes encuentran diferencias de mortalidad entre los dos síndromes, hecho que no comprobamos en nuestra encuesta.

Factores pronósticos

La severidad del deterioro oximétrico, medida a través de la relación PaO_2/FiO_2, tomado en forma precoz, generalmente no se asocia con mayor mortalidad [12,14-16]. Varios reportes, aquellos publicados por Zilbergerg y Epstein [12], Doyle y colaboradores [11], citan similar mortalidad entre pacientes con índice PaO_2/FiO_2 menor de 200 y aquellos que con índice mayor de 200, esto sugiere que ambos síndromes tienen similar pronóstico y se cuestionaría por lo tanto la distinción entre ambos.

Sin embargo, en nuestra serie, aquellos pacientes con LPA tuvieron una mortalidad francamente inferior (29,6%) frente a SDRA (61,7%), resultados que coinciden con lo propuesto por el Consenso. También existieron diferencias entre ambos grupos con respecto al número de disfunciones orgánicas extrapulmonares por paciente y a la enfermedad que motivó el ingreso, como hemos señalado.

En varios trabajos [17,18] se señala a la sepsis como una de las principales causas de SDRA, constituyendo un factor asociado a mayor mortalidad. En nuestra serie, constituye junto con la neumonía las principales causas de distrés, pero no encontramos que los pacientes con SDRA de causa séptica tuvieran diferente mortalidad que el resto de los pacientes con esta afección.

Causas de muerte

En nuestra serie, la incidencia de NAV fue de 43,2%, esta complicación infecciosa no influyó en la mortalidad; aunque determinó un mayor número de días de VM y de estadía en UCI.

Varios estudios [14,19] refieren que los pacientes con SDRA no fallecen de hipoxemia. En un estudio retrospectivo de 9 años de 111 pacientes con distrés se confirmó en sólo 30% a la hipoxemia como causa directa de muerte [20].

Entre las dos causas más comunes se citan la sepsis y la disfunción orgánica múltiple diferente a la respiratoria [11-13,20].

En nuestro estudio, identificamos mediante análisis multivariado tres variables como independientemente asociadas a una mayor mortalidad:

- Número de disfunciones extrapulmonares asociadas $p<0,0001$.
- Estadía en la UCI $p<0,0007$.
- Motivo de ingreso $p<0,0167$.

Conclusiones

1) Los pacientes con SDRA representan 7% de los ingresos a UCI y 20,5% de los pacientes ventilados y tienen una incidencia de 51,3 casos por 100.000 habitantes por año y una mortalidad de 61,7%.
2) Las principales causas de este síndrome fueron neumonía y sepsis, pero ninguna de las dos enfermedades tiene valor predictivo de mayor mortalidad en este grupo de pacientes.
3) Los pacientes con SDRA que desarrollaron NAV tuvieron mayor número de días de ventilación mecánica y estadía en UCI.
4) En los pacientes con SDRA identificamos, mediante análisis multivariado, tres variables como independientemente asociadas a mayor mortalidad, ellas son: número de disfunciones orgánicas extrapulmonares asociadas, estadía en la UCI y motivo de ingreso.
5) Existen diferencias de significación entre la mortalidad de los pacientes con SDRA y LPA (61,7% versus 29,6%). Los pacientes con SDRA presentaron más frecuentemente patología medica como motivo de ingreso (63% versus 37%), mayor número de disfunciones orgánicas por paciente (84% versus 43,2%) y mayor incidencia de neumonia asociada a la ventilación (77,7% versus 51,8%).

Bibliografía

1) **Bernard GR, Artigas A, Brigham K, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, And the Consensus Comittee, 1994.** Report of the American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanism, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 818-24.
2) **Knaus WA, Draper E, Wagner D, Zimmerman P.** APACHE II. A severity of disease classification sistem. Crit. Care Med. 1985; 13: 818-29.
3) **Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR.** An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1988; 138: 720-3.
4) **Correa H, Buroni M, Lindler C, Azanza E.** Infecciones nosocomiales en pacientes críticos. Pac Crítico 1993; 6(2): 71-90.
5) Members of American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Comittee.ACCP/SCCM Consensus Conference: definitions for Sepsis and Multiple Organ Failure and guidelines for the use of innovative therapies in Sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-74.
6) **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: 1638-52.
7) **Marshall JC.** A scoring system for multiple organ dysfunction syndrome. In: Reinbart K, Eyrich K, Sprung C. Sepsis. Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Berlín: Springer Verlag, 1994: 38-49.
8) **Murray JF and the staff of the Division of Lung Diseases, National Heart Lung and Blood Institute.** Mechanisms of acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 1977; 115: 1071-8.
9) **Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell C, Bonde J and the ARF Study Group**. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1849-61.
10) **Ware LB, Matthay M.** The Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 2000; 342: 1334-49.
11) **Doyle R, Szflarski N, Modin G, Wiener-Kronish J, Matthay M.** Identification of patients lung injury. Predictors of mortality. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1818-24.
12) **Zilberberg MD, Epstein SK.** Acute Lung Injury in the Medical ICU. Comorbid Conditions, Age, Etiology and Hospital Outcome. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1159-64.
13) **Ferring M, Vincent JL.** Is outcome from ARDS related to severity of respiratory failure? Eur Respir J 1997; 10: 1297-1300.
14) **Suchyta MR, Clemmer TP, Elliot CG, Forme J, Weaver LK.** The adult respiratory distress syndrome: a report of survival and modifying factors. Chest 1992; 101: 1074-9.
15) **Lewandowski K.** Epidemiological data challenge ARDS/ALI definition. Intensive Care Med 1999; 25: 884-6.
16) **Villar J, Pérez-Méndez L, Kacmarek RM.** Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome.1999. Intensive Care Med 1999; 25: 930-5.
17) **Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ.** Clinical risks for development of tha acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 293-301.
18) **Petty TL, Ashbaugh DG.** The adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. Ann Intern Med 1983; 98: 593-7.
19) **Montgomery B, Steger MA, Carrico CJ, Hudson LD.** Causes of mortality in patients with adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 485-9.
20) **Rocco TR, Reinert SE, Cioffi W, Harrington D, Buczko G, Simms H.** A 9-year, single-institution, retrospective review of death rate and prognosis factors in adult respiratory syndrome. Annals of Surgery 2001; 233: 414-22.

PAC CRITICO 2002; 15(1-3): 24-33

ARTÍCULO ORIGINAL

PACIENTE CRÍTICO

Nutrición yeyunal temprana en la pancreatitis aguda grave.

Estudio clínico tomográfico

Dres. Fernando Rodríguez Olivera [1], Beatriz Russomanno [2], Roberto Conti [3], Hugo Bertullo [4], Jorge Gerez [5], Norma Mazza [6], Nta. Mabel Pellejero [7]

Resumen

La nutrición enteral (NE) ha sido jerarquizada recientemente no sólo por su importancia nutricional, sino también por su efecto inmunomodulador en los pacientes críticos. Esto ha llevado al inicio de la misma en forma precoz, aún en pacientes con enfermedad aguda abdominal como peritonitis y pancreatitis. Esto está en contra de la conducta habitual en nuestro medio, donde los pacientes con pancreatitis aguda (PA) son habitualmente sometidos a largos períodos de nutrición parenteral total (NPT). Es así que decidimos iniciar un protocolo de NE temprana en pacientes con PA mediante la colocación de una sonda nasoyeyunal bajo control radioscópico y evaluar los resultados del seguimiento de los primeros 35 casos.

Se incluyeron un total de 35 pacientes con PA, de las cuales 21 fueron catalogadas como grave en base al score de gravedad APACHE II o a la clasificación tomográfica de Baltasar, o ambas. La nutrición se inició dentro de los cinco días de ingreso a la unidad con fórmulas poliméricas.

Se realizó un corte evolutivo el día de inicio de la nutrición (D0), a los siete días (D7) y a los 14 días de seguimiento (D14), donde se evaluó APACHE II, tomografía axial computarizada abdominal, glicemia, calcemia, amilasemia, residual gástrico y eventuales complicaciones evolutivas. Las curvas de APACHE II y amilasemia mostraron una tendencia descendente a lo largo de los 14 días de seguimiento. La TAC de abdomen evidenció mejoría o el mismo grado de Balthazar en 80% de los casos. La evolución me-

1. Médico intensivista. Ex residente de medicina intensiva.
2. Residente de medicina intensiva, Hospital Policial.
3. Postgrado de medicina intensiva, Hospital Policial.
4. Coordinador del Departamento de Medicina Intensiva CASMU, Jefe de la UNE.
5. Director del Departamento de Medicina Intensiva, Hospital Policial.
6. Directora del Departamento de Medicina Intensiva del CASMU.
7. Nutricionista, Unidad de Nutrición del CASMU
Departamento de Medicina Intensiva, Hospital Policial.
Departamento de Medicina Intensiva, CASMU.
Unidad de Nutrición (UNE), CASMU. Montevideo, Uruguay.
Correspondencia: Dr. Fernando Rodríguez Olivera. Ramón Escobar 1340 Apto 22. Montevideo, Uruguay. E-mail: daniel.rodriguez@semm.com.uy

tabólica fue hacia la estabilización de los parámetros evaluados. Evolucionaron a la mejoría 84% de los pacientes evaluados. Concluimos por tanto que la nutrición yeyunal precoz es viable en el curso de la pancreatitis aguda grave, sin determinar una reactivación de la enfermedad.

Palabras clave: PANCREATITIS
NUTRICIÓN ENTERAL

Summary

The importance of enteral nutrition has been reffer recently not only due to its nutritional importance but also because of the immunomodulatory effect in the critically ill patients. This has determined to initiate it earlier during the course of acute pancreatitis and peritonitis. Despite of that, in our country this patients are subjected to long periods of total parenteral nutrition. Because of that, we decided to begun a study of enteral nutrition trough a yeyunal feeding tube in patients with acute pancreatitis. Twenty one patients out of thirty five, classified as having severe acute pancreattis according with the APACHE II score and/or Balthazar scan classification were followed up during 14 days after starting nutritional support. APACHE II and amylase level showed a descending tendency; 80% of patients showed equal or better Balthazar grade during scan follow up.
84% of patients improve and leave alive the Intensive Care Unit. We conclude that early yeyunal feeding is possible during severe acute pancreatitis without producing a reactivation of it.

Key words: PANCREATITIS
ENTERAL NUTRITION

Introducción

Sabido es que la pancreatitis aguda determina un estado hipercatabólico que pone al paciente en una situación de riesgo nutricional e infeccioso. Esto, sumado al hecho de que los pacientes con pancreatitis aguda presentan curso evolutivo y estadía prolongada, hacen del soporte nutricional una piedra angular del tratamiento. En este sentido, el tratamiento nutricional en el curso de la pancreatitis aguda se centra en el concepto de "reposo pancreático", por lo cual el mismo se ha basado tradicionalmente en la administración de nutrición parenteral total (NPT). En la última década, sin embargo, han aparecido trabajos que han demostrado que es compatible realizar nutrición enteral (NE) con el concepto de "reposo pancreático". Se plantea que la NE cuando se administra distal al ángulo de Treitz no produce una reactivación de la enfermedad, basándose en el hecho que la administración yeyunal produce un bypass de la "zona gatillo" a nivel de la tercera porción del duodeno, donde se encuentran las células secretoras de colecistoquinina cuya secreción agravaría la enfermedad [1]. Es así que, aún cuando son pocos los estudios prospectivos que analizaron el impacto de la nutrición enteral (NE) en el curso de la pancreatitis aguda, los mismos indican que ésta disminuye las complicaciones sépticas, la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), el riesgo de translocación bacteriana intestinal, produciendo asimismo una mejoría en el estado inmunológico del paciente, disminuyendo la estadía en UCI, los procedimientos quirúrgicos y por tanto también los costos [2-6]. En nuestro medio, a pesar de ello, persiste el concepto de realizar largos períodos de NPT a todo paciente con pancreatitis aguda por lo que decidimos comenzar un protocolo de

nutrición enteral precoz distal al ángulo de Treitz en los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos o en la Unidad de Nutrición Enteral (UNE) a partir de enero de 2000.

Objetivo

Realizar un análisis prospectivo de la evolución clínica, tomográfica y metabólica de los pacientes con pancreatitis aguda en protocolo de soporte nutricional yeyunal precoz.

Material y método

Se incluyeron 35 pacientes, 15 del sexo femenino (43%) y 20 del sexo masculino (57%) con una edad promedio de 53±17 años (rango 18-78 años), ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos del Hospital Policial, CASMU o en la Unidad de Nutrición Enteral (UNE) del CASMU a partir de enero de 2000 con diagnóstico de pancreatitis aguda. El diagnóstico se realizó en base a la historia clínica, tomografía computada (TAC) de abdomen y dosificación de amilasemia. Asimismo se clasificó su etiología en litiásica, alcohólica, otras o indeterminada.

Se determinó el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas. Una vez hecho el diagnóstico y descartadas las contraindicaciones para el traslado, el paciente fue trasladado a la sala de radiología y bajo control radioscópico se colocó una sonda nasoyeyunal (SNY) según la técnica descripta en un trabajo previo [7]. Se consideraron contraindicaciones para el traslado del paciente: shock refractario o relación PaO_2/FiO_2 (PaFi) menor a 200 con PEEP mayor a 10 cm H_20. La presencia de residual gástrico aumentado (más de 600 ml en 24 horas) no se consideró contraindicación para realizar nutrición enteral (NE).

Una vez que la SNY se posicionó correctamente, distal al ángulo de Treitz (figura 1), el paciente fue llevado de regreso a la unidad y se comenzó la NE con fórmulas poliméricas comerciales o artesanales según la disponibilidad en el departamento. En dos casos (6%) no se pudo franquear el píloro por razones anatómicas, por lo que estos pacientes no fueron incluidos en el protocolo. En caso de utilizar fórmulas comerciales, se utilizó una que aporta cada 1000 ml: 44,3 g de proteínas, 34,7 g de lípidos, 143,9 g de hidratos de carbono, vitaminas, oligoelementos y elementos traza con una relación de 1 Kcal/ml (Osmolite). Se comenzó con una velocidad de infusión de 25 ml/h, la que se incrementó de a 25 ml/h cada 8-12 horas según tolerancia. En el caso de las fórmulas artesanales, se utilizó un preparado en base a maltodextrina 140 g más caseinato de calcio, 50 g cada 1.000 cal. Se inició el aporte en base a una concentración de 0,5 Kcal/ml que se incrementó cada 12–24 horas a 0,75 Kcal/ml y luego 1 Kcal/ml según la tolerancia clínica. La presencia de diarrea, distensión abdominal o cólicos intestinales fueron motivo de disminuir el ritmo de incremento del aporte. Se clasificó su gravedad en base al puntaje de gravedad APACHE II y clasificación tomográfica de Balthazar. Se consideró pancreatitis grave, según el simposio de Atlanta de 1992 [8], a aquella con un índice de APACHE II igual o mayor a 8; la presencia de una o más de las siguientes situaciones: shock, insuficiencia renal aguda o insuficiencia respiratoria aguda. Este punto de corte se basa en que estadísticamente la mortalidad en aquellas pancreatitis agudas con puntaje APACHE II menor que 8 es de 0%, pero asciende a 40% con puntaje mayor que 8. La clasificación tomográfica de Balthazar para pancreatitis aguda incluye cinco grados: grado A, páncreas normal; grado B, edema pancreático, páncreas aumentado de tamaño; grado C, edema o líquido peripancreático o ambos; grado D, presencia de una colección, necrosis o ambas; grado E, presencia de más de una colección, presencia de gas o

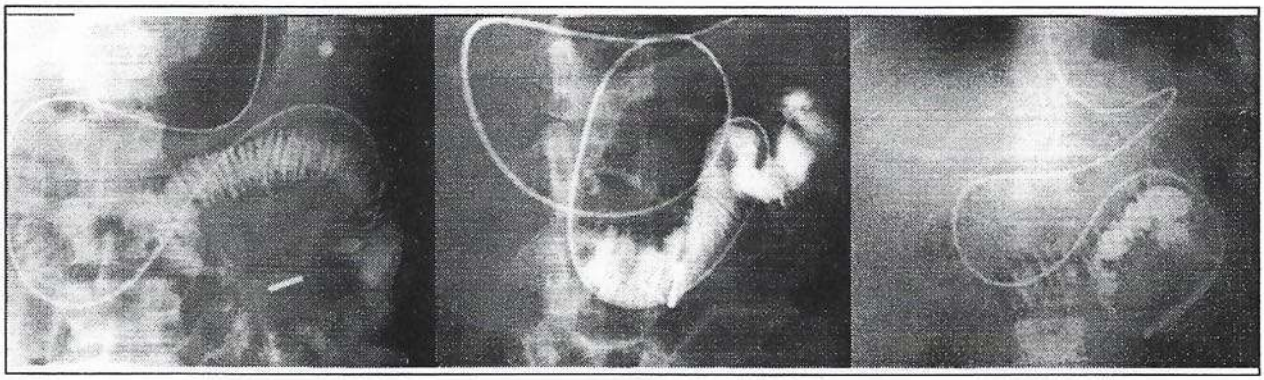

Figura 1. Tres ejemplos de sonda nasoyeyunal situadas distal al ángulo de Treitz bajo radioscopía

ambas situaciones [9]. A partir del simposio de Atlanta se considera pancreatitis grave a aquella con grado D o E (figura 2) [8]. A pesar de la presencia de necrosis pancreática en la TAC, no se utilizó la clasificación de Balthazar que incluye el porcentaje de necrosis de la glándula, dado que el mismo no fue informado por el médico radiólogo. Aquellos pacientes que al día de inicio de la nutrición (D0) no presentaban ninguno de los criterios de pancreatitis grave previamente señalados continuaron bajo nutrición enteral pero no fueron incluidos en el estudio. Asimismo, se eliminaron del estudio aquellos pacientes en los cuales no fue posible iniciar la NE durante los primeros cinco días de evolución en la unidad (tiempo máximo para considerar la nutrición como precoz). Se eliminaron 14 pacientes, mientras que 19 continuaron en el protocolo.

Se analizó la evolución durante los primeros 15 días luego del inicio de la nutrición (D0) para lo que se realizó un corte transversal evolutivo, el día de inicio de la nutrición enteral (D0), a los siete días, (D7) y a los 14 días de inicio de la misma (D14) Se registró APACHE II, amilasemia, glicemia, calcemia y clasificación de Balthazar, para lo que se solicitó una TAC de abdomen el D7 y D14 (tabla 1). El seguimiento con puntaje APACHE II fue validado a partir del simposio de Atlanta de 1992, cuando se estableció que el mismo es aplicable en cualquier momento como parámetro evolutivo de la enfermedad [8]. Para la monitorización del aporte calórico total , residual gástrico y deposiciones, se consideraron dos intervalos: días 0-7 y días 8-14, calculándose los valores promedio para cada una de las variables. El posicionamiento adecuado de la SNY se corroboró semanalmente o cada vez que quedaron dudas respecto a su posición mediante la realización de una radiología panorámica de abdomen. El residual gástrico se monitorizó mediante la colocación de una sonda nasogástrica (SNG) que se colocó de rutina en los pacientes en asistencia respiratoria mecánica (ARM), o a demanda en los pacientes sin ARM según la presencia de vómitos, distensión o dolor abdominal. Se consideraron glicemias patológicas aquellas mayores a 200 mg% y calcemias menores a 8 mg%. Se registró asimismo la presencia de diarrea (aumento del volumen y número de deposiciones con disminución de la consistencia/día), vómitos y complicaciones mecánicas de la SNY (mal posicionamiento, oclusión, etcétera).

Resultados

Etiología

De los19 casos analizados:

- 10 casos (53%) fueron de etiología litiásica;
- tres casos (16%) de etiología alcohólica;
- seis casos (31%) de otra etiología o indeterminada.

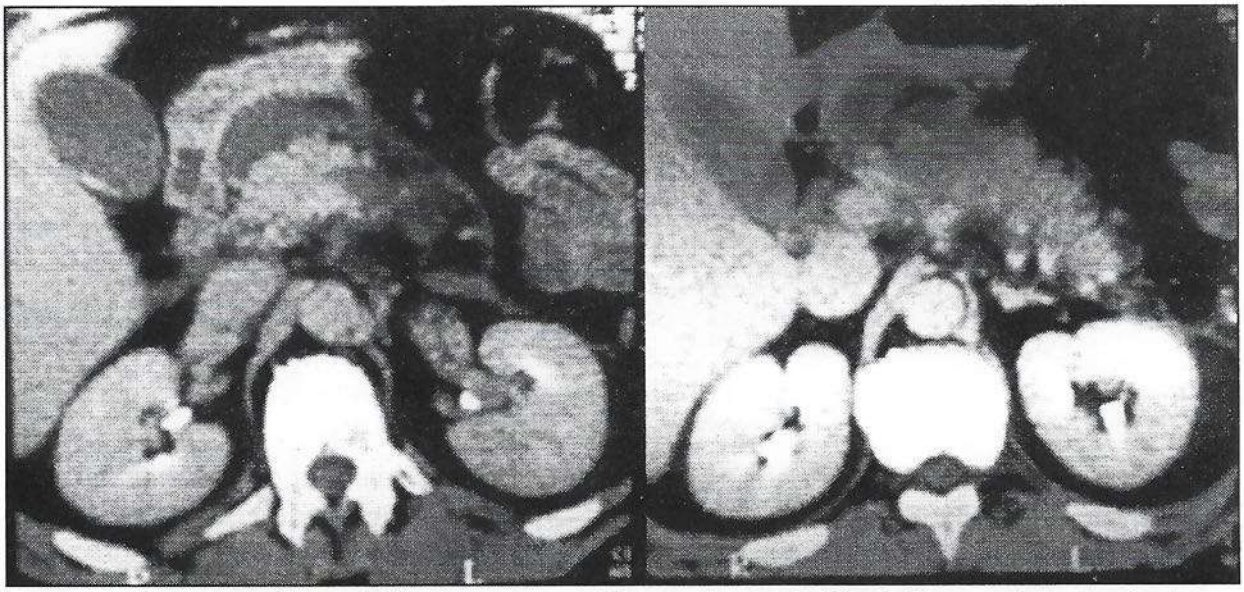

Figura 2. Dos casos de pacientes con pancreatitis aguda grado C incluidos en el protocolo de nutrición enteral (se observan áreas hipodensas correspondientes a necrosis pancreática)

El seguimiento, D7 y D14, se realizó sobre un total de 18 pacientes dado que uno de ellos (paciente nº9, tabla 1) falleció a las 48 horas de iniciada la NE.

Apache II

El análisis de la población en forma global evidenció un descenso del puntaje de APACHE II hacia el D7 y D14 (tabla 2, figura 3).

Tres pacientes (15%) evidenciaron una curva ascendente del APACHE II. Uno de ellos (paciente nº 8, tabla 1) presentó un ascenso hacia el D7 y luego nuevamente un descenso a pesar de haberse mantenido la NE. Dicho ascenso en el APACHE II, coincidió con la aparición de una colección en el control tomográfico del D7.

Los otros dos pacientes (pacientes 11 y 12, tabla 1) evidenciaron un descenso inicial y un ascenso del APACHE II hacia el D14. En estos dos casos, el ascenso del APACHE II coincidió con la aparición de infecciones intercurrentes (neumonía asociada a la ventilación en un caso y peritonitis en el otro). y disfunción multi-orgánica (DMO) secundaria.

En los tres casos se mantuvo la NE, evolucionando a la mejoría y siendo dados de alta de la unidad.

Amilasemia

La amilasemia mostró una curva descendente a lo largo de la evolución como elemento de mejoría (figura 3). A pesar de ello, y dada la baja sensibilidad de la misma como parámetro de gravedad (coexistencia de pancreatitis grave con amilasemia normal), esta no es considerada como parámetro de referencia para valorar la evolución de la enfermedad.

Puntaje tomográfico de Baltahazar

Se realizó un análisis comparativo de la tomografía antes del inicio de la NE y luego de iniciada la misma, con un intervalo de siete días (figura 4).

Del análisis de la evolución tomográfica surge que 14/18 pacientes (78%) evolucionaron con el mismo grado o mejoría del puntaje de Balthazar. Cuatro pacientes (22%) evolucionaron a la peoría; uno de ellos (5,5%) evolucionó de un grado B a gra-

Tabla 1. Características de la población

Pacientes	**Sexo/edad**	**Etiología**	Días de evolución de la enfermedad	**APACHE D0**	**APACHE D7**	**APACHE D14**	**TAC D0**	**TAC D7**	**TAC D14**	**Evolución**
1	F/63	L	7	8	6	3	C	E	E	Vivo
2	F/73	L	7	12	11	11	C	C	C	Vivo
3	F/52	D	3	13	10	9	D	D	D	Vivo
4	F/18	L	10	8	8	8	C	C	B	Vivo
5	F/47	L	10	12	11	5	C	C	C	Vivo
6	M/30	A	5	10	1	5	B	E	E	Vivo
7	F/78	L	7	11	11	10	C	C	C	Vivo
8	F/65	D	3	14	26	15	D	E	E	Vivo
9	M/52	D	10	5			D			Muerto
10	M/38	A	6	10	7	2	C	C	C	Muerto
11	M/47	A	10	20	14	25	D	D	D	Vivo
12	F/77	D	5	16	13	22	C	C	C	Vivo
13	F/48	L	9	3	3	5	D	D	D	Vivo
14	F/52	D	8	13	10	9	D	D	D	Vivo
15	M/74	D	5	16	9	9	C	C	C	Muerto
16	F/73	L	11	13	7	7	C	C	C	Vivo
17	M/57	L	3	8	6	5	C	C	C	Vivo
18	M/31	L	2	9	1	2	B	C	C	Vivo
19	M/45	L	3	10	7	6	B	B	B	Vivo

L:litiásica; A: alcohólica; D: desconocida

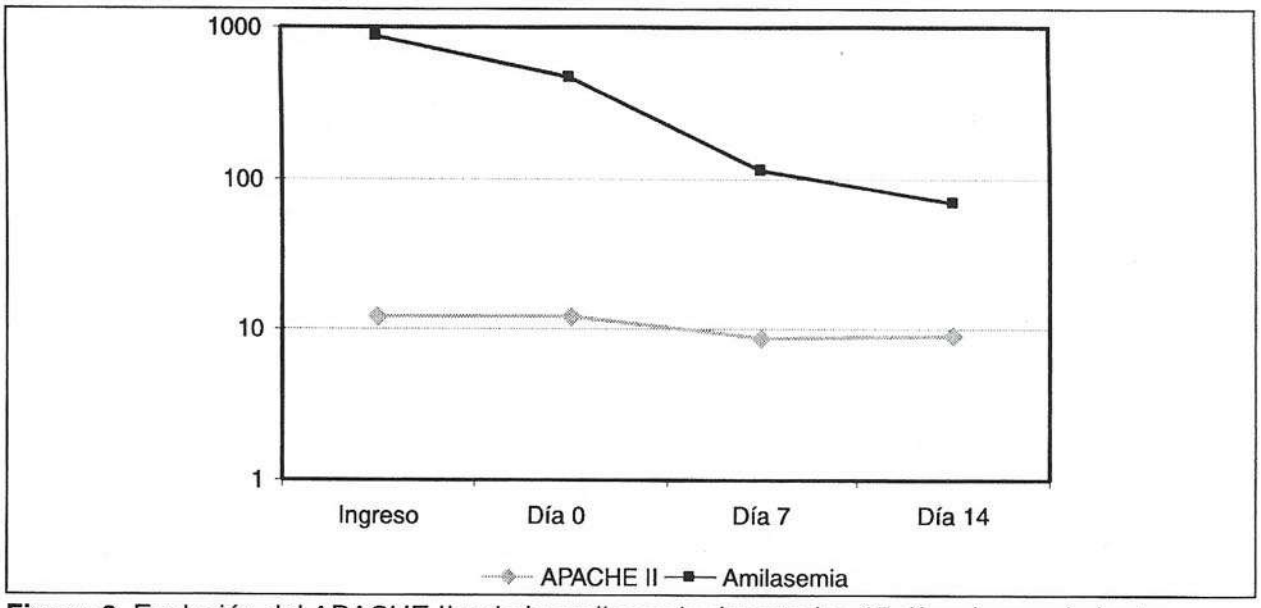

Figura 3. Evolución del APACHE II y de la amilasemia durante los 15 días de seguimiento

do C; mientras que tres pacientes (16,5%) desarrollaron colecciones no presentes en la TAC inicial. De ellos, sólo en un caso (paciente nº8, tabla 1), el deterioro tomográfico coincidió con aumento del APACHE II.

Complicaciones durante la colocación de la SNY

Al momento de colocar la SNY, tres pacientes presentaron vómitos (14%), mientras que en 2/35 casos fue imposible franquear el píloro por razones anatómicas (6%).

En 2/19 casos (10%) se objetivaron complicaciones evolutivas: en un paciente, la SNY migró proximalmente, hecho vinculado a la realización de una endoscopía digestiva.

En otro paciente se ocluyó la SNY y no fue posible desobstruirla "in situ".

En ambos casos el paciente fue llevado nuevamente a radiología y la sonda reposicionada.

Inicio de la nutrición enteral

La nutrición enteral se inició en promedio 6,6±2,9 días (rango 2-11) desde el inicio de los síntomas y dentro de los cinco días de ingreso a la unidad.

Características de la nutrición

Del total de pacientes (n=19); 6 (31%) recibieron una fórmula polimérica comercial, mientras que 13 pacientes (69%) recibieron una fórmula polimérica artesanal.

El aporte calórico diario promedio que recibieron fue 758±212 calorías entre los días 0-7 y 1.360±250 calorías entre los días 8-14 (tabla 2).

Complicaciones evolutivas

Digestivas

Tres pacientes presentaron diarrea (16%), cinco pacientes (26%) presentaron retención por sonda nasogástrica (SNG) en el período entre D0-D7; 1.020 ml (rango 600-2.700). tres pacientes (16%) presentaron retención por SNG en el período D8-D14 700 ml (rango 600–800).

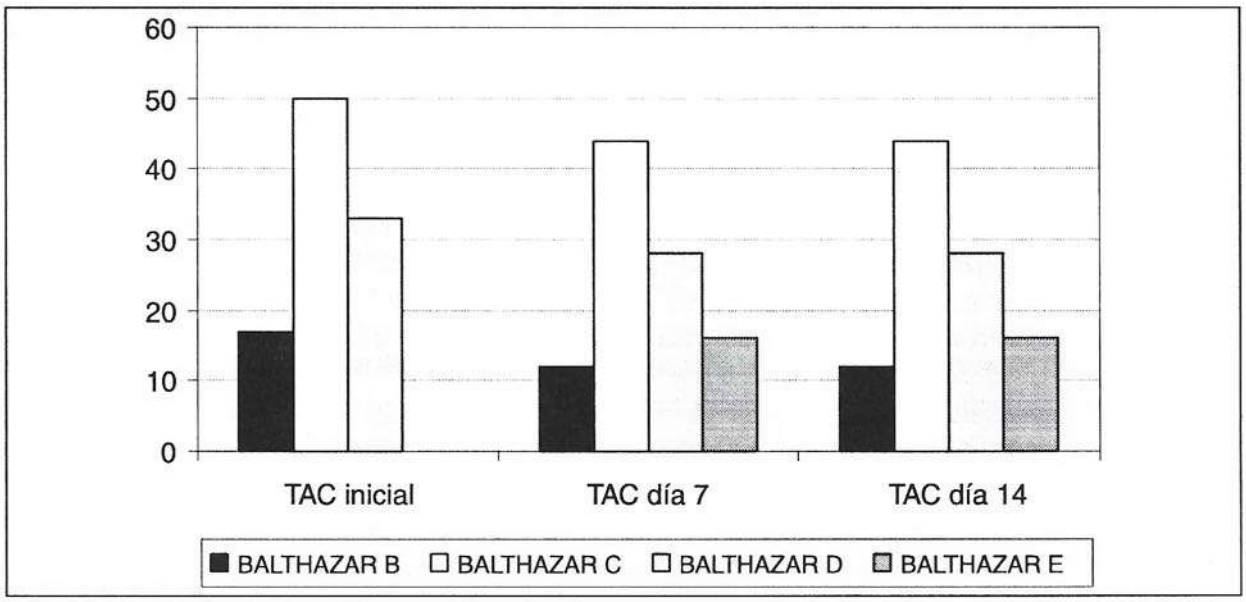

Figura 4. Evolución tomográfica según puntaje de Balthazar

Metabólicas

3/19 pacientes (16%) presentaron hiperglicemia el día D0, mientras que 1/18 pacientes (6%) presentó hiperglicemia e hipocalcemia el D7 y ninguno el D14 (tabla 2).

Evolución de los pacientes

Del total de pacientes, 3/19 fallecieron luego de iniciada la NE (mortalidad global 26%).

Uno de ellos falleció a las 48 horas de iniciada la NE debido a una DMO precoz refractaria al tratamiento, mientras que los otros dos casos fallecieron luego de completado el protocolo vinculado a DMO tardía de origen infeccioso.

Discusión

La vía enteral es la forma de nutrición más fisiológica en el paciente crítico. El beneficio no sólo está dado por el aporte calórico sino además por su efecto inmunomodulador, que determina una atenuación del SIRS inicial secundario a la injuria. Esto ha llevado a iniciar la nutrición enteral en forma precoz, dado que aún un aporte calórico del orden de 500 Kcal/día ha demostrado una atenuación de esta fase aguda.

En el caso de los pacientes con pancreatitis aguda, existe el temor de reactivar la enfermedad al iniciar la nutrición enteral en forma precoz, por lo que los pacientes en nuestro medio son sometidos a períodos prolongados de nutrición parenteral total (NPT) con el consiguiente riesgo de complicaciones (infecciosas, mecánicas) además de no contribuir a la profilaxis de la disfunción intestinal.

Por último, la NPT acarrea elevados costos comparado con la NE. Esto nos motivó a realizar el protocolo de NE previamente analizado, que creemos aporta datos de relevancia. La nutrición enteral fue fácilmente instrumentable en un alto porcentaje de los casos (90%), y con escasas complicaciones durante la colocación de la SNY. El porcentaje de fracaso durante la colocación de la SNY coincidió con los datos de la literatura internacional y fueron mucho menores que con la colocación "a ciegas" de la misma, que en nuestro caso era próxima al 40%. Asimismo la colocación bajo con-

trol radioscópico permite el inicio inmediato de la NE con vistas a lograr el objetivo de NE temprana en pacientes críticos, hecho imposible con la colocación "a ciegas" dado que en algunos casos es necesario esperar hasta 96 horas para que la SNY se encuentre normo-posicionada.

Del análisis evolutivo de los pacientes, surge que 86% presentaron buena evolución, siendo dados de alta vivos de la unidad. De los tres pacientes que fallecieron (16%), uno (5%) (paciente nº9, tabla 1), lo hizo precozmente no pudiéndose descartar la asociación entre el desarrollo de la DMO y el inicio de la NE como podría verse en los caso de isquemia intestinal secundaria a distensión del intestino vinculada al inicio de la misma. Esta presenta, según series internacionales, una incidencia de aproximadamente 5% y es independiente de la enfermedad de base [10]. En los dos casos restantes (pacientes 10 y 15, tabla 1), la misma fue secundaria a DMO tardía de origen infeccioso; esto coincide con una curva descendente del APACHE II durante los primeros 15 días de seguimiento y la ausencia de deterioro tomográfico en las TAC de control. Del análisis de la evolución según APACHE II surge que tres pacientes evolucionaron a la peoría, en dos casos determinada por la aparición de una infección intercurrente, mientras que en el tercer caso (paciente nº8, tabla 1), el ascenso puntaje coincide con la aparición de una colección en la TAC de control, no pudiéndose en este caso descartar su asociación con la NE. 79% de los pacientes evidenciaron una evolución favorable desde el punto de vista tomográfico, mientras que cuatro pacientes (21%) evidenciaron una evolución desfavorable a pesar de lo cual fueron dados de alta en buenas condiciones de la unidad. De ellos, un paciente (nº8, tabla 1), presentó conjuntamente un ascenso del APACHE II hacia el D7 y posteriormente un nuevo descenso a pesar de continuar la NE como ya fue señalado. Estas cifras coinciden con las series internacionales donde se ha informado un porcentaje de necrosis pancreática del 30%, que se hace más evidente varios días luego del inicio y que por tanto determina un deterioro del score tomográfico respecto a la TAC inicial [11]. Desde el punto de vista metabólico la evolución fue hacia la estabilización de las cifras de glicemia y calcemia, salvo en el paciente que falleció a las 48 horas de inicio de la NE.

Otros dos aspectos que merecen ser analizados, se refieren al aporte calórico y al tipo de preparado aportado.

Respecto al aporte calórico, surge claramente que el mismo estuvo por debajo del objetivo terapéutico. Esto se explica durante la primera semana en base a que se tomó en cuenta el aporte desde el inicio del mismo y no desde el día en que se llegó al objetivo nutricional, que corresponde en general al 2-3 día de tratamiento.

A esto se suma durante la primera y segunda semana la suspensión del mismo vinculado a traslados, cirugías e intolerancia parcial que obligaron a disminuir la velocidad de infusión. A pesar de ello, creemos que este elemento no invalida los resultados obtenidos.

Con referencia al tipo de preparado, se podría discutir por qué no se utilizó un preparado semielemental. En este sentido, aunque algunos autores los utilizan en el curso de la pancreatitis aguda, otros han utilizado fórmulas poliméricas [1], no existiendo pruebas fehacientes de que las fórmulas oligoméricas mejoren la evolución respecto a la utilización de fórmulas poliméricas [12].

Conclusiones

86% de los pacientes que recibieron NE tuvieron buena evolución siendo dados de alta vivos de la unidad. Estas cifras están dentro de lo esperado en caso de pancreatitis grave, donde se indica una mortalidad global de hasta 30%.

En dos pacientes (11%), no se pudo descartar una asociación entre la agravación de la enfermedad y el inicio de la NE; un paciente desarrolló una DMO precoz que fue la determinante de su muerte, mientras que en el otro caso se evidenció una agravación según APACHE II y TAC hacia el D7, por lo que no podemos descartar su asociación con la NE a pesar de que la misma se mantuvo y el APACHE II volvió a descender, lo que alejaría a ésta como determinante de la agravación del paciente.

En más de 90% de los pacientes no se presentaron complicaciones durante la instrumentación ni la realización de la NE mediante SNY.

Creemos por tanto que podemos concluir que la nutrición yeyunal temprana es viable en los pacientes con pancreatitis aguda grave en base a fórmulas poliméricas. Dado que este grupo de pacientes no se comparó con otro sometido a NPT, no podemos sacar conclusiones respecto a si han evolucionado mejor o peor que ellos. Esta es por tanto una primera aproximación al tema estando pendiente la realización de un estudio comparativo entre pacientes sometidos a NE y aquellos sometidos a NPT, estudio que hemos empezado a realizar.

Bibliografía

1. **Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI et al.** Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. Gut 1998; 42: 431-5.
2. **Bengmark S.** Jejunal Feeding in Severe Pancreatitis and Peritonitis. Nutrition 2001; 17(2): 156-7.
3. **Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA.** Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. Br J Surg 1997; 84: 1665-9.
4. **Pupelis G, Selga G, Austrums E, Kaminski A.** Jejunal feeding even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. Nutrition 2001; 17(2): 91-4.
5. **Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI et al.** Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. Gut 1998; 42: 431-5.
6. **Rombeau JL, Tukala J.** Summary of round table conference: gut dysfunction in critical illness. Intens Care Med 1997; 23: 476.
7. **Rodríguez Olivera F, Russomanno B, Bertullo H, Gerez J.** Procedimiento de colocación de sondas naso-yeyunales bajo control radioscópico en pacientes críticos. Trabajo presentado en el VIII Congreso Uruguayo de Medicina Intensiva. Octubre 2001.
8. **Bradley E.** A clinically Based Classification System for Acute Pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. Arch Surg 1993;128: 586-90.
9. **Balthazar E, Robinson D, Megibow A, Ranson J.** Acute Pancreatitis: Value of CT in Establishing Prognosis. Radiology 1990;174: 331-6.
10. **Gaddy MC, Max MH, Schwab CW, Kauder D.** Small bowell ischemia: a consecuence of feeding jejunostomy? South Med J 1986; 79(2): 180-2.
11. **Imrie CW.** Underdiagnosis of acute pancreatitis. Adv Acute Pancreatitis 1997; 1: 3-5
12. **Kusske A, Reber Katona D, Reber H.** Nutritional support in Pancreatic disease. In: Rombeau J, Rolandelli R. Clinical nutrition: Enteral and Tube Feeding. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 429-38.

PAC CRITICO 2002; 15(1-3): 34-43

ARTÍCULO ORIGINAL

PACIENTE CRÍTICO

Tratamiento de la neumonía comunitaria grave con levofloxacina

Dras. Ana Soca [1], Cristina Bazet [2], Silvia Pérez [3], Solveig Bentancourt [4]

Resumen

Se realizó un estudio prospectivo de 80 pacientes con neumonia comunitaria grave (NACG) ingresados en el CTI del Hospital Pasteur. El objetivo fue establecer la eficacia terapéutica de una quinolona de última generación (levofloxacina), identificar los predictores de mortalidad y comparar con un grupo histórico tratado con diferentes antibióticos.
***Resultados**: la edad promedio fue 49 años. El score de APACHE II 14. Presentaron insuficiencia respiratoria aguda 88,7%, disfunción multiorgánica séptica 50%. 42,5% requirió asistencia respiratoria mecánica (ARM).*
Streptococcus pneumoniae *fue el microorganismo más frecuente (25%). La serología para* Chlamydia pneumoniae *fue positiva en 17% y para* Mycoplasma pneumoniae *en 6,4 %. En cinco pacientes (6,25%) hubo más de un agente etiológico. El tiempo de internación fue 7,1 días. La mortalidad global fue 26,3%.*
Esta población se comparó con un grupo histórico de pacientes asistidos en el mismo centro tratados con diferentes antibióticos. No hubo diferencias estadisticamente significativas en la edad, score de APACHE II, enfermedad subyacente, antecedentes de tabaquismo y alcoholismo, etiología ni mortalidad. Sin embargo, los días de internación en el CTI fueron menos en el grupo de levofloxacina. Destacamos que en las dos series hubo sólo un cultivo de neumococo con resistencia intermedia a la penicilina.
***Conclusiones**: levofloxacina es una buena opción terapéutica para el tratamiento de la NACG; no obstante la baja incidencia de* S. pneumoniae *resistente a la penicilina en la NAC grave del adulto en nuestro medio, no justificaría abandonar el uso de betalactámicos asociados a macrólidos y permitiría reservar el uso de nuevas fluorquinolonas.*

Palabras clave: NEUMONÍA-tratamiento
LEVOFLOXACINA-uso terapéutico

1. Médica Coordinadora del CTI del Hospital Pasteur. Ex Asistente del Departamento de Medicina Intensiva.
2. Profesora Agregada del Departamento de Laboratorio Clínico especializada en Microbiología. Facultad de Medicina. Jefa del Area de Microbiología del Laboratorio Central del Hospital Pasteur.
3. Médica Postgrado de Medicina Intensiva.
4. Directora del CTI del Hospital Pasteur.
CTI del Hospital Pasteur, Montevideo, Uruguay.
Correspondencia: Dra Ana Soca. Caramurú 5636. Montevideo, Uruguay.
E-mail:socaana@hotmail.com

Summary

Eighty patients with severe community adquired pneumonia (SCAP) admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of Hospital Pasteur were prospectivelly studied.
Our goals were to identify mortality predictors, to test the efficacy of a last generation quinolone (levofloxacine), and to compare these patients with an historical group.
***Results**: mean age was 49 years. APACHE II score was 14. Respiratory failure was found in 88,7% and mechanical ventilation was required in 42,5% of the cases. Fifty percent had septic multiorgan dysfunction.*
Streptococcus pneumoniae *was the most frequent etiologic agent (25%).* Chlamydia pneumoniae *and* Mycoplasma pneumoniae *serology were positive in 17% and 6,4% respectively. Five patients (6,25%) had more than one etiologic agent. The average ICU stay was 7,1 days. Global mortality was 26,2%.*
These patients were compared to a historical study group treated in our ICU with different antibiotics. Comparing both groups, no differences were found in age, APACHE II score, previous diseases, etiologic agents, alcoholism, tobacco smoking or mortality. However the ICU stay was significantly shorter in the levofloxacine group.
***Conclusions**: levofloxacine was a good therapeutic option for the treatment of SCAP. Nevertheless the low incidence of penicillin resistant* Streptococcus pneumoniae *does not support the use of new generation fluorquinolones in our ICU.*

Key words: PNEUMONIA-therapy
LEVOFLOXACINE-therapeutic use

Introducción

La infección del tracto respiratorio inferior es la sexta causa de muerte en Estados Unidos y la primera causa de muerte debida a enfermedades infecciosas [1,2]. Avances recientes en esta enfermedad incluye: identificación de nuevos patógenos (*Hantavirus*), nuevos métodos de detección microbiana (PCR) y la aparición de nuevos agentes antimicrobianos (macrólidos, fluorquinolonas) [1]. A pesar de estos avances, el tratamiento continúa siendo controvertido, con múltiples guías publicadas desde 1993 [1-6]. Las nuevas fluoroquinolonas surgen como una opción terapéutica en el tratamiento de la neumonía aguda comunitaria (NAC). Levofloxacina fue aprobada en Estados Unidos en 1996, posee actividad antimicrobiana sobre la mayoría de los patógenos que frecuentemente causan NAC: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y especies de *Legionella* [7,8]. Las concentraciones de fluorquinolonas en el parénquima pulmonar exceden las concentraciones séricas, por acumulación en los fagocitos y macrófagos alveolares [8,9]. Tienen alta disponibilidad por vía oral y larga vida media.

Los objetivos de este trabajo fueron: evaluar la eficacia clínica de una quinolona de última generación, levofloxacina en el tratamiento de la NAC grave (NACG), determinar factores predictores de mortalidad y finalmente comparar con una muestra histórica tratada con ceftriaxone-eritromicina.

Material y método

Se realizó un estudio descriptivo-prospectivo comprendido entre junio de 1999 a octubre de 2000, en él se incluyeron 80 pacientes que ingresaron al Centro de Trata-

miento Intensivo (CTI) del Hospital Pasteur con diagnóstico de NACG. La definición de neumonía se basó en la aparición de nuevos o progresivos infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax acompañado de dos o más de los siguientes elementos: fiebre, esputo purulento o leucocitosis elevada. Se excluyeron pacientes provenientes de casa de salud. Para establecer el criterio de gravedad se utilizaron los parámetros definidos por la American Thoracic Society (ATS) [3]. Se realizó score APACHE II a las 24 horas del ingreso.

Estudios microbiológicos

Se efectuaron hemocultivos, estudio de expectoración si el paciente podía expectorar y en pacientes ventilados aspirado traqueal. En un caso se realizó lavado bronquioloalveolar (LBA).

Estudios serológicos

Al ingreso se realizó serología para gérmenes atípicos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *psittaci*, en los pacientes que sobrevivieron se efectuó una segunda determinación a las 4-5 semanas del ingreso. La técnica usada para *Chlamydia* fue la inmunofluorescencia, considerándose como posible etiología títulos iguales o superiores de 1/512 o diagnóstico definitivo cuadruplicación del valor inicial. Para *Mycoplasma* se realizó la detección de anticuerpos globales por técnica de látex, considerándose como diagnóstico probable valores francamente positivos o diagnóstico definitivo cuadruplicación del título inicial.

Los pilares del tratamiento fueron sostén de funciones vitales y antibioticoterapia empírica con levofloxacina vía parenteral en dosis de 1 a 0,5 g, según tuvieran o no disfunciones multiorgánicas; al quinto día se cambió la administración a la vía oral, siempre que el paciente presentara mejoría clínica.

Finalmente, esta muestra de pacientes con NACG tratados con levofloxacina fue comparada con una muestra histórica de similares características, internada en el mismo centro en el período comprendido entre junio de 1997 a julio de 1999, la que incluyó 80 pacientes con NACG tratados con ceftriaxone-eritromicina.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron descritas como medias ± desvíos estándar, las ordinales como medias y rangos intercuartílicos y las nominales como porcentajes. Se utilizó el test t para grupos independientes cuando las variables presentaron una distribución normal, o en caso contrario el test U de Mann-Whitney. Las variables nominales fueron comparadas mediante Chi-cuadrada o test Exacto de Fisher. Finalmente, se utilizó el procedimiento de la regresión logística con el fin de determinar el valor predictivo de un conjunto de variables sobre la mortalidad. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p<0,05$.

Resultados

En la tabla 1 se presentan las características generales de la población. La edad promedio fue de 49,1 ± 18,8 años, 54% correspondió al sexo masculino y 46% al sexo femenino. La mortalidad global de esta muestra fue de 26,2% (21/80). El score de APACHE II fue de 14. La mayoría de los pacientes (74, 92,5%) presentaba una o más enfermedades subyacentes o tenía antecedentes de alcoholismo (27%) o tabaquismo (57%) o am-

Tabla 1. Características de los pacientes según el *outcome* principal

Variable	Todos	Vivos	Fallecidos	P
N (%)	80	59 (73,7)	21 (26,2)	
Edad *	49,1 ± 18,8	46,3 ± 19,4	57,0 ± 14,6	0,02
Sexo M/F (N,%) †	43 (54)/37 (46)	28(48)/31 (52)	15(71)/6(29)	0,05
APACHE **	14,0 (8,5-18,5)	10,5 (7-14)	23,0 (18,5-26,0)	0,0001
Días de internación *	7,1 (10,2)	6,0 (3,6)	10,5 (18,9)	0,4
Terreno (N,%) †				
Tabaquismo	45 (57,0)	27 (46,6)	18 (85,7)	0,003
EPOC	22 (27,8)	12 (20,7)	10 (47,6)	0,02
Asma	20 (25,3)	18 (31,0)	2 (9,5)	0,07
Alcoholismo	21 (27,0)	14 (24,1)	7 (33,3)	0,4
Diabetes	5 (6,3)	4 (6,9)	1 (4,8)	0,8
Hipertensión arterial	8 (10,1)	7 (12,1)	1 (4,8)	0,6
Cardiopatía	10 (12,7)	8 (13,8)	2 (9,5)	0,9
Días previos con síntomas*	6,0 (7,5)	5,9 (7,9)	6,3 (6,3)	0,8
Leucocitosis *	16.301 ± 10.530	17.759 ± 11.020	12.370 ± 7.272	0,06
Antibioticoterapia previa (N,%) †	22 (28,2)	12 (20,3)	10 (52,6)	0,01
Compromiso pulmonar bilateral (Rx) (N,%) †	35 (43,8)	26 (44,1)	9 (42,9)	0,96
ARM (N,%) †	35 (43,8)	15 (23,7)	20 (95,2)	0,0001
Días de ARM *	8,1 (14,8)	5,8 (3,8)	9,9 (19,4)	0,4
CPAP (N,%) †	9 (11,3)	9 (15,3)	0 (0)	0,06
Falla orgánica (N,%) †	40 (50,0)	22 (39,0)	18 (90,5)	0,0001

* Media ± desvío estándar. Test t para grupos independientes para variables con distribución normal o Test U de Mann-Whitney.
** Mediana y rango intercuartílico
† Chi-cuadrada o test exacto de Fischer.
En negrita se marcan las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativa entre pacientes vivos y fallecidos.

bos. Las enfermedades más frecuentes fueron: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, cardiopatía y diabetes. Referente a la sintomatología previa: tos (90%), expectoración (85%), fiebre (80%) y disnea (61%), fueron los síntomas mas frecuentes. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la consulta fue de 6 ±7,5 días. 28,2% de los pacientes recibió antibioticoterapia previa a la consulta.

La radiografía de tórax realizada al ingreso de CTI mostró compromiso bilateral en 43,8 %. Se constató derrame pleural en siete pacientes, de los cuales un caso correspondió a empiema.

Tabla 2. Agentes etiológicos

Microorganismo	Hemocultivos	Aspirado traq.	Serología	Nº pacientes	%
S. pneumoniae	13	12		20	25%
S. aureus	1	1		2	2,5%
M. catharralis		2		2	2,5%
BGN	2	1		2	2,5%
H. influenzae	1	1		1	1,2%
Chlamydia pn.			12	12	17%
Mycoplasma pn.			5	5	6,4%

BGN: bacilo Gram negativo; Chlamydia pn: *Chlamydia pneumoniae;* Mycoplasma pn: *Mycoplasma pneumoniae.*

La insuficiencia respiratoria aguda y la disfunción multiorgánica séptica fueron las causas de ingreso de los pacientes a CTI. Se constató insuficiencia respiratoria en 71 pacientes (88,7%), 35 pacientes (43,8%) requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM). El promedio de días de ARM fue 8,1. El porcentaje de pacientes que requirió ventilación no invasiva con máscara de CPAP efectiva como única modalidad ventilatoria fue de 11,3% (nueve pacientes). 55% de los pacientes requirieron soporte ventilatorio.

La disfunción multiorgánica séptica estuvo presente en 40 pacientes (50%). Las disfunciones más frecuentes fueron: hemodinámica (31, 38,7%), renal (25, 31,2%) y hematológica (18, 22,5%). El promedio de disfunciones en falla fue dos.

Se realizaron hemocultivos en 70 pacientes, 17 fueron positivos, lo que correspondió a 24,2% (tabla 2).

Se realizó estudio de secreciones traqueales en 58 pacientes, siendo positivo en 17 (29,3%). El microorganismo más frecuente fue *Streptococcus pneumoniae* (25%), siguió *Staphylococcus aureus* (2,5%), *Moraxella catarrhalis* (2,5%), bacilos Gram negativos 2,5%, *Haemophilus influenzae* 1,25%. Hubo un solo cultivo de neumococo de resistencia intermedia a la penicilina (MIC= 0,25 µg/ml). No se registró resistencia a levofloxacina.

En cuanto a la serología, se encontraron títulos sugestivos de infección actual por *Chlamydia pneumoniae* en 12 pacientes y para *Mycoplasma pneumoniae* en cinco. En cinco pacientes (6,25%) hubo más de un agente etiológico (tabla 3).

En suma, se realizó diagnóstico microbiológico en 38 pacientes (47,5%) (44 diagnósticos etiológicos, cinco pacientes con asociaciones etiológicas, una de ellas triple). El seguimiento clínico de los pacientes vivos se realizó por un período de dos meses. Sólo un paciente reingresó al hospital luego del alta (EPOC, con severa limitación funcional).

Se compararon los pacientes vivos y fallecidos, en busca de los factores que incidieron negativamente en el pronóstico (tabla 1). Los pacientes fallecidos presentaron mayor edad, predominio del sexo masculino, mayor puntuación APACHE II, así como mayor incidencia de tabaquismo, EPOC, antibioticoterapia previa, ARM y falla multiorgánica. Con el objetivo de determinar el valor predictivo de mortalidad de las diferentes varia-

Tabla 3. Asociaciones etiológicas

N		
Bacilo Gram negativo	+	*Chlamydia pneumoniae*
Streptococcus pneumoniae	+	*Chlamydia pneumoniae*
Streptococcus pneumoniae	+	*Chlamydia pneumoniae*
Haemophilus influenzae	+	*Chlamydia pneumoniae* + *Mycoplasma*
Mycoplasma pneumoniae	+	*Chlamydia pneumoniae*

Tabla 4. Regresión logística (predictores de fallecimiento)

Variable	B	SE	Z	p	OR	IC95%
Edad	0,03	0,05	0,4	0,5	1,03	0,92–1,16
Sexo	5,05	1,9	3,73	0,03	57,3	1,62-591,0
APACHE	0,49	0,28	3,03	0,08	1,63	0,94-2,85
Tabaquismo	1,66	2,08	0,10	0,75	1,51	0,09-30,4
EPOC	2,18	2,03	1,15	0,28	8,89	0,16-65,0
ATB previa	3,10	2,20	1,98	0,15	22,1	0,29-145,0
ARM	3,37	1,56	3,38	0,05	28,2	2,56-298,7
Falla orgánica	3,12	2,48	2,94	0,08	23,5	0,93–316,1

B: coeficiente de regresión parcial; SE: error estándar; Z: coeficiente de regresión parcial estandarizado; p: significación de coeficientes; OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ATB: antibióticos; ARM: asistencia respiratoria mecánica

bles, se llevó a cabo el procedimiento estadístico de regresión logística (tabla 4). Así, fueron incluidas aquellas variables que mostraron diferencias significativas entre pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron. La regresión mostró que la presencia de ARM y el sexo masculino constituyeron los predictores de mortalidad en esta población.

Si comparamos este grupo actual de pacientes con una población anterior de 80 pacientes con NACG tratados en el mismo CTI en un período anterior, podemos observar que ambas poblaciones son similares en lo que respecta a edad, APACHE II, antecedentes de alcoholismo y tabaquismo (tabla 5). No hubo diferencias significativas en lo que respecta a la duración de los síntomas previos, leucocitosis, y bilateralidad en el compromiso radiológico. El grupo actual tuvo mayor frecuencia de antecedentes personales de EPOC, hubo menor requerimiento de ventilación no invasiva con CPAP. La disfunción multiorgánica séptica fue similar en ambas poblaciones. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad en las dos nuestras. En cambio, sí se halló una diferencia significativa en los días de estadía en CTI entre ambas muestras (7,1 versus 11 días).

Tabla 5. Comparación de dos series de NACG tratados con diferentes antibioticos

	Levofloxacina	Ceftriaxone-eritromicina	P
Nº de pacientes	80	80	
Período	6/1999-10/2000	6/1997-7/1999	
Edad promedio	49,1 (19)	50,6 (19)	0,6
APACHE II	14 (8,5- 18,5)	14 (9-19)	0,9
Tabaquismo	45 (57)	49 (61,2)	0,7
EPOC	22 (27,8)	11 (13,7)	**0,02**
Asma	20 (25,3)	12 (15,0)	0,1
Alcoholismo	21 (27,0)	21 (26,2)	0,8
Diabetes	5 (6,30)	10 (12,5)	0,1
Cardiopatía	10 (12,7)	9 (11,2)	0,6
Duración síntomas previos	6 (7,5)	6,5 (7,4)	0,8
Antibióticos previos	22 (28,2)	16 (20)	0,1
Leucocitosis	16,301 (10530)	17,433 (10890)	0,6
Radiografía: compromiso bilateral	35 (43,8)	34 (42,5)	0,9
Insuficiencia respiratoria	71 (88,7%)	72 (90%)	0,7
Asistencia respiratoria mecánica	35 (43,8)	43 (53,7)	0,2
Días de ARM	8,1 (14,8)	9 (15,0)	0,6
CPAP	9 (11,3)	18 (22,5)	**0,05**
Disfunción orgánica múltiple	40 (50)	39 (48,7)	0,8
Días de internación	7,1 ± 5,9	11 ± 17,1	**0,01**
Mortalidad	26,3% (21/80)	35% (28/80)	0,4

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Si comparamos la etiología de ambos grupos observamos que la incidencia de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Moraxella catarrhalis* es similar en ambos grupos. Globalmente en los gérmenes atípicos no hubo diferencia significativa (23,4% versus 22,5%). El porcentaje de asociaciones etiológicas es similar. Destacamos que en la serie actual hubo un solo aislamiento de *S. pneumoniae* con resistencia intermedia a la penicilina y en la serie previa no hubo ningún caso.

Discusión

La NAC continúa siendo una enfermedad frecuente y grave a pesar de la aparición de nuevos antibióticos y de la efectividad de las vacunas. El agente etiológico sólo puede ser determinado en la mitad de los casos [1-3]. En las dos series estudiadas se hizo diag-

Tabla 6. Comparación de agentes etiológicos en dos poblaciones de NACG tratados con diferentes antibióticos

	Levofloxacina	Ceftriaxone-eritromicina	P
Streptococcus pneumoniae	20 (25%)	23 (28,7%)	0,5
Staphylococcus aureus	2 (2,5%)	2 (2,5%)	0,9
Bacilos Gram negativos	2 (2,5%)	1 (1,25%)	0,9
Haemofilus influenzae	1 (1,25%)	3 (3,75%)	0,5
Moraxella catarrhalis	2 (2,5%)	1 (1,25%)	0,9
Chlamydia sp	12 (17%)	10 (12,5%)	0,3
Mycoplasma pneumoniae	5 (6,4%)	8 (10,0%)	0,3
Gérmenes atípicos (global)	17 (23,4%)	18 (22,5%)	0,7
Sin etiología	42 (52,5%)	36 (45%)	0,3
Asociaciones etiológicas	5 (6,25%)	6 (7,5%)	0,2

nóstico etiológico en 47,5 y 55% respectivamente. *Streptococcus pneumoniae* fue el agente etiológico más frecuente en las dos series ,como ha sido establecido en toda la literatura [1,2,6,10,11]. El rol de los gérmenes atípicos *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae* es controvertido, ya que la frecuencia de estos organismos varía ampliamente según el test diagnóstico y criterios usados [2]. En las dos series analizadas la frecuencia de gérmenes atípicos fue de 23,4% y 22,5% respectivamente. Varios estudios han reportado que puede haber mas de un agente etiológico. La importancia de las infecciones mixtas es incierta, algunos investigadores reportan que la coinfección con bacterias y gérmenes atípicos llevan a un curso más complicado que la infección monomicrobiana, mientras que otros reportan que no tiene incidencia en la evolución [2]. Sin embargo, se ha establecido claramente que los pacientes que recibieron cobertura para gérmenes atípicos (macrólidos como parte del tratamiento o fluoroquinolonas) tuvieron mejor evolución que los tratados solo con betalactámicos [1,2].

En los últimos años han habido dos cambios trascendentales en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), que son el creciente número de posibles patógenos y el surgimiento de resistencia en los patógenos habituales, (especialmente *Streptococcus pneumoniae*), lo que dificulta un tratamiento empírico adecuado. Para que el tratamiento empírico sea óptimo, debe estar dirigido a esos patógenos, y debe comenzar precozmente, antes de las ocho horas del ingreso de los pacientes al hospital [2]. La resistencia de los neumococos a los fármacos, especialmente a la penicilina, es un problema que ha ido en aumento desde su aparición. Estudios recientes realizados en Estados Unidos y otras partes del mundo muestran que aproximadamente un tercio de las cepas aisladas tienen resistencia a la penicilina [1,12]. Es controvertida la importancia clínica de la resistencia *in vitro* en ausencia de meningitis. Muchos investigadores han hallado que no existe diferencia significativa en la mortalidad de pacientes infectados con organismos resistentes o sensibles, aunque los pacientes con organismos resistentes podían tener mayor internación. Estas cepas de neumococos resistentes a la penicilina tienden a ser multirresistentes, entre otros a los betalactámicos, las tetraciclinas, la doxicilina, e incluso a los macrólidos.

Estos hechos han llevado a la búsqueda de nuevos antibióticos. Levofloxacina es un antibiótico bactericida de amplio espectro de la familia de las quinolonas. El mecanismo de acción involucra la unión de este fármaco con la girasa de ácido desoxirribonucleico (ADN), enzima responsable de la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN. El resultado final de esta interacción es la inhibición rápida y específica de la síntesis del ADN bacteriano.

En este trabajo valoramos la actividad de levofloxacina y la comparamos con un grupo control de pacientes tratados con ceftriaxone-eritromicina [13], ambas poblaciones si bien no son simultáneas, son comparables de acuerdo a los datos analizados. El grupo tratado con levofloxacina requirió menor estadía en CTI y no hubo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad.

Los protocolos de tratamiento se modifican continuamente a medida que surge nueva información. Las pautas de la Sociedad de Infectología de Estados Unidos (IDSA) publicadas en 2000 para pacientes hospitalizados con NAC incluye un régimen de betalactámicos más un macrólido o monoterapia con fluoroquinolona. Para pacientes que ingresan a una unidad de terapia intensiva IDSA recomienda el uso de betalactámico combinado con fluoroquinolona o de betalactámico combinado con un macrólido. No aconseja el uso de fluoroquinolonas como único antibiótico ya que la mayoría de los trabajos publicados sobre este fármaco excluyen pacientes críticamente enfermos [1]. Destacamos que en nuestra serie de 80 pacientes críticos tratados con monoterapia con levofloxacina no hubo aumento de la mortalidad. Las nuevas pautas de ATS dividen a los pacientes con NAC en cuatro categorías según el lugar donde se realiza el tratamiento (domicilio, hospital o terapia intensiva), presencia de enfermedad cardiopulmonar preexistente y presencia de factores modificantes (factores de riesgo para neumococo resistente a fármacos, para bacilos Gram negativos o *Pseudomonas aeruginosa*). Para los pacientes que ingresan a Terapia Intensiva (grupo IV) sin riesgo de *Pseudomonas aeruginosa* aconseja el uso de betalactámicos (ceftriaxone o cefotaxime) asociado a macrólidos o fluoroquinolonas [2].

Las nuevas fluoroquinolonas se recomiendan cuando existe la posibilidad de *S. pneumoniae* resistente, ya que estos gérmenes son en la actualidad sensibles a las nuevas fluoroquinolonas, aunque existen reportes que indican incremento de resistencia en Canadá vinculado al uso excesivo de fluoroquinolonas [14].

Es evidente que el problema reside en la posible aparición de resistencia a estos nuevos antibióticos si aumentamos el uso.

En las dos series analizadas, *Streptococcus pneumoniae* fue el microorganismo más frecuentemente aislado, como se señala en toda la literatura. Destacamos que en 160 pacientes sólo hubo un caso de resistencia intermedia a la penicilina.

En nuestro medio, el grupo de Hortal y colaboradores en un estudio de resistencia de *S. pneumoniae* en el adulto con un seguimiento de 12 años, encontró el siguiente porcentaje de resistencia discriminado en el tiempo: desde 1987-93 resistencia de 5%; desde 1994-98 13%; para caer en 1999 nuevamente a 5% [15].

Valores aún menores fueron reportados por el grupo de vigilancia de la resistencia de neumococos en adultos [16].

Enfatizamos por lo tanto que la resistencia de neumococos en adultos en nuestro medio no constituye un problema por el momento. Los valores de resistencia se mantienen en niveles bajos y no se incrementan en el tiempo, a diferencia de lo observado en la literatura.

Debemos recordar que un juicioso uso de antibióticos es crucial para evitar la aparición de resistencia bacteriana y preservar la eficacia de los antibióticos.

Por lo analizado, concluimos que si bien levofloxacina es un fármaco promisoria como opción terapéutica en NACG, el bajo nivel de resistencia del *S. pneumoniae* a la penicilina en adultos en nuestro medio no justificaría abandonar en el momento actual el uso de betalactámicos asociado a macrólidos y permitiría reservar el uso de las nuevas fluoroquinolonas.

Bibliografía

1) **Bartlett JG, Scott FD, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine TM.** Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2000; 31: 347-82.
2) **Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al.** Guidelines for the Management of Adults with Community- acquired Pneumonia. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1730-54.
3) **Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, et al.** Management of adults with community –acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. Am Rev Resp Dis 1993; 148: 1418-26.
4) **British Thoracic Society**. Guidelines for the management of community -acquired pneumonia in adults admitted to hospital. Br J Hosp Med 1993; 49: 346–50.
5) **Mandell LA, Niederman M.** Antimicrobial treatment of community–acquired pneumonia in adults. Canadian Community-Acquired Pneumonia Consensus Conference Group. Can J Infect Dis 1993; 4: 25.
6) **Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM.** Community –acquired pneumonia in adults: guidelines for management. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1998; 26: 811-38.
7) **Cunha BA.** Current Concepts in the antimicrobial Therapy of community- Acquired Pneumonia. Drugs of Today 1998, 34(2): 107-23.
8) **Hooper DC**. Expanding uses of Fluorquinolones: opportunities and Challengues. Ann Intern Med 1998; 129: 908-10.
9) **File TM Jr**. Levofloxacin in the treatment of community acquired pneumonia. Can Respir J 1999; Suppl A: 35A-9A.
10) **Rello J, Rodríguez R, Juber P, Alvarez B.** Severe community- acquired pneumonia in the elderly: epidemiology and prognosis. Clin Infect Dis 1996; 23: 723-8.
11) **Bagnulo H, Laserra J, Barros A, Goñi M.** Neumonías agudas Domiciliarias graves. Características, etiología, análisis de factores de riesgo y propuesta terapéutica. Pac Crítico 1996; 9(1): 18-32.
12) **Whitney C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A.** Increasing Prevalence of Multidrug-Resistant Streptococcus pneumoniae in the United States. N Engl J Med 2000; 343: 1917-24.
13) **Soca A, Bazet C, Batisttesa S, Bono C, Elicabe M, Bentancourt S.** Neumonias Comunitarias Graves. Pac Crítico 1999; 12(2-3): 96-107.
14) **Chen D, McGeer A, De Azavedo J, Low D.** Decreased susceptibility of Streptococcus pneumoniae to fluoroquinolones in Canadá. N Engl J Med 1999; 341: 233-9.
15) **Palacio R, Bazet C, Camou T, Vigna L, Hortal M.** Streptococcus pneumonia Adult Invasive Infections in Uruguay: 12-Years of Surveillance with Emphasis in 1999. 9° Congress on Infectious Diseases. April 2000. Buenos Aires. Argentina.
16) **Pedreira W, Anzalone C, Álvarez M, Galeana A, López L, Cristophesen I.** La resistencia bacteriana no determina cambio en la terapéutica empírica inicial de las infecciones del tracto respiratorio. Arch Med Int 2001; 23(2): 101-5.

PAC CRITICO 2002; 15(1-3): 44-57

REVISIÓN

PACIENTE CRÍTICO

Protección del riñón isquémico en el paciente crítico

Mito y realidad del uso de diuréticos y fármacos vasoactivos

Dr. Raúl Lombardi[1]

Resumen

La insuficiencia renal aguda (IRA) es uno de los trastornos fisiopatológicos frecuentes en el paciente crítico y a menudo se presenta formando parte del síndrome de disfunción múltiple de órganos. La presencia de IRA aumenta la mortalidad, aunque la causa de muerte no dependa directamente de la insuficiencia renal. Por estas razones, se han hecho múltiples intentos por evitar la aparición de este trastorno, a fin de mejorar la evolución de los pacientes críticos. El patrón patogénico inicial de la IRA en cualquiera de sus formas se caracteriza por un intenso y sostenido aumento de las resistencia vasculares renales, ya sea como consecuencia de cambios en la hemodinamia sistémica o intrarrenal. La modificación de este perfil constituye la base teórica de cualquier estrategia de prevención de la IRA causada por necrosis tubular aguda. En tal sentido, se han ensayado diversos fármacos que han demostrado, a nivel experimental o en sujetos sanos, efectos positivos sobre el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtrado glomerular o la eliminación de sodio y agua. Los diuréticos de asa y la dopamina son los fármacos que han generado mayor entusiasmo y un uso muy extendido, sobre todo en las unidades de cuidado intensivo. Lamentablemente, revisiones cuidadosas de los estudios realizados en pacientes en riesgo de IRA o en las etapas tempranas de la misma, no han mostrado evidencia suficiente que sustente el uso de estos fármacos en este contexto y por el contrario, se han demostrado posibles efectos secundarios perjudiciales que los hacen potencialmente riesgosos. El restablecimiento de una adecuada perfusión renal con expansión de volumen y eventualmente noradrenalina en los pacientes sépticos, junto con la restricción de fármacos nefrotóxicos, son las únicas medidas con efectividad demostrada hasta el momento.

Palabras clave: INSUFICIENCIA RENAL AGUDA
NECROSIS TUBULAR AGUDA
PACIENTE CRÍTICO
FUROSEMIDA
DOPAMINA

1. Coordinador de la Unidad Polivalente. Departamento de Medicina Crítica, IMPASA.
Co-Director del Centro de Diálisis Uruguayana, Montevideo.
Correspondencia: Departamento Medicina Crítica IMPASA. L.A. de Herrera 2275.CP 11600. Montevideo, Uruguay.
E-mail: rlombard@mednet.org.uy

Summary

Acute renal failure (ARF) is one of the main system failures in the critically ill patient. It's associated with rise in mortality rate, in spite patients died with acute renal failure more than because acute renal failure. Numerous efforts have been done to prevent this disorder, but to the moment no effective therapy for prevention or treatment of established ARF was demonstrated. The pathophysiology profile of early ARF is characterized by an intense and persistent rise in intarenal vascular resistance, secondary to changes in systemic hemodynamic, sepsis or nephrotoxicity. Modification of this pattern is the rationale of any effective strategy for the prevention of ischemic acute renal failure. Many drugs have showed positive effect on renal blood flow, glomerular filtration rate and sodium and water excretion and therefore, has been proposed to be used in clinical practice. Loop diuretics and dopamine are extensively used in the ICU setting with this propose, but unfortunately no strong evidence was found as of now, to support it's use in prevention or treatment of established acute renal failure. On the contrary, the use of diuretics and dopamine must be judicious because potentially adverse effects. Restoration of renal perfusion pressure with volume expansion and probably with noradrenaline in septic patients, and avoidance of nephrotoxic drugs are, for the moment, the only demonstrated strategies for the prevention of ARF.

Key words: ACUTE RENAL FAILURE
ACUTE TUBULAR NECROSIS
CRITICAL CARE
FUROSEMIDE
DOPAMINE

Introducción

La disfunción múltiple de órganos representa el paradigma del paciente crítico. La disfunción hemodinámica, la falla respiratoria y la insuficiencia renal son las afectaciones sistémicas más frecuentes y graves [1-3].

Son innumerables los esfuerzos que se vienen realizando, desde diferentes y variadas perspectivas, para evitar o reducir la magnitud del daño sistémico, así como para sustituir, de la manera más eficaz posible, al órgano cuando entra en falla

Sin duda que la estrategia terapéutica más eficiente es la que está dirigida a prevenir o minimizar las lesiones que a nivel tisular genera la respuesta inflamatoria sistémica, secundaria a la injuria. Si bien se ha avanzado mucho en la comprensión de la patogenia de la misma, no se han logrado aún avances suficientes que permitan cumplir con los objetivos propuestos, por lo que, hoy en día, los recursos están dirigidos fundamentalmente al soporte de los órganos en falla, a través del tratamiento fisiopatológico o de la sustitución del sistema que ha fracasado. Ejemplos de esto último son las variadas estrategias de asistencia respiratoria mecánica y las de sustitución de la función renal.

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una de las disfunciones que con mayor frecuencia se observan en el paciente crítico. Entre 3,5 % y 16 % de los pacientes internados en UCI tienen IRA, lo que la coloca en tercer lugar en frecuencia, luego de la falla hemodinámica y la respiratoria [1-5]. En más de 80% de los casos, la IRA se debe

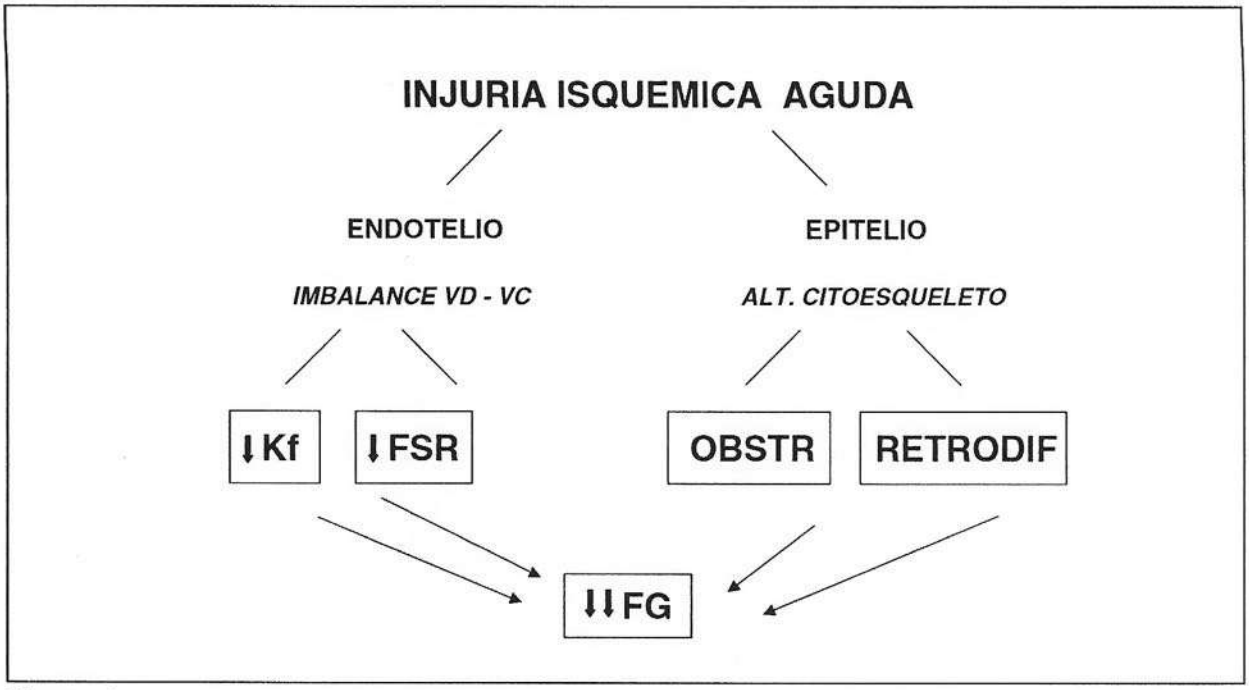

Figura 1.

a necrosis tubular aguda (NTA), por lo que las consideraciones que se harán en el presente trabajo, se refieren a esta forma clínico-patológica de la IRA.

La presencia de IRA se asocia a una mayor mortalidad [6], si bien ésta no es la causa directa de muerte [7], ya que existe la posibilidad de sustituir artificialmente la función renal, evitando de esta manera el desarrollo de uremia y graves disturbios hidroelectrolíticos que llevaban antiguamente a la muerte.

Por tal razón, la prevención de la IRA o el acortamiento de la duración de la misma cuando ya se ha establecido, representa un objetivo de primer orden en la mejoría del pronóstico del paciente crítico.

Reseña fisiopatológica de la NTA

La definición de una estrategia eficaz de prevención de la NTA exige conocer sus mecanismos patogénicos.

La injuria renal determina modificaciones en la hemodinamia glomerular, así como cambios a nivel del epitelio tubular, los que llevan a una caída pronunciada y persistente del filtrado glomerular (FG) [8].

A nivel glomerular, el hecho dominante es el disbalance entre los factores vasoconstrictores (angiotensina II, tromboxano A_2, endotelina, noradrenalina) y vasodilatadores (prostaglandina E_2, oxido nítrico), con predominio de los primeros. Como consecuencia, se desarrollan cuatro alteraciones, que están en la base de la necrosis tubular aguda: 1) caída del flujo sanguíneo renal (FSR); 2) caída del coeficiente de ultrafiltración glomerular (Kf); 3) obstrucción tubular; y 4) retrodifusión pasiva del filtrado (figura 1).

Fisiológicamente, la relación de FSR por gramo de tejido renal es elevada; así mismo, existe una baja diferencia arterio-venosa de oxígeno. Ambos hechos podrían actuar como factores de protección renal frente a la isquemia, ya que serían capaces de preservar al tejido renal frente a la hipoxia. Sin embargo, existe una desigual dis-

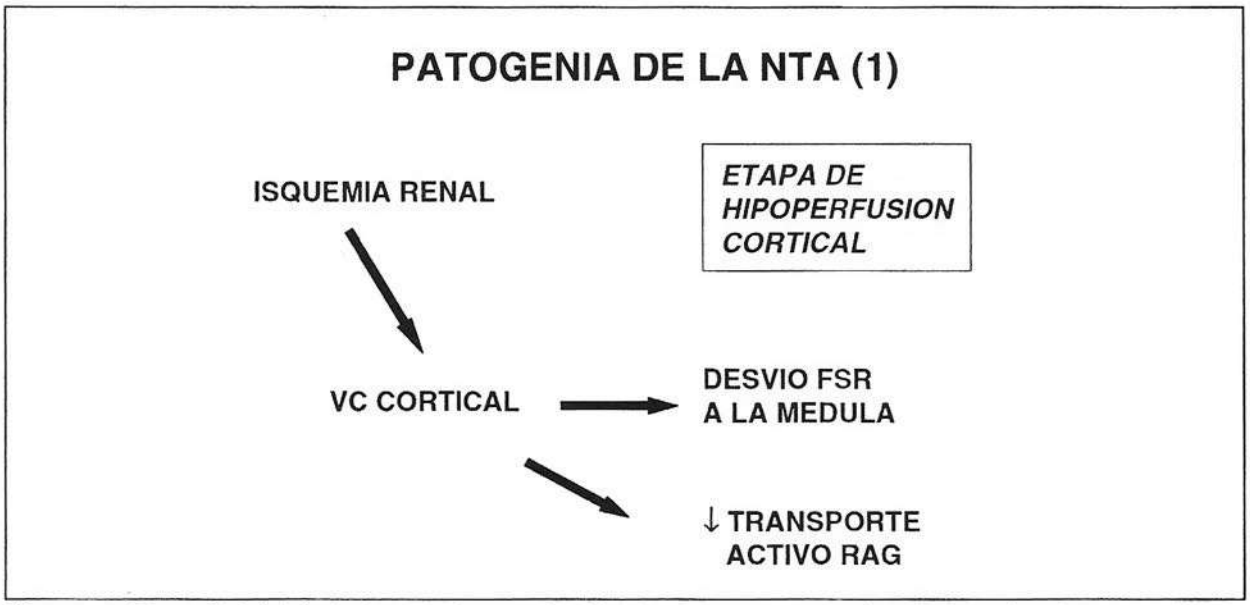

Figura 2. Etapa inicial de la isquemia renal. Al inicio ocurren mecanismos que tienden a preservar la perfusión medular, a través del desvío del FSR hacia este sector, asociado a una reducción de la actividad metabólica de los sectores distales.

tribución del FSR, con predominio en la corteza en detrimento de la médula en una relación de 9/1, y al mismo tiempo una desigual distribución en el consumo de O_2 pero en sentido inverso, es decir, un mayor consumo de O_2 en la zona menos perfundida (médula). Esto último se debe a la presencia en este sector de la nefrona de la bomba ATP-asa dependiente de Na^+ y K^+, de alto consumo energético. Esta combinación de hechos hace al riñón vulnerable a la injuria isquémica.

En las etapas iniciales, la isquemia renal determina vasoconstricción preglomerular, observándose un desvío del flujo hacia la médula, al tiempo que disminuye el transporte activo en la rama ascendente gruesa de Henle (RAG) y por consiguiente, se reduce el consumo celular de O_2 como consecuencia de la menor oferta distal de fluido tubular, por la reducción primaria del FG [9] (figura 2). Estos hechos pueden verse, desde un punto de vista finalista, como beneficiosos, ya que protegen a las células epiteliales de la hipoxia, tanto por el mayor flujo de sangre, como por la disminución del requerimiento de oxígeno.

Si la isquemia persiste y se acentúa, ocurre hipoxia medular y disfunción de las estructuras tubulares, particularmente a nivel de la RAG, con caída del transporte activo, aumento de la oferta distal de NaCl y activación del *feed-back* tubuloglomerular, con liberación local de renina y A_{II}, lo que determina una intensa y persistente vasoconstricción preglomerular y caída del FG (figura 3).

En la práctica clínica y particularmente en el paciente crítico, la injuria renal se presenta bajo la forma de tres modelos clínicos básicos: el modelo hemodinámico (shock, hemorragia, hipovolemia, etcétera), el modelo séptico (integrado a la disfunción múltiple de órganos) y el modelo tóxico (aminoglucósidos, sustancias de contraste, etcétera).

El desarrollo de una estrategia de prevención de la NTA, debe comprender medidas tendientes a preservar y mejorar el FSR, así como disminuir el consumo renal de oxígeno. En tal sentido, el mantenimiento de una adecuada repleción del espacio intravascular, el uso restringido de fármacos nefrotóxicos y la utilización de medicamentos con posible efecto protector renal o de recuperación del daño renal ya constituido, son las bases de dicha estrategia.

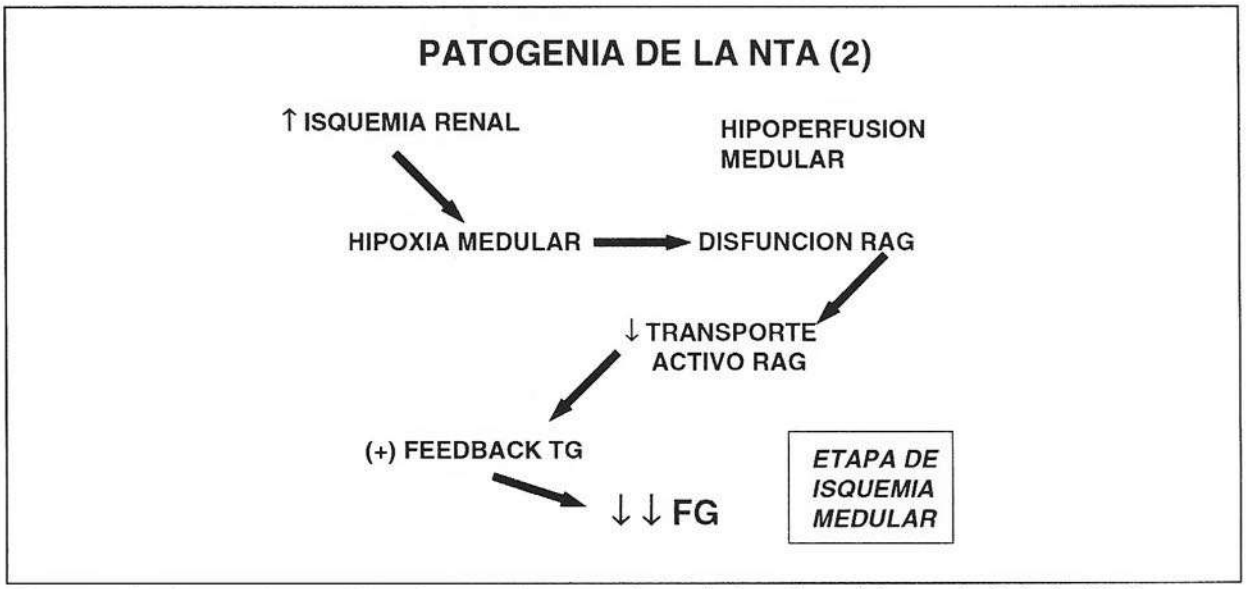

Figura 3. La isquemia renal persistente desencadena disfunción celular a nivel de la RAG, con caída del transporte activo y la consiguiente activación del *feed-back* túbuloglomerular, lo que lleva a una mayor y sostenida caída del filtrado glomerular.

Existe clara evidencia de la eficacia de las dos primeras medidas mencionadas. Sin embargo, hay una gran controversia en la literatura en lo que respecta a la posible utilidad de diferentes fármacos en la prevención o tratamiento de la NTA establecida. Diuréticos como la furosemida y el manitol, fármacos vasoactivos como la dopamina y el fenoldopam, hormonas como el factor natriurético atrial, y más recientemente, factores de crecimiento, entre otros, han sido investigados por numerosos autores [10].

En la presente revisión se hará un análisis resumido de la evidencia disponible, con relación a la eventual utilidad de los diuréticos y los fármacos vasoactivos, en la prevención o tratamiento de la NTA establecida.

Diuréticos

Diuréticos de asa

Como ya fue mencionado, la injuria tubular es una de las alteraciones mayores de la NTA y sus consecuencias son la obstrucción tubular, por restos del ribete en cepillo y de otras estructuras del epitelio proximal, y la retrodifusión pasiva del filtrado glomerular.

El uso de sustancias que aumenten el flujo urinario podría tener un efecto beneficioso, al disminuir la obstrucción tubular por efecto mecánico de barrido y en consecuencia aliviar la hipertensión intratubular y así reducir la difusión pasiva del filtrado hacia el intersticio. Sin embargo el aumento de la oferta distal de solutos, al llevar al mismo tiempo a un aumento del consumo medular de oxígeno, podría determinar un resultado final perjudicial.

Los diuréticos de asa podrían tener un efecto protector del epitelio tubular frente a la isquemia, ya que además de aumentar el flujo urinario, disminuyen del consumo de O_2 a nivel de la RAG de Henle por inhibición de la bomba de Na^+/K^+. También reducen la resistencia vascular intrarrenal por efecto vasodilatador directo, por lo que han sido propuestos para la prevención y tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

Diversos autores han investigado el efecto de la furosemida y otros diuréticos de asa, evaluando su eventual acción en los siguientes aspectos: 1) prevención de la NTA; 2) conversión de una IRA oligúrica en no oligúrica; 3) disminución del requerimiento de diálisis; 4) disminución de la mortalidad global.

1. **Prevención de la NTA.** Se han realizado estudios clínicos cuyo diseño (no controlados, con pocos casos, con el uso simultáneo de otras medidas), no permite aportar evidencia en el sentido de un efecto protector de estos fármacos [10-13]. Más aún, un estudio realizado en pacientes sometidos a estudios radiológicos con contraste, mostró un deterioro significativo de la función renal en los pacientes pretratados con furosemida [14]. Así mismo, en un estudio realizado en colaboración por el autor en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se encontró que la dosis de furosemida administrada en el intraoperatorio fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de disfunción renal postoperatoria [15].
2. **Conversión de IRA oligúrica en no-oligúrica.** La mayoría de los trabajos han demostrado este efecto [16,17]. Este hecho posibilita un mejor manejo del balance hidrosalino y de la nutrición, previene la sobrecarga hídrica y puede disminuir la necesidad de asistencia respiratoria mecánica. Sin embargo, no se ha logrado demostrar que la conversión a una forma no oligúrica de IRA mejore la evolución [18]. Si el paciente responde al estímulo diurético, debe mantenerse una estrecha evaluación de estado hemodinámico para evitar una posible agravación de la NTA por hipovolemia secundaria a la poliuria. Esto reviste particular importancia en situaciones en las que se ha perdido la autorregulación renal, en las que el FSR depende enteramente de la presión sistémica de perfusión.
3. **Disminución del requerimiento de hemodiálisis.** Es un objetivo teórico importante, ya que puede disminuir el riesgo de "biotrauma", es decir, de nuevas lesiones de NTA inducidas por episodios de hipotensión arterial intradiálisis. No hay resultados concluyentes en este sentido [17,18].
4. **Disminución de la mortalidad global.** Hay numerosos trabajos realizados, pero dos ensayos randomizados, controlados, con 66 y 58 casos [17,18], no pudieron demostrar diferencias en la necesidad de hemodiálisis ni en la mortalidad, entre los pacientes tratados y no tratados con furosemida.

En suma, no se ha demostrado un efecto beneficioso de los diuréticos de asa en la prevención o tratamiento de la NTA establecida. Sólo de justificaría su uso para intentar transformar una IRA oligúrica en una con diuresis conservada.

En cuanto a la forma de administración, existe argumentación teórica en cuanto a un mayor beneficio con el uso en perfusión continua, para evitar las eventuales descargas bruscas de diuresis post-bolo, pero no existen trabajos en pacientes con IRA que demuestren fehacientemente buenos resultados, como sí los hay en otros tipos de pacientes (insuficiencia renal crónica moderada, insuficiencia cardíaca congestiva, postoperatorio de cirugía cardíaca en niños y adultos) [19].

Manitol

Se han postulado varios mecanismos a través de los cuales el manitol podría tener un efecto beneficioso en la prevención, y aún en el tratamiento de la IRA intrínseca:

- Aumento del flujo sanguíneo renal.
- Aumento del filtrado glomerular por disminución de la presión oncótica glomerular.

- Acción de "barrido" tubular por efecto osmótico.
- Arrastre de radicales libres.

Se han utilizado diferentes modelos experimentales y clínicos, entre estos últimos se han hecho ensayos con pacientes en postoperatorio de cirugía de aorta, cirugía cardíaca y cirugía biliar, estudios radiológicos contrastados y rabdomiólisis.

Los modelos animales han demostrado el efecto del manitol en la prevención y atenuación del daño renal [20,21], pero los ensayos clínicos han fracasado en tal sentido

Los resultados de estos estudios, en su gran mayoría sin rigor metodológico y en algunos casos anecdóticos, no han logrado demostrar un efecto protector del manitol sobre el riñón isquémico. Algunos autores insisten en la utilidad del manitol, junto con otros medidas, para la prevención de la IRA asociada al síndrome de aplastamiento [22], pero no hay estudios con suficiente poder metodológico que apoye esta hipótesis. Por el contrario, en una publicación reciente de 24 casos de rabdomiólisis no fue posible demostrar ningún efecto beneficioso del manitol en este contexto, comparado con el uso de solución salina [23].

Por tal razón, no existe hasta el momento evidencia para recomendar su uso

Fármacos inotrópicos y vasoactivos

El conocimiento de los mecanismos a través de los cuales la injuria isquémica renal produce el daño permite diseñar modelos preventivos potencialmente eficaces, como ya fue dicho. El aumento del flujo sanguíneo renal, el aumento del índice de filtración glomerular, la disminución del consumo de O_2 por el riñón, así como el aumento de la eliminación renal de agua y Na^+, pueden ser mecanismos posibles de prevención de la NTA.

La comprobación de que ciertos fármacos, como la dopamina, podrían tener efectos sobre la hemodinamia intrarrenal en ausencia de acciones sistémicas, llevó a numerosos autores a investigar los efectos de estos fármacos tanto en la prevención como en el tratamiento de la NTA.

La dopamina actúa sobre diferentes receptores de manera dosis-dependiente. A dosis bajas, estimula predominantemente a los receptores DA, también llamados dopaminérgicos.

En tal sentido, se considera que el agonista dopaminérgico ideal es aquel capaz de producir:

- disminución de las resistencias vasculares renales
- aumento del FSR
- aumento del IFG
- disminución de la tasa de reabsorción tubular de Na^+.

Estas acciones deben ejercerse a través de la estimulación de receptores específicos y además, deben ejercerse exclusivamente sobre los receptores localizados a nivel renal.

Los receptores dopaminérgicos conocidos son dos: DA-1 y DA-2. Los DA-2 son los llamados específicos y sobre los cuales, teóricamente, el o los fármacos actuantes podrían ejercer los efectos buscados.

Hasta el momento se han estudiado dos fármacos vasoactivos con posibles efectos dopaminérgicos sobre el riñón: dopamina y fenoldopam.

Dopamina

Se trata del fármaco más estudiado, y ha merecido excelentes revisiones de la literatura [24-26]. A nivel experimental y humano se han comprobado ciertas acciones que han generado entusiasmo acerca de su efectividad como fármaco protector del riñón sometido a injuria isquémica. Estas acciones se han comprobado cuando se administra a dosis bajas (1-3 µg/kg/min), de manera de no producir efectos por estímulo de otros receptores, por lo que a este rango de dosis se le ha denominado "dosis renal".

Estas acciones son:

1. Aumento del FSR por vasodilatación renal por estímulo de receptores específicos. La dopamina es un estimulante no selectivo, es decir actúa indistintamente sobre los dos tipos de receptores dopaminérgicos, cuyas implicancias que discutirán más adelante.
2. Aumento de la eliminación renal de Na^+ por inhibición de la bomba ATPasa/N^+-K^+ localizada en el túbulo contorneado proximal, rama ascendente gruesa del asa de Henle y tubo colector cortical, por estímulo de los receptores DA-1 y probablemente DA-2, allí localizados.
3. Aumento de la eliminación renal de agua por inhibición de la HAD.

Con niveles superiores a 3-5 µg/k/min se observa aumento del FSR, pero debido a estímulo inotrópico (receptores β1) y a dosis mayores aún (>10 µg/kg/min), la acción sobre los receptores DA puede verse neutralizada por estímulo de los receptores á1, con el consiguiente aumento de las resistencias vasculares sistémicas.

A nivel experimental, se ha ensayado este fármaco con diferentes modelos (injuria por glicerol, clampeo arterial y uranilnitrato), en ratas, conejos y perros [24]. Los resultados han mostrado una menor afectación del FSR, del IFG y de la excreción de sodio urinario en los animales tratados con respecto a los no tratados, lo que podría sustentar un posible efecto beneficioso en situaciones clínicas. La dopamina fue eficaz aún cuando fue iniciada cuatro horas luego de la injuria renal, como se observó en un estudio [27]. Así mismo, se demostró efecto sinérgico de la dopamina y del factor natriurético atrial [27], mientras que el uso conjunto de dopamina y manitol no mostró efecto aditivo en un modelo de clampeo aórtico [28]. Por el contrario, en modelos tóxicos con uranilnitrato la dopamina sólo fue eficaz cuando se asoció a furosemida [29]. Sobre la base de estos estudios, se puede concluir que la dopamina a dosis renal podría ser de utilidad en la prevención y aún en el tratamiento, de la IRA humana.

En seres humanos se han investigado los efectos de la dopamina en sujetos sanos, en los que se demostró un aumento dosis-dependiente del FSR, de la natriuresis y de la diuresis [24]. Estos efectos se han demostrado también en pacientes con insuficiencia renal crónica, enfermedad renovascular y depleción de sodio, aunque en estos últimos en menor grado que en sujetos sanos [24].

En pacientes con alto riesgo de desarrollar IRA, se han realizado 10 ensayos clínicos buscando evidencia en cuanto a la posible acción preventiva de la dopamina a dosis renales [24]. Los trabajos fueron hechos con pacientes sometidos a cirugía cardíaca, cirugía de aorta abdominal y biliar, trasplante hepático, trasplante renal y pacientes sometidos a estudios con sustancias de contraste. Estos modelos clínicos fueron seleccionados, ya que permitieron conocer a priori el momento de riesgo renal (cirugía, uso de contraste), a fin de evaluar el eventual efecto nefroprotector del fármaco. De estos 10 estudios, todos han sido controlados pero sólo ocho fueron prospectivos, seis randomizados y cuatro ciegos. En todos ellos, excepto los realizados en pacientes trasplantados de riñón, la dopamina se inició antes del momento de

riesgo renal y se continuó por un período variable, entre dos horas y cuatro días. Los parámetros finales fueron: nitrógeno ureico, creatinina sérica y diuresis, en algunos de los estudios se incluyó además *clearance* de creatinina, IFG o FSR. Dos de ellos fueron hechos con un número relativamente alto de casos [30,31]. En ninguno se logró demostrar algún efecto beneficioso de la dopamina en la prevención de la IRA en las situaciones referidas.

En 12 estudios se evaluó el efecto del fármaco en pacientes con IRA establecida [24]. En cinco de ellos se usó asociada a diuréticos. Si bien algunos de estos estudios mostraron mejoría de la diuresis, natriuresis y ocasionalmente, del FSR y el FG, el bajo número de casos y la metodología inapropiada (estudios no controlados), no permite concluir que la dopamina sea eficaz en el tratamiento de la NTA establecida.

Un trabajo cooperativo de reciente publicación [32], de la *Australian and New Zeland Intensive Care Society*, encabezado por R. Bellomo, realizado en pacientes críticos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y en riesgo de falla renal, no pudo demostrar ningún efecto protector de la dopamina. El estudio comprendió a 324 pacientes de 23 UCI diferentes, los que tenían disfunción renal temprana, definida como oliguria de 0,5 ml/kg/h, creatininemia mayor de 1,70 mg/dl o un aumento ≥ 0,90 mg/dl en 24 horas. Los pacientes fueron randomizados para recibir dopamina a 2 µg/kg/min o placebo. El parámetro final principal fue la creatininemia. No hubo diferencias en la creatininemia, la necesidad de reemplazo renal, la duración de la estadía en la UCI y en el hospital, ni en la mortalidad.

Finalmente, el uso de dopamina no está libre de riesgos: arritmias cardíacas, isquemia intestinal [33], disminución de funciones inmunes mediadas por células T [34], balance negativo de nitrógeno por inhibición de factores de crecimiento [35], así como efectos secundarios a la mayor oferta de solutos al túbulo distal que genera la dopamina.

En suma, de acuerdo a la información disponible, puede concluirse que:

1. La dopamina es un agonista DA no selectivo.
2. Sus efectos son dosis dependientes:
   - DA: a 1-3 µg/k/min;
   - β_1: a 5-10 µg/k/min;
   - α: a >15-20 µg/k/min.
3. No se ha logrado demostrar, hasta el momento, ningún efecto en la prevención de la IRA en situaciones de riesgo ni en el tratamiento de la IRA establecida.
4. Tiene riesgo de efectos secundarios indeseables:
   - Isquemia intestinal;
   - Disfunción inmune;
   - Balance nitrogenado negativo
   - Arritmias

Por lo tanto, no existe evidencia para el uso de la dopamina en la prevención de la NTA y por el contrario, hay indicios de posibles efectos adversos.

Fenoldopam

El fenoldopam es un agonista selectivo de los receptores DA-1, que causa dilatación arteriolar sistémica y renal [36].

Sus efectos renales son:

1) aumento del flujo plasmático renal efectivo;
2) aumento de la excreción renal de sodio;

3) aumento de la excreción renal de agua;
4) efectos variables sobre la tasa de filtrado glomerular.

En base a estas propiedades, se ha propuesto su posible efecto beneficioso en la protección del riñón isquémico. Teóricamente, los agonistas selectivos DA-1 pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de la IRA, si el descenso de la presión arterial que frecuentemente acompaña su administración puede ser tolerado.

A nivel experimental se han utilizado modelos con ciclosporina, anfotericina B y sustancias de contraste, en ratas y perros [37-42]. En estos estudios, los resultados han sido alentadores, lográndose prevenir los cambios del FSR y del FG inducidos por la ciclosporina, la anfotericina o los contrastes.

A nivel humano, se ha ensayado en sujetos sanos [43], en pacientes hipertensos [44], en pacientes con trasplante renal tratados con ciclosporina [45]. Existen sólo dos estudios realizados en pacientes en situaciones de riesgo renal: estudios radiológicos contrastados [46] y cirugía de aorta abdominal [47]. Ambos trabajos mostraron resultados favorables, pero adolecen de defectos metodológicos importantes (no son controlados), por lo que no es posible extraer conclusiones definitivas.

En suma: se han observado resultados potencialmente favorables en experimentación animal, en humanos sanos o con insuficiencia renal crónica estable, pero no hay información suficiente, con respecto a su eficacia en la prevención de la NTA humana.

Factor natriurético atrial

Se ha demostrado que estas sustancias tienen efectos natriuréticos, diuréticos y relajantes del músculo liso. Actúan primordialmente causando apertura del esfínter precapilar y cierre del postcapilar, aumentando de esta manera el IFG. Al mismo tiempo, reducen la reabsorción tubular de sodio a nivel del colector medular.

En función de estas acciones, se ha propuesto su uso en la prevención y tratamiento de la falla renal aguda.

Un primer ensayo en humanos [48], demostró un aumento del C_{Cr} y una reducción de la necesidad de diálisis en pacientes con IRA establecida, pero sin diferencias en la mortalidad. Estos resultados prometedores no pudieron ser demostrados en un estudio cooperativo posterior, en el que coparticiparon algunos investigadores del grupo anterior [49]. Otros estudios fallaron en demostrar efectos beneficiosos. Similares resultados se obtuvieron con otros miembros de esta familia de sustancias, como la urodilatina [50].

Los malos resultados obtenidos en los ensayos clínicos, a pesar del soporte teórico y de la investigación animal, podrían explicarse por el efecto hipotensor asociado, por lo que, de acuerdo a la información disponible, estos fármacos no están recomendadas para la prevención o tratamiento de la IRA establecida.

Noradrenalina

En los últimos años, han surgido investigaciones que cuestionan el concepto tradicional del efecto perjudicial que tendría la noradrenalina, por su propiedad de aumentar las resistencias intrarrenales [51]. Algunos autores han demostrado, en investigación animal, que la noradrenalina utilizada en dosis equiparables a las de uso clínico aumenta el FSR y disminuye las resistencias intrarrenales, probablemente como consecuencia del aumento de la PA sistémica y el consecuente efecto sobre los barorreceptores renales [52]. Así mismo, ha sido demostrado también experimentalmente, en perros sometidos al efecto de endotoxinas, que la noradrenalina no causó disminución

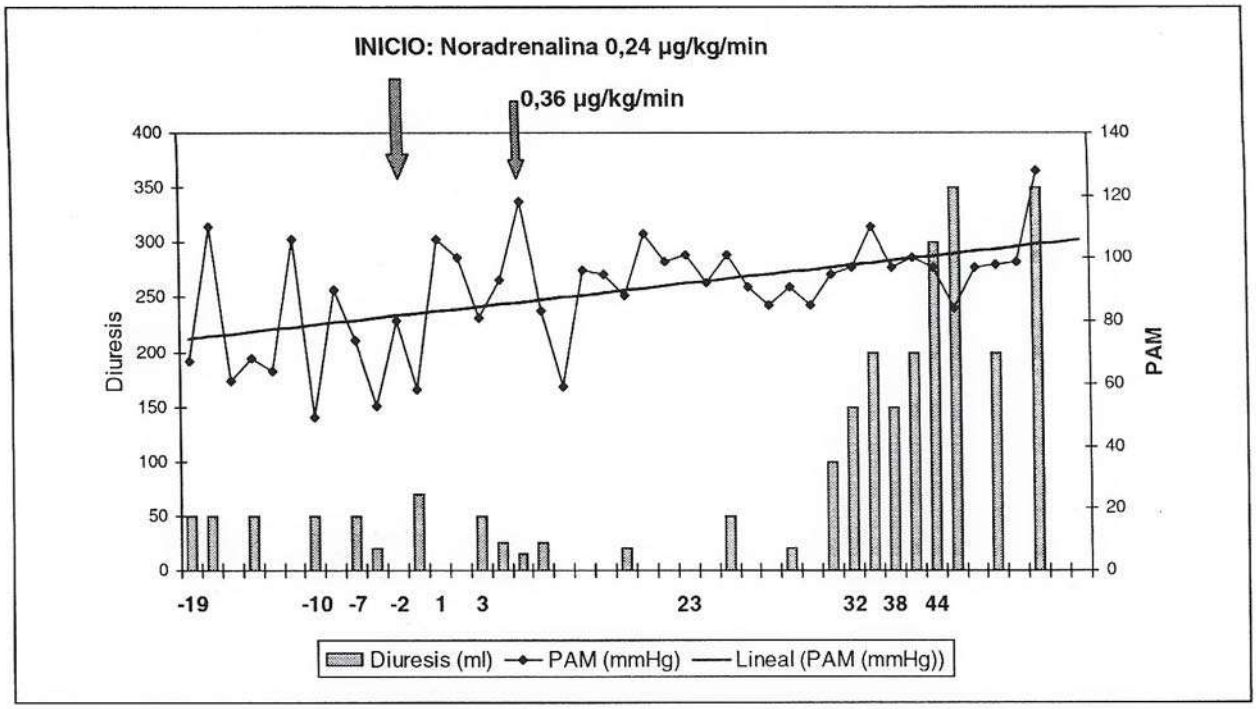

Figura 4. Paciente de 80 años, portador de sepsis mediastinal por perforación de esófago. Diecinueve horas antes del inicio de la noradrenalina, el paciente entró en hipotensión y oliguria. Como puede observarse, luego del comienzo de la perfusión de la noradrenalina, que fue la única intervención realizada, aumentó la PAM y la diuresis, con mejoría de la función renal.

del FSR [53]. Resultados más concluyentes aún fueron obtenidos por Bellomo y colaboradores, en un complejo modelo experimental con perros sépticos [54].

Existen ensayos clínicos que parecen demostrar claramente, que la noradrenalina utilizada en pacientes en shock séptico es capaz de mejorar la perfusión renal, como consecuencia de una restauración de la presión arterial sistémica [55-57]. Este efecto resultó mayor con noradrenalina, cuando se la comparó con dopamina a dosis-á, en el único estudio randomizado controlado disponible [55].

Estos resultados tienen un apoyo conceptual razonable, si se piensa que el perfil hemodinámico del shock séptico en las etapas iniciales, se caracteriza por una disminución de las resistencias vasculares sistémicas, como consecuencia de la liberación masiva de NO, así como por un aumento del índice cardíaco. En base a esto, es razonable pensar que la droga apropiada para esta etapa del shock séptico, es aquella que tenga acción vasopresora dominante, quedando relegado a un segundo plano, el efecto inotrópico (figuras 4 y 5).

De todas formas, es necesario disponer de mayor evidencia y son necesarios trabajos ciegos, randomizados, que establezcan de manera definitiva si el uso de noradrenalina en las etapas tempranas del shock séptico es de utilidad en la prevención del daño renal.

Bibliografía

1. **Menasche PI, Ross SA, Gottlieb JE.** Acquired renal insufficiency in critically ill patients. Crit Care Med 1988; 16: 1106-9.
2. **Tran DD, Oe PL, De Fijter WH, Van der Meulen J, Cuesta MA.** Acute renal failure in patients with acute pancreatitis: prevalence, risk factors and outcome. Nephrol Dial Transpl 1993; 8: 1079-84.

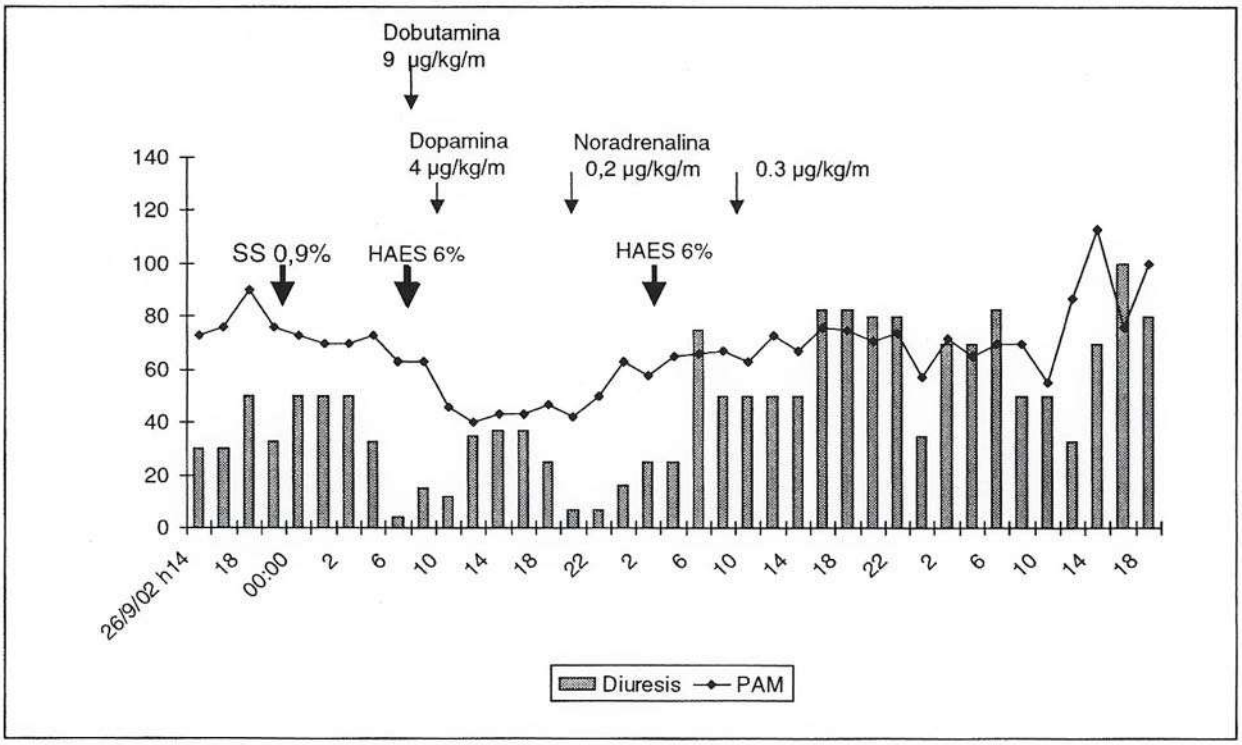

Figura 5. Paciente de 68 años, con shock séptico de origen peritoneal. Descenso de la PAM a pesar de la expansión intravascular con gelatinas y almidones, por lo que se inició perfusión con dobutamina y luego dopamina, sin respuesta. Luego del inicio de la perfusión de noradrenalina, ser observó mejoría de la PAM y del flujo urinario. La diuresis promedio de las 17 horas previas a la noradrenalina fue de 22 ml/h y aumentó a 41 ml/h en las 17 horas siguientes.

3. **Lombardi R.** Insuficiencia renal aguda en una Unidad de Cuidado Intensivo. Análisis de 100 casos. Paciente Crit 1992; 5: 35-49.
4. **Rutherford E, Rutledge R, Fakhry S, Albrecht R, O'Meeghan R, Udekwu O.** The frecquency and outcome of acute renal failure in patients in surgical intensive care units: a five hospital study. Crit Care Med 1994; 22: A77.
5. **Jochimsen F, Schfer JH, Maurer A, Distler A.** Impairment of renal function in medical intensive care: predictability of acute renal failure. Crit Care Med 1990; 18: 480-5.
6. **de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden M, Antonelli M, et al.** Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. Intensive Care Med 2000; 26: 915-21.
7. **Lombardi R, Zampedri L, Rodríguez I, Alegre S, Ursu M, Di Fabio M.** Prognosis in acute renal failure of septic origin: a multivariate analysis. Ren Fail 1998; 20: 725-32.
8. **Brezies M, Rosen S, Silva P, Epstein FH.** Renal ischemia: a new perspective. Kidney Int 1984; 26: 375-83.
9. **Brezies M, Rosen S.** Hypoxia of the renal medulla. Its implications for disease N Engl J Med 1995; 332: 647-55.
10. **Ichimura T, Bonventre JV**. Growth factors, signaling, and renal injury and repair. In: Molitoris BA, Finn WF (eds). Acute Renal Failure. New York: Harcourt Health Sciences, 2000.
11. **Lucas CE, Zito JG, Carter KM, Cortez A, Stebner FC.** Questionable value of furosemide in preventing renal failure. Surgery 1977; 82: 314-20.
12. **Nuutinen LS, Kairaluoma M, Tuononen S, Larmi TK.** The effect of furosemide on renal function in open heart surgery. J Cardiovasc Surg 1978; 19: 471-9.
13. **Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P.** Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. N Engl J Med 1994; 331: 1416-20.

14. **Weinstein JM, Heyman S Brezies M.** Potential detelerious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. Nephron 1992; 62: 413-5.
15. **Lombardi R, Ferreiro A, Servetto C.** Renal function after cardiac surgery: Adverse effect of furosemide. Ren Fail (in press).
16. **Cantarovich F, Fernández JC, Locatelli A, Pérez-Loredo J.** Frusemide in high doses in the treatment of acute renal failure. Postgrad Med J 1971; 47(suppl)13: 17.
17. **Brown CB, Ogg CS, Cameron JS.** High-dose frusemide in acute renal failure: A controlled trial. Clin Nephrol 1981; 15: 90-6.
18. **Kleinknecht D, Ganeval D, González-Duque LA, Fermanian J.** Furosemida in acute oliguric renal failre. A controlled trial. Nephron 1976; 17: 51-8.
19. **Singh NC, Kissoon N, Al Mofada S, Bennett M, Bohn DJ.** Comparison of continuous versus intermittent furosemide administration in postoperative pediatric cardiac patients. Crit Care Med 1992; 20: 17-21.
20. **Burke TJ, Cronin RE, Duchin KL, Peterson LN, Schrier RW.** Ischemia and tubule obstruction during acute renal failure in dogs: Manitol in protection. Am J Physiol 1980; 238: F305-F314.
21. **Cronin RE, De Torrente A, Miller PD, Bulger RE, Burke TJ, Schrier RW.** Pathogenics mechanisms in early norepinephrine-induced acute renla failure: Functional and histological correlates of protection. Kidney Int 1978; 14: 115-25.
22. **Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, Knochel JP.** Mannitol therapy revisited (1940-1997) Kidney Int 1997; 52: 886-94.
23. **Homsi E, Barreiro MF, Orlando JM, Higa EM.** Prophylaxis of actue renal failure in patients with rhabdomyolysis. Ren Fail 1997; 19: 283-8.
24. **Denton MD, Chertow GM, Brady HR.** "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. Kidney Int 1996; 50: 4-14.
25. **Kellum JA.** The use of diuretics and dopamine in acute renal failure . A systematic review of the evidence. Crit Care 1997; 1: 53-9.
26. **Venkataram R, Kellum JA.** The role of diuretic agents in the management of acute renal failure. Contrib Nephrol 2001; 132: 158-70.
27. **Conger JD, Falk SA, Hammond WS.** Atrial natriuretic peptide and dopamine in established acute renal failure in the rat. Kidney Int 1991; 40: 21-8.
28. **Pass LJ, Eberhart RC, Brown JC, Rohn GN, Estrera AS.** The effect of mannitol and dopamine on the renal response to thoracic aortic cross-clamping. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95: 608-12.
29. **Lindner A, Cutler RE, Goodman G.** Synergism of dopamine plus furosemide in preventing acute renal failure in the dog. Kidney Int 1979; 16: 158-66.
30. **Myles PS, Buckland MR, Schenk NJ, Cannon GB, Langley M, Davis BB, et al.** Effect of "renal-dose" dopamine on renal function following cardiac surgery. Anaesth Intens Care 1993; 21: 56-61.
31. **Baldwin L, Henderson A, Hickman P.** Effect of postoperative low-dose dopamine on renal function after elective major vascular surgery. Ann Intern Med 1994; 120: 744-7.
32. **ANLICS Clinical Trials Group.** Low-dose dopamine in patients with renal dysfunction: A placebo-controlled trial. Lancet 2000; 356: 2139-43.
33. **Segal J, Phang T, Walley K.** Low-dose dopamine hastens onset of gut ischemia in a porcine model of hemorrhagic shock. J Appl Physiol 1992; 73: 1159-64.
34. **Devins SS, Miller A, Herndon BL, O'Toole L, Reisz G.** Effects of dopamine on T-lymphocyte proliferative responses and serum prolactin concentrations in critically ill patients. Crit Care Med 1992; 20: 1644-9.
35. **Van der Berghe G, de Zeager F.** Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. Crit Care Med 1996; 24: 1580-90.
36. **Singer I, Epstein M.** Potential of dopamine A-1 agonists in the management of acute renal failure. Am J Kidney Dis 1998; 31: 743-55.

37. **Guzman JA, Rosado AE, Kruse JA.** Dopamine-1 receptor stimulation attenuates the vasoconstrictive response to gut ischemia. J Appl Physiol 2001; 91: 596-602.
38. **Sehgal CM, Arger PH, Silver AC, Patton JA, Saunders HM, Bhattacharyya A, et al.** Renal blood flow changes induced with endothelin-1 and fenoldopam mesylate at quantitative Doppler US: initial results in a canine study. Radiology 2001; 219: 419-26.
39. **Halpenny M, Markos F, Snow HM, Duggan PF, Gaffney E, O'Connell DP, et al.** Effects of prophylactic fenoldopam infusion on renal blood flow and renal tubular function during acute hypovolemia in anasthetized dogs. Crit Care Med 2001; 29: 855-60.
40. **Bakris GL, Lass NA, Glock D.** Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: a role for dopamine-1 receptors. Kidney Int 1999; 56: 206-10.
41. **Brooks DP, Drutz DJ, Ruffolo RR.** Prevention and complete reversal of cyclosporine A-induced renal vasoconstriction and nephrotoxicity in the rat by fenoldopam. J Pharmacol Exp Ther 1990; 254: 375-9.
42. **Nichols AJ, Koster PF, Brooks DP, Ruffolo RR.** Effect of fenoldopam on the acute and subacute nephrotoxicity by amphotericin B in the dog. J Pharmacol Exp Ther 1992; 260: 269-74.
43. **Mathur VS, Swan SK, Lambrecht LJ, Anjum S, Fellamnn J, McGuire D, et al.** The effects of fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, on systemic and renal hemodynamics in normotensive subjects. Crit Care Med 1999; 27: 1832-7.
44. **Tumlin JA, Dunbar LM, Oparil S, Buckalew V, Ram CV, Mathur V, et al.** Fenoldopam, a dopamine agonist, for hypertensive emergency: a multicenter randomized trial. Fenoldopam Study Group. Acad Emerg Med 2000; 7: 653-62.
45. **Jorkasky DK, Audet P, Shusterman N, Ilson B, Dafoe D, Hedrich D, et al.** Fenoldopam reverses cyclosporine-induced renal vasoconstriction in kidney transplant recipients. Am J Kidney Dis 1992; 19: 567-72.
46. **Madyoon H, Croushore L, Weaver D, Mathur V.** Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. Catheter Cardiovasc Interv 2001; 53: 341-5.
47. **Gilbert TB, Hasnian JU, Flinn WR, Lilly MP, Benjamin ME.** Fenoldopam infusion associated with preserving renal function after aortic cross-clamping for aneurysm repair. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2001; 6: 31-6.
48. **Rahman SN, Kim GE, Mathew AS, Goldberg CA, Allgren RL, Schrier RW, et al.** Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. Kidney Int 1994; 45: 1731-8.
49. **Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, Wisberg LS, Fenves AZ, Lafayette RA, et al.** Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculum anaritide Acute Renal Failure Study Group. New Engl J Med 1997; 336: 828-34.
50. **Meyer M, Pfarr E, Schirmer G, Uberbacher HJ, Schope K, Bohm E, et al.** Therapeutic use of the natriuretic peptide ularitide in acute renal failure. Ren Fail 1999; 21: 85-100.
51. **Bellomo R, Ronco C.** The renal eefects of noradrenaline and dopamine. Contrib Nephrol 2001; 132: 146-57.
52. **Schaer GL, Fink MP, Parrillo JE.** Norepinephrine alone versus norepinephrine plus low-dose dopamine: enhanced renal blood flow with combination pressor therapy. Crit Care Med 195; 13: 492-6.
53. **Zhang H, Smail N, Cabral A, Rogiers P, Vincent JL.** Effects of norepinephrine on regional blood flow and oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1965-71.
54. **Bellomo R, Kellum JA, Wisniewski SR, Pinsky MR.** Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1186-92.
55. **Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F.** Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic shock? Chest 1993; 103: 1826-31.
56. **Martin C, Eon B, Saux P, Aknin P, Gouin F.** Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. Crit Care Med 1990; 18: 282-5.
57. **Martin C, Viviand X, Leone M, Thirion X.** Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. Crit Care Med 2000; 28: 2758-65.

PAC CRITICO 2002; 15(1-3): 58-66

REVISIÓN

PACIENTE CRÍTICO

¿Cuál es la duración adecuada del tratamiento antimicrobiano en la neumonía asociada a la ventilación?

Dres. Julio Medina [1], Humberto Correa [2], Carlos Formento [3], Julio Pontet [4], Andrea Curbelo [5]

Resumen

***Fundamento**: el empleo muy frecuente de antimicrobianos –especialmente de amplio espectro- en un área determinada incrementa sin duda alguna la emergencia de patógenos multirresistentes. Quizá el mayor factor de uso masivo de antibióticos de amplio espectro en una unidad de cuidados intensivos (UCI) sea su empleo para tratar la neumonía asociada a la ventilación (NAV). Sin embargo, no hay pautas claras en cuanto a la duración óptima del tratamiento en la NAV.*

***Objetivo**: identificar publicaciones en que se mencione la duración del tratamiento para la NAV, analizar los resultados obtenidos y los fundamentos de los autores para mantener los antibióticos durante el tiempo que se comunica. Identificar si en algún caso se concluye en forma valida que un período de tratamiento es superior a otro.*

***Método**: revisión de consensos y análisis de publicaciones en las que se estudió la duración del tratamiento en forma indirecta o más detalladamente.*

***Resultados**: en 10 publicaciones, que incluyeron 1.347 episodios de NAV, la duración del tratamiento antibiótico osciló entre 7 y 33 días. El período más frecuentemente encontrado osciló entre 9 y 12 días. En general, las NAV por* Pseudomonas aeruginosa *recibieron tratamiento más prologado. Los factores de riesgo para falla terapéutica y recurrencia fueron: NAV producidas por* Pseudomonas aeruginosa, *un puntaje APACHE II elevado, diferencia alvéolo-arterial de oxígeno aumentada, bacteriemia, desnutrición, presencia de síndrome de distrés respiratorio agudo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.*

1. Médico Intensivista. CTI del Hospital Policial
2. Ex Profesor de Medicina Intensiva.
3. Residente de Medicina Intensiva. CTI del Hospital Pasteur.
4. Médico Intensivista. Asistente Grado II Medicina Intensiva. Profesor Adjunto de Fisiología. Facultad de Medicina. CTI del Hospital de Clínicas.
5. Médico Intensivista. CTI del Hospital de Clínicas.

Revisión presentada en Mesa Redonda en la Segunda Jornada Internacional de Medicina Intensiva Infectológica. Diciembre 2001. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Julio César Medina. Oficial 2 Nº 184 Paso Carrasco (Canelones) Uruguay.
E-mail: jcmedina@adinet.com.uy

***Conclusiones**: Un tratamiento de ocho días parece suficiente para microorganismos que no tengan o no se acompañen de factores de riesgo para falla terapéutica. Otro más prolongado -pero no mayor a 14 días- parecería adecuado en el resto de las NAV, incluyendo aquellas producidas por* Pseudomonas aeruginosa.

Palabras clave: NEUMONÍA-terapia
ANTIBIÓTICOS-uso terapéutico
RESISTENCIA MICROBIANA A LOS FÁRMACOS
VENTILACIÓN MECÁNICA-efectos adversos

Summary

The frequent use of antibiotics, specially those of wide spectrum, in a certain area, increases the emergency of multiresistant pathogens. The treatment VAP is probably the major determinant of massive use of wide spectrum antibiotics at the ICU. But in spyte of this, there are not clear guidelines about the best duration of treatment of VAP.
***Objetive**: To identify publications in which the duration of the treatment of VAP is mentioned, analize the results and the reasons for giving antibiotics for such a period. Identify publications that conclude in a valid way, that certain duration of the treatment is better than another.*
***Methods**: Review consensus and publications in which the duration of treatment is studied in detail or in an indirect way.*
***Results**: 1,347 episodes of VAP were studied in 10 publications. The duration of the treatment ranged from 7 and 33 days. The most frequent period range from 9 and 12 days. Generally* Pseudomonas aeruginosa *was treated for a longer period of time. The risk factors for therapeutic failure and recurrence were: VAP caused by* Pseudomonas aeruginosa, *high APACHE II, increased relationship of alveolar oxygen pressure (PAO_2) to arterial oxygen pressure (PaO_2), bacteremic, malnutrition, presence of ARDS and COPD.*
***Conclusions**: An 8 day treatment seems enough for microorganisms which are not risk factors for therapeutic failure or when there an not other risk factors. A longer period-but no more than 14 days seems adequate for the other VAP; also those caused by Pseudomonas aeruginosa.*

Key word: PNEUMONIA-therapy
ANTIBIOTICS-therapeutic use
MICROBIAL DRUG RESISTANCE
MECHANICAL VENTILATOR-adverse effects

Introducción

La neumonía asociada a la ventilación (NAV) continúa siendo un problema asistencial grave, ya que se asocia a mortalidad sobreagregada, mayor duración de la ventilación mecánica, mayor estadía en la unidad de cuidados intensivos (UCI) e incremento en los costos [1-3].

Este aumento de los costos se debe entre otros factores a la necesidad de utilizar antimicrobianos de amplio espectro por predominio de patógenos multirresistentes en la etiología de la NAV. Con el objetivo de disminuir la emergencia de microorga-

nismos multirresistentes, se han propuesto varias estrategias: rotación de antimicrobianos [4], estrategia empírica precoz versus estrategia específica [5-7], menor uso de antibióticos [8] y monoterapia versus terapia combinada [9].

El uso de antimicrobianos de amplio espectro produce un efecto devastador en la flora endógena y promueve la aparición de microorganismos resistentes. La cantidad total de antibióticos utilizados en una UCI ejerce una importante presión de selección [10]. Una parte significativa de los antibióticos empleados en la UCI se destinan a tratar la NAV. La duración del tratamiento naturalmente influye en el empleo total de antimicrobianos. Sin embargo, no hay ningún trabajo que valore en forma prospectiva y randomizada cual debe ser la duración óptima de los antimicrobianos en la NAV. La ventaja de establecer la duración óptima del tratamiento radica en que se curarían posiblemente más neumonías sin emplear exceso de antimicrobianos. En otras palabras, se emplearían los ATB necesarios y suficientes. En todo tratamiento inadecuado o subóptimo hay dos posibles efectos perjudiciales: un tratamiento inadecuado por déficit (demasiado corto) aumentaría las no-curaciones o las recidivas. Un tratamiento inadecuado por exceso (demasiado prolongado) tendrán más efecto nocivo sobre la flora normal del paciente y sobre la flora nosocomial, más riesgo de toxicidad y aumento de los costos [11].

Objetivos

El objetivo de esta revisión es identificar las publicaciones que mencionen la duración del tratamiento para NAV, ya sea como un dato secundario o como fruto de un estudio dirigido al mismo, y establecer qué conclusiones obtuvieron los diferentes investigadores al respecto y el fundamento para ellas.

Método

El desarrollo de la revisión estará guiada de la siguiente forma:

a) análisis de consensos;
b) análisis de trabajos que teniendo otro objetivo se presenta la variable "duración del tratamiento" como un dato más de lo analizado, y
c) análisis de publicaciones en que se estudió en forma detallada la duración del tratamiento.

Los resultado finales a evaluar serán: diseño del estudio, tamaño de la muestra, microorganismos involucrados, resistencia, duración del tratamiento, y resultados del tratamiento: curación/no curación; mortalidad cruda/mortalidad relacionada a NAV; erradicación bacteriana/persistencia; recurrencia de neumonía; falla terapéutica y tiempo de permanencia en UCI.

Análisis

Consensos

1) En 1995 la American Thoracic Society (ATS) pautó por consenso que las NAV producidas por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina y *Haemophylus influenzae* deberían recibir tratamiento por 7-10 días. Si estaban en causa *Pseudomonas aeruginosa o Acinetobacter spp*, o si existía cavitación, neumonía necrotizante por Gram negativos, malnutrición o NAV multilobar el tratamiento se debería extender a 14-21 días [12].

Tabla 1. Características generales.

Estudio	Diseño del estudio	N	Duración del tratamiento	MO
ATS [12]	Consenso		7-10 días	SAMS, *Haemophilus influenzae*
			14-21 días	*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, cavitación, necrotizante Gram negativos, malnutrición, multilobar.
Rello et al [13]	Consenso		7 días- 3 investigadores	Ajustar la duración según respuesta clínica y no por el MO
			10 días- 6 investigadores	
			14 días- 2 investigadores	
Cometta et al [9]	Prospectivo, randomizado	177	10,2±5,8	No diferencia MO
			10,5±5,1	
Fink et al [14]	Prospectivo, randomizado, doble ciego	205	10,5 ciprofloxacina 10,1 imipenem	No diferencia MO
Fagon et al [16]	Randomizado, multicéntrico	304	5-14 días	No diferencia MO
Dennesen et al [22]	Prospectivo	27	12,7±1,7	*Pseudomonas aeruginosa*
			11,1±3,1	Otros MO
Alvarez Lerma et al [17]	Randomizado	124	10,8±6,8	No diferencia MO
	Multicéntrico		9,5±8,4	
Husni et al [18]	Caso-Control	14	26 días promedio	*Acinetobacter baumannii*
Ibrahim et al [23]	Prospectivo	102	14,8 ±8,1 (pre guía)	No diferencia MO
			8,6±5,1 (usando guías)	
Raymond et al [4]	Prospectivo-cohorte	145	12,6±0,5 (no rotación)	No diferencia MO
			12,4± 0,7 (rotación ATB)	
Gruson et al [19]	Prospectivo	392	15 días	No diferencia MO
Silver et al [20]	Retrospectivo	34	18 días (8-30)	*Pseudomonas aeruginosa*
Rello et al [21]	Prospectivo	37	Mayor 14 días	*Pseudomonas aeruginosa*

MO: microorganismos; ATS: American Thoracic Society; SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; ATB: antibiótico.

2) En un consenso más reciente en el que participaron 12 investigadores expertos en NAV, nueve acordaron realizar entre 7-10 días de tratamiento, dos investigadores 14 días y un experto más de 14 días de tratamiento. La duración se debería ajustar según la respuesta clínica y no por el microorganismo (MO). Si bien no hubo acuerdo absoluto, la mayoría (11/12) optó por un tratamiento entre 7 y 14 días. [13]

Trabajos que mencionan duración del tratamiento

1) Cometta y colaboradores, en un estudio prospectivo y randomizado de 177 NAV, compararon imipenem solo versus imipenem más netilmicin. La duración promedio del tratamiento fue de 10,2±5,8 versus 10,5±5,1 respectivamente [9]. Se documentó falla terapéutica en la NAV ocasionada por bacilos Gram negativos en 21% y 18% de los episodios respectivamente.
2) Fink y colaboradores [14], en un trabajo bien conducido, prospectivo, randomizado, multicéntrico y doble ciego cuyo objetivo fue comparar imipenem versus ciprofloxacina, incluyeron 205 NAV. Documentaron 10,5 versus 10,1 días de tratamiento promedio respectivamente. El resultado final desde el punto de vista bacteriológico y clínico, fue evaluado 3 a 7 días luego de terminar el tratamiento antibiótico. La erradicación bacteriológica se logró mas frecuentemente con ciprofloxacina que con imipenem. Erradicación 69 versus 59% y respuesta clínica favorable 69 versus 56%. Los factores asociados a falla terapéutica fueron APACHE II elevado (17 promedio), desnutrición y la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* [14]. Sin embargo estos dos trabajos [9,14] sólo aportan la duración del tratamiento antibiótico expresada en promedio incluyendo seguramente pacientes con NAV fallecidos tempranamente y otros que tuvieron mayor duración de la terapia.
3) Otros investigadores identificaron como factores asociados a la falla terapéutica: aumento de la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno, APACHE II elevado, bacteriemia y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) [15].
4) Fagon y colaboradores realizaron un estudio prospectivo, randomizado y multicéntrico comparando la eficacia y seguridad de quinuspristin/dalfopristin (Q/D) en el tratamiento de las NAV causadas por patógenos Gram positivos versus empleo de vancomicina (V). De 304 NAV enroladas, 298 recibieron tratamiento antimicrobiano, analizándose finalmente 171 neumonías bacteriológicamente confirmadas (n=87 con Q/D y n=84 con V). La duración del tratamiento para episodios causados por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR) osciló entre 5 y 14 días [16]. Se logró una resolución clínica de 52% en los dos grupos. En una parte de los pacientes en que fue investigada se comprobó una erradicación bacteriológica de 21% para Q/D frente a 22% en los tratados con vancomicina. La mortalidad fue de 25% y 21,6% respectivamente.
5) El estudio de Álvarez Lerma y colaboradores [17], tuvo como objetivo valorar la eficacia clínica y bacteriológica así como la tolerancia a dos regímenes de antibióticos de amplio espectro: piperacilina/tazobactam más amicacina versus ceftazidime más amicacina. Este estudio de fase III fue prospectivo, randomizado y multicéntrico. Sobre un total de 124 NAV se realizaron 10,8±6,8 días de terapia con piperacillin/tazobactam y 9,5±8,4 con ceftazidime. Se logró curación en 50% y 44% respectivamente, con una mortalidad cruda de 30,7 y 22,2% respectivamente. La erradicación bacteriológica fue de 30% y la superinfección de 10% para el grupo con piperacilina-tazobactam versus 55% y 15% en el grupo tratado con ceftazidima. La recurrencia observada fue 4% y 5% respectivamente. En el subgrupo de pacientes con NAV por *Pseudomonas aeruginosa* la duración del tratamiento fue de 12,5±8,4 con piperacilina/tazobactam y 11,4±11,8 con ceftazidime. La erradicación bacteriológica de la *Pseudomonas aeruginosa* confirmada o presumida fue 44,4% y 45,5% respectivamente.

6) Por otra parte Husni y colaboradores [18], en un trabajo caso-control, realizaron 26 días de tratamiento promedio en NAV causada por *Acinetobacter baumannii* en un total de 14 casos y 29 controles. Se debe considerar que esta duración prolongada de la terapia pudo deberse a la enfermedad de base de la población, que consistió en su mayoría en pacientes con cirrosis, sida, pancitopenia y 50% de NAV bacteriémicas. La mortalidad cruda fue de 43% (6/14) y la relacionada 14% (2/14).
7) Otros investigadores [4], en un estudio de cohorte analizando el impacto de la terapia de rotación en 540 episodios de infección (145 de los cuales eran NAV), documentaron una duración del tratamiento de 12,6±0,5 días en el período sin protocolo de rotación y de 12,4±0,7 en el período de rotación. La mortalidad relacionada resultó de 33,8% en el período pre-rotación y 18,6% en el período con rotación.
8) Gruson y colaboradores analizaron 392 neumonías en forma prospectiva valorando rotación y restricción supervisada de ciprofloxacina y ceftazidime con el objetivo de minimizar la emergencia de patógenos multirresistentes. Se pautó en forma prospectiva una terapia de 15 días [19]. En el período antes de la restricción vigilada de antibióticos fue 40% y 37% en el período de restricción.
9) En un trabajo retrospectivo de 34 pacientes analizando la recurrencia de *Pseudomonas aeruginosa*, se demostró que 50% de los pacientes que sobreviven al primer episodio de NAV tendrá una recurrencia. El factor que más se asocia a recurrencia es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica como enfermedad de base, seguido de un APACHE II promedio de 12,3. La duración del tratamiento fue de 18 días (rango 8-30) con una mortalidad cruda de 41% [20].
10) Rello y colaboradores [21] analizaron la recurrencia de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con NAV a través de un diseño prospectivo sobre 37 pacientes. Se hizo análisis por electroforesis por campo pulsado. Se pautó 15 días de tratamiento. Se pudo confirmar 18% de recurrencia 6/37. La mayoría de las recurrencias fueron por recaída, o sea por la misma clona; sólo un paciente tuvo una reinfección. Los autores concluyen que una terapia antimicrobiana prolongada representa un mal planteamiento para prevenir las recurrencias. Seguramente la recaída se asocia más a factores de riesgo del paciente; el único factor que se asoció significativamente fue el SDRA.

Publicaciones que analizan mas profundamente la duración de la terapéutica

Dennesen y colaboradores [22] realizaron un estudio prospectivo analizando 27 episodios de NAV con el objetivo de evaluar la respuesta clínica y microbiológica de los pacientes bajo terapia antibiótica adecuada. Se definió resolución clínica como: menos de 10,000 leucocitos/mm^3, temperatura inferior a 38°C, $PaF_I > 250$, no crecimiento o disminución de microorganismos en secreciones obtenidas por aspirado traqueal. La duración promedio del tratamiento fue de 12,7±1,7 (rango 7-14 días) para *Pseudomonas aeruginosa* y 11,1±3,1(rango 10-14 días) para otros MO. La mayoría de los pacientes tuvo resolución clínica al sexto día, lo que permitió a los autores concluir que una terapéutica de siete días podría ser una pauta de tratamiento válida y disminuir la presión de selección de microorganismos resistentes. Un segundo episodio de NAV fue diagnosticado en seis oportunidades (22%): tres superinfecciones y tres recurrencias. Si bien en este trabajo se realizó una buena descripción del comportamiento de la NAV bajo tratamiento adecuado, tiene como limitación el tamaño de la muestra analizada (n = 27).

Otros autores [23] estudiaron en forma prospectiva 102 neumonías comparando el tratamiento con guías propias (n=52) y sin guías (n=50); se seleccionaron pacientes que no presentaran bacteriemia, no fueran neutropénicos y que presentaran una buena respuesta a la terapia antimicrobiana. El objetivo fue evaluar guías clínicas para el tratamiento de la NAV y dentro de los objetivos secundarios se consideró la duración del tratamiento. La duración de la terapéutica resultó en 14,8 8,1 en el período preguía y 8,6 5,1 para el período con guía (p<0,001). A pesar de que hubo una diferencia promedio de 6 días en cuanto a la duración del tratamiento no se encontró una diferencia en la mortalidad, estadía en UCI, y estadía hospitalaria. Sin embargo hubo diferencia significativa (p =0,03) en los episodios de segunda NAV, siendo mayor en el período que no se usaron guías, o sea de mayor uso antibiótico con respecto al periodo con guías, 24% versus 7,7%. De estos episodios la mayoría fueron *Pseudomonas aeruginosa* y SAMR; pero debemos tener en cuenta que este grupo tuvo mas pacientes con Enfermedad pulmonar crónica y falla cardiaca. Los autores recomiendan:

1) prolongar el tratamiento en pacientes con *Pseudomonas aeruginosa*, SAMR y tratar de acortarlo en los no neutropénicos y no bacteriémicos;
2) una innecesaria prolongación de antibióticos de amplio espectro sin una apropiada ayuda microbiológica debe ser evitado.

Finalmente, Montravers y colaboradores [24] analizaron la eficacia clínica y erradicación bacteriológica de la NAV luego de instaurar una terapia antibiótica en 76 pacientes con NAV confirmada por muestras profundas. Realizaron en todos los casos un cultivo de control por cepillo protegido (CP) al tercer día de comenzado el tratamiento antibiótico. De 135 patógenos aislados primariamente, 93% (n=126) no fueron aislados en el CP de control (al tercer día), y 5,2% (n=7) se recuperó en un conteo bajo (< 10^3 UFC/ml); sólo en dos oportunidades (1,5%) los cultivos mostraron la persistencia del patógeno en un conteo superior a 10^3 UFC/ml. De esta forma, los autores documentaron que la mayoría de los patógenos (98%) son erradicados o se aíslan en un conteo bajo con sólo tres días de una terapia antibiótica adecuada. Si bien la erradicación bacteriológica no es una condición indispensable para considerar a una NAV como curada, se puede presumir que no son necesarias entonces terapias prolongadas para lograr la resolución clínica de la NAV.

Resumen

Uno de los estudios [18] incluyó pacientes en su mayoría inmunocomprometidos, afectados por NAV ocasionada por *Acinetobacter baumanii.* La duración del tratamiento fue muy prolongada (26 días en promedio) y la mortalidad 41%. Esta publicación incluye un grupo selecto de pacientes con NAV, y no parece aplicable a la generalidad.

Seis estudios [4,9,14,16,19,23] incluyeron pacientes con NAV ocasionadas por agentes variados. Uno de ellos, de Gruson y colaboradores [19], estableció a priori la duración de la terapéutica, y trató 15 días a sus pacientes. No encontró diferencias en la mortalidad haciendo rotación de antimicrobianos y restricción de su empleo. Los cinco estudios restantes no fijaron previamente la duración del tratamiento antimicrobiano sino que esta fue una función de los resultados clínicos. En una de estas publicaciones las dos ramas del estudio tuvieron duración promedio de la terapéutica de 8,6 y 14,8 días respectivamente [23]. Sin embargo, en los otros cuatro varió entre 9,5 y 12,6 días. El mayor éxito terapéutico, tomando como objetivo la curación de la NAV,

alcanzó 82% y el mínimo fue 44%. La erradicación bacteriológica se logró como máximo en 69% de casos y el mínimo fue 22%. La sobrevida varió entre 58 y 78%.

De cuatro estudios [17,20-22] pudieron extraerse datos referentes a NAV ocasionada por *Pseudomonas aeruginosa*: el promedio de días de tratamiento tuvo un mínimo de 11,4 días y como máximo 18. La aparición de resistencia durante el tratamiento, así como la recidiva o recaída fueron frecuentes, casi siempre por la misma cepa. La sobrevida fue inferior a 60%.

Conclusiones

Independientemente del empleo de guías, de la rotación de antibióticos, de la inclusión de diferentes antimicrobianos (respetando la intención de cobertura del patógeno sospechado o confirmado en causa) parece haber un límite a la posibilidad de curación, erradicación bacteriológica y sobrevida de los pacientes con NAV. Este límite estaría determinado, al menos en parte, por factores ajenos al plan terapéutico y a su duración.

Sin embargo conocer mejor la duración óptima de la terapéutica sigue pareciendo un hecho muy importante. Concluimos que al momento actual no hay estudios con el diseño adecuado para pautar la duración óptima del tratamiento antimicrobiano. Los futuros estudios que aborden esta temática deberán tener un diseño prospectivo, randomizado y multicéntrico para pautarla; con un diagnóstico claro de NAV, evaluando como resultado final primario la mortalidad y como resultados secundarios la resolución clínica de la NAV y erradicación bacteriológica, superinfección, estadía en UCI, tiempo de ARM y costos del tratamiento.

Se han identificado factores de riesgo para falla terapéutica y recurrencia: NAV producidas por *Pseudomonas aeruginosa*, APACHE II elevado, diferencia alvéolo-arterial de oxígeno elevada, bacteriemia, desnutrición, SDRA y EPOC [14,15,20,21].

Un tratamiento de ocho días parece suficiente para microorganismos que no tengan factores de riesgo para falla terapéutica y un tratamiento algo más prolongado pero no mayor a 14 días parecería lo correcto en el resto de las neumonías incluyendo las NAV producidas por *Pseudomonas aeruginosa.* Sin embargo hasta que no hayan estudios bien conducidos que pauten la duración óptima de la terapéutica, la respuesta clínica de la neumonía puede ser una buena guía para determinarla en forma individual.

Bibliografía

1) **Correa H.** Neumonía nosocomial en pacientes ventilados: una visión de su frecuencia, clasificación, diagnóstico, patogenia, etiología y profilaxis. Pac Critico 1992; 5(Supl 1): 65-88.
2) **Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, and Gibert C.** Nosocomial Pneumonia in Ventilated Patients: A Cohort Study Evaluating Atributable Mortality and Hospital Stay. Am J Med 1993; 94(3): 281-8.
3) **Kollef MH.** The prevention of ventilator-associated pneumonia. N Engl J Med 1999; 340: 627-34.
4) **Raymond D, Pelletier S, Crabtree T, Gleason T, Hamm L, Pruett T, et al.** Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. Crit Care Med 2001; 29: 1101-8.
5) **Luna C, Vujacich P, Gherardi C, Niederman M, Vay C, Gherardi C, et al.** Impact of BAL Data on the Therapy and Outcome of Ventilator-Associated Pneumonia. Chest 1997; 111: 676-85.
6) **Medina J, Soca A, Bazet C, Bentancourt S.** Neumonía Asociada a la Ventilación. Pac Crítico 2000; 13(1-2): 8-22.

7) **Medina J, Formento C, Pontet J, Curbelo A, Soca A, Bazet C, et al.** Neumonía Asociada a la Ventilación. Estrategia empírica precoz vs. estrategia específica en el tratamiento antibiótico. Datos preliminares. Pac Crítico 2001; 14(3): 30-46.
8) **Singh N, Rogers Paul, Atwood C, Wagener M, Yu V.** Short-course Empiric Antibiotic Therapy for Patients with Pulmonary Infiltrates in the Intensive Care Unit. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 505-11.
9) **Cometta A, Baumgarrtner J, Lew D, Zimmerli W, Pittet D, Chopart P, et al.** Prospective Randomized Comparison of Imipenem Monotherapy with Imipenem plus Netilmicin for Treatment of Severe Infections in Nonneutropenic Patients. Antimicrob Agents Chemother 1994; 1309-13.
10) **McGowan JE, Jr.** Antimicrobial Resistance in Hospital Organisms and Its Relation to Antibiotic Use. Rev Infect Dis 1983; 5(6): 1033-48.
11) **Chastre J, Fagon JY.**Ventilator-associated Pneomonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 867-903.
12) **American Thoracic Society.** Hospital-acquired Pneumonia in Adults: Diagnosis, Assessment of Severity, Initial Antimicrobial Therapy, and Preventative Strategies. A Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med 1995; 153: 1711-25.
13) **Rello J, Paiva J, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Catander D, et al.** International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. Chest 2001; 120: 955-70.
14) **Fink M, Snydman D, Niederman M, Leeper K Jr, Johnson R, Heard S, et al.** Treatment of Severe Pneumonia in Hospitalized Patients: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial Comparing Intravenous Ciprofloxacin with Imipenem-Cilastatin. Antimicrob Agents Chemother 1994: 547-57.
15) **Malangoni M.** Single versus Combination Antimicrobial Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia. Am J Surg 2000; 179(Suppl 2A): 58S-62S.
16) **Fagon J-Y, Patrick H, Haas W, Torres A, Gilbert C, Cheadle G, et al.** Treatment of Gram-positive Nosocomial Pneumonia. Prospective Randomized Comparison of Quinupristin/Dalfopristin versus Vancomycin. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 753-62.
17) **Alvarez-Lerma F, Insausti J, Jordá R, Maraví E, Torres A, Nava J, et al.** Efficacy and tolerability of piperacillin/tazobactam versus ceftazidime in association with amikacin for treating nosocomial pneumonia in intensive care patients: a prospective randomizeed multicenter trial. Intens Care Med 2001; 27: 493-502.
18) **Husni R, Goldstein L, Arroliga A, Hall G, Fatica C, Stoller J, et al.** Risk Factors for an Outbreak of Multi-Drug-Resistant Acinetobacter Nosocomial Pneumonia Among Intubated Patients. Chest 1999; 115: 1378-82.
19) **Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, et al.** Rotation and Restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 2000, 162: 837-43.
20) **Silver D, Cohen I, Weinberg P.** Recurrent Pseudomonas aeruginosa pneumonia in an intensive care unit. Chest 1992; 101: 194-8.
21) **Rello J, Mariscal D, March F, Jubert P, Sanchez F, Valles J, et al.** Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia in Ventilated Patients. Relapse or Reinfection? Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 912-6.
22) **Dennesen P, van der Ven A, Kessels A, Ramsay G, Bonten M.** Resolution of Infectious Parameters after Antimicrobial Therapy in Patients with Ventilator-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1371-5.
23) **Ibrahim E, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser V, Kollef M.** Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2001; 29: 1109-15.
24) **Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lecso M, Dombret MC, Trouillet JL, et al.** Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 38-44.

PAC CRITICO 2002; 15(1-3): 67-72

REVISIÓN

PACIENTE CRÍTICO

Criterios infecciosos de selección en el donante de órganos.

A propósito de un donante portador de meningitis meningocóccica

Dres. Fernando Rodríguez Olivera [1], Raúl Mizraji [2], Prof. Inés Alvarez [3]

Resumen

La escasez de órganos es el factor limitante más importante en el número de transplantes realizados. Esto ha llevado en años recientes a distintos equipos de transplante a ampliar los criterios de selección utilizados, siempre sobre la base de no transmitir enfermedades al receptor y asegurar la viabilidad del órgano. En este sentido, no todas las infecciones contraindican la donación, debiendo valorarse en cada caso la existencia o no de compromiso sistémico, germen, sensibilidad antibiótica del mismo y tratamiento instituido. Este aspecto adquiere particular importancia en el caso de los donantes portadores de meningoencefalitis aguda que representan según series internacionales entre 3 y 20% de las muertes encefálicas. Los escasos reportes previos que incluyen a 16 donantes, plantean que en el caso de la meningitis la donación depende del germen responsable. En el caso de meningococo y neumococo, la misma no está contraindicada en ausencia de DMO secundaria a la misma, no existiendo ningún caso reportado de complicación infecciosa post-transplante. Esto ha llevado a numerosos equipos de transplante a no considerar más a la meningitis como una contraindicación absoluta. Fue en base a estos criterios que aceptamos como donante multiorgánico a una paciente que falleció en muerte encefálica secundaria a una meningitis aguda meningocóccica. Se transplantaron ambos riñones con una buena evolución de ambos receptores desde el punto de vista infeccioso y funcional, por lo que la meningitis aguda no se considera más una contraindicación absoluta en nuestros criterios de selección, debiéndose realizar una evaluación individual de cada caso antes de tomar una decisión al respecto. A partir de este caso, realizamos una revisión de los criterios de selección infecciosos del donante de órganos.

Palabras clave: DONANTES DE TEJIDOS
MENINGITIS MENINGOCÓCCICA
TRANSPLANTE

1. Médico intensivista. Ex residente de medicina intensiva. Coordinador de transplantes del Banco Nacional de Órganos y Tejidos.
2. Nefrólogo. Coordinador general de transplantes del Banco Nacional de Órganos y Tejidos.
3. Nefróloga. Directora del Banco Nacional de Órganos y Tejidos
Banco Nacional de Órganos y Tejidos. Montevideo, Uruguay
Correspondencia: Dr. Fernando Rodríguez Olivera. Ramón Escobar 1340 Apto. 22 C.P. 11800. Montevideo, Uruguay. E-mail: daniel.rodriguez@semm.com.uy

Summary

The shortage of organs for transplantation is the most important factor limiting the number of transplants performed. Consequently, in recent years, many transplantation teams have broadened the criteria for considering a patient as a potential organ donor, allways over the basis of not to transmit diseases to the receptor and assuring the viability of the organ. In this respect, not all infectious diseases contraindicate donation. In each case the utilization or not of the organs depends on the germ, antibiotic sensibility, antibiotic treatment given and the presence or not of multi-organ disfunction secondary to the infection, being it necessary to evaluate each case in particular before taking a decision. This is particullary important in case of potential donors with meningitis who represent according with international series between 3–20% of the brain deaths. The few previous reports that include a total of sixteen cases, indicate that the utilization of the organs depends on the germ. In the case of neumococcus and meningococcus, donation is not contraindicated in absence of secondary multi-organ disfuction since no post-transplantation infectious complication has been reported. It was based on this reports that we decided to accept as a multi-organ donor a patient who died in brain death secondary to a meningococcal meningitis. Both kidneys were implanted with very good infectious and functional evolution. This has made us not to consider anymore meningitis as an absolute contraindication for organ transplantation. It was also after this case that we decided to make a review of the infectious criteria for organ transplantation.

Key words: TISSUE DONORS
MENINGOCOCCAL MENINGITIS
TRANSPLANT

Introducción

La escasez de órganos para transplante es la principal limitante en cuanto al número de transplantes realizados, determinando que muchos pacientes mueran en lista de espera [1]. Esto ha llevado a numerosos equipos de transplante a ampliar los criterios de selección utilizados, incluyendo donantes que antes eran descartados [2]. Estos "criterios ampliados" no son en general conocidos en nuestro medio, por lo que se pierden potenciales donantes . El haber participado en el primer operativo nacional de donación en el cual el donante era una paciente portadora de una meningitis meningocóccica, en donde se transplantaron ambos riñones con buena evolución infecciosa y funcional de ambos receptores, nos motivó a realizar un análisis del mismo, así como también una revisión de los criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones.

Pretendemos con ello difundir los criterios de selección utilizados a nivel nacional e internacional con el objetivo central de incrementar el número de donantes reales, siempre sobre la base de dos conceptos esenciales: no transmitir enfermedades al receptor pero sin caer en la situación opuesta, perder órganos viables y adecuados para transplantar sin una causa médica justificada.

Historia clínica

Donante

Enfermedad actual: paciente de 15 años sin antecedentes personales a destacar, que comienza 24 horas antes del ingreso con fiebre, artromialgias y cefalea. En la evolución agrega vómitos y depresión de conciencia. Valorada en el Departamento de Emergencia, se constata paciente con elementos de síndrome meníngeo por lo que se

realiza una punción lumbar, que evidencia: líquido cefalorraquídeo opalescente, GB 640 elementos/mm^3 (95% polimorfonucleares), proteinorraquia 1,4 g/l, glucorraquia 0,5 g/l. El análisis bacteriológico directo demostró cocos Gram negativos, mientras que el cultivo evidenció el crecimiento de meningococo grupo B. Se realizó una tomografía axial computarizada de cráneo y senos faciales, que fue informada como normal.

Se inició tratamiento en base a ceftriaxona 4 g/día, apoyo inotrópico con vistas a mantener una adecuada presión de perfusión cerebral, reposición hidroelectrolítica, asistencia respiratoria mecánica y anticomiciales. A pesar del tratamiento instituido, la paciente evolucionó a la muerte encefálica. De la paraclínica se destaca: hemocultivos del día del ingreso sin desarrollo. Cuatro días luego del inicio del cuadro, el paciente fue valorado como eventual donante multiorgánico por el coordinador de transplante, quien decidió aceptarla como donante en base a los siguientes criterios:

1) germen conocido;
2) tratamiento antibiótico especifico durante 96 horas;
3) ausencia de disfunción multiorgánica secundaria;
4) órganos viables para transplante.

Receptores

Se transplantaron ambos riñones, el cultivo del líquido de preservación no evidenció desarrollo. Ambos receptores fueron tratados con ciclosporina, micofenolate mofetil, corticoides y ceftriaxona 4 g/día durante siete días postransplante.

Ambos receptores fueron dados de alta dentro de los plazos habituales sin elementos de actividad infecciosa, con diuresis espontánea y con una creatininemia menor a 2 mg/ml.

Discusión

La escasez de órganos es el factor limitante más importante en el número de transplantes realizados, hecho que ha llevado en años recientes a numerosos equipos de transplante a ampliar los criterios de selección utilizados siempre sobre la base de no transmitir enfermedades al receptor y asegurar la viabilidad del órgano. En este sentido, no todas las infecciones contraindican la donación, debiendo valorarse en cada caso la existencia o no de disfunción multiorgánica secundaria al foco infeccioso, germen y sensibilidad antibiótica del mismo, así como tratamiento antibiótico instituido y duración del mismo. Este aspecto adquiere particular jerarquía en el caso de la meningoencefalitis aguda que determina según las series internacionales entre 3 y 20% de las muertes encefálicas.

En este sentido, son escasos los reportes previos respecto a donantes multiorgánicos portadores de meningoencefalitis aguda desde 1993, fecha en que fue publicado el primer caso [3].

A partir del mismo, se han reportado casos de donantes portadores de meningoencefalitis secundaria a meningococo, neumococo y *Escherichia coli* [4-6].

Los mismos incluyen transplantes de hígado, riñón, riñón-páncreas, corazón y pulmón [6,7]. La duración del tratamiento antibiótico previo varió entre 36 y 72 horas, así como la presencia o no de bacteriemia (tabla 1).

Independientemente de estas variables, no se ha reportado ningún caso de complicación infecciosa postransplante, por lo que numerosos equipos de transplante han eliminado a la meningoencefalitis aguda como contraindicación absoluta para el trasplante, de-

Tabla 1. Donantes portadores de meningitis bacteriana

Caso	Sexo/edad	Germen	Bacteriemia	Tto. ATB	Tto. ATB previo a la donación (hs)
1	F/10	Meningococo	No	Penicilina	48
2	M/40	Neumococo	No	Cefotaxime	72
3	F/54	Meningococo	Sí	Aztreonam	48
4	F/16	Neumococo	Sí	Cefotaxime	48
5	F/23	Neumococo	No	Penicilina + aztreonam	48
6	F/14	Neumococo	Sí	Cefotaxime	40
7	F/15	Meningococo	No	Cefotaxime	48
8	M/40	*Escherichia coli*	Sí	Aztreonam	36

Tto: tratamiento; ATB: antibiótico; hs: horas. (Tomado de [3])

biendo valorarse cada caso en forma particular. En el caso de los criterios de selección utilizados por nosotros, el presente caso nos ha hecho re-evaluar los mismos, eliminando a la memingoencefalitis aguda como contraindicación absoluta para la donación.

Criterios de selección en el donante multiorgánico respecto a la transmisión de infecciones

A partir del caso analizado previamente, decidimos realizar una revisión de los criterios infecciosos de selección. Los mismos no tienen por objetivo realizar una identificación exhaustiva y pormenorizada de microorganismos sino que los objetivos serán:

- descartar la presencia de agentes infecciosos transmisibles que puedan comprometer la viabilidad del injerto o la evolución normal del enfermo transplantado;
- obtener una información útil que permita decidir en ocasiones cuál será el candidato más idóneo para que el transplante sea más eficiente y seguro;
- incrementar la disponibilidad de órganos, garantizando la viabilidad de los mismos desde el punto de vista infeccioso, descartando todos aquellos que sean necesarios según el más estricto rigor científico de forma tal de evitar la situación contraria: la de perder órganos sin una causa médica justificada

Esto lleva a someter al potencial donante a una investigación rutinaria que se puede dividir en dos grandes grupos:

- infección aguda;
- infección crónica.

Infección aguda

Dada la situación clínica de los potenciales donantes, aproximadamente 10% de los mismos se descartan por causas infecciosas, porcentaje que aumenta a medida que la estadía en la (UCI) se prolonga.

Que el proceso infeccioso constituya o no una contraindicación para la donación depende en general de dos situaciones clínicas:

- cuando la infección constituye la causa de muerte del paciente donde debemos valorar si contraindica la donación de todos o algún órgano en particular.
- infección o colonización en la UCI que aparece como consecuencia de múltiples instrumentaciones.

Podemos distinguir entonces:

a) contraindicaciones absolutas:
   1. causas sistémicas:
   - infección diseminada viral, tuberculosa, fúngica que haya determinado la muerte;
   - sepsis bacteriana;
   - funguemia;
   - meningitis por *Listeria monocytogenes*, *M. tuberculosis*, hongos protozoos y encefalitis herpética. Esto está determinado por el hecho de que a pesar de que parecen localizadas, no puede descartarse el compromiso de otros órganos;
   - tuberculosis activa o en tratamiento de cualquier órgano.
   2. Causas locales:
   - exclusión del órgano a transplantar con infección diagnosticada;
   - exclusión del órgano colonizado por microorganismos multirresistentes.

b) sin contraindicación (previa valoración cuidadosa):
   1. Causas sistémicas:
   - bacteriemia por germen conocido, sin disfunción multiorgánica; se debe continuar el tratamiento en el receptor;
   - meningitis bacteriana siempre que se cumplan los siguientes requisitos: germen identificado, tratamiento antibiótico adecuado, ausencia de foco extrameníngeo, ausencia de disfunción multiorgánica secundaria, funcionamiento normal de los órganos a transplantar.
   2. Causas locales:
   - infección localizada que no afecte el órgano a transplantar siempre que se conozca el germen responsable y sea pasible de tratamiento adecuado. Dentro de ellas, se destacan por su frecuencia en UCI la infección pulmonar y la urinaria.
     - Infección urinaria: *Pielonefritis* (excluye riñón): una vez identificado el germen y con tratamiento adecuado puede transplantarse cualquier otro órgano.
       Colonización de la sonda vesical: el riñón podrá utilizarse una vez realizada una adecuada valoración macroscópica de los mismos, descartando infección parenquimatosa; pudiendo realizarse punción de la pelvis renal y cultivo.
     - Infección pulmonar: *Neumonia* (excluye pulmón): con germen identificado, tratamiento antibiótico adecuado y en ausencia de disfunción orgánica múltiple puede utilizarse el resto de los órganos.
       *Colonización: e*n caso de colonización de la vía aérea por microorganismos habituales y sensibles, pueden utilizarse tanto los pulmones como el resto de los órganos quedando en última instancia a criterio del equipo clínico de transplante su utilización o no.

En todas las situaciones precedentes y según la situación clínica, se deberán realizar hemocultivos, urocultivo, y eventualmente lavado bronquiolo alveolar (LBA) de forma de identificar el germen responsable con vistas a continuar el tratamiento en el receptor.

Infección crónica

- Contraindicación absoluta:
  - VIH (tipos 1 y 2).
  - Virus de la hepatitis B y C. Se podrá valorar el transplante frente a un receptor seropositivo.
  - Virus de la hepatitis delta.
  - Virus de la leucemia de células T.
  - Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
  - Hidatidosis diseminada (las variedades localizada y encapsulada no se consideran contraindicadas).
- Sin contraindicación absoluta:
  - Citomegalovirus.
  - Virus de Epstein-Barr.
  - *Treponema pallidum.*
  - *Toxoplasma gondii* (salvo infección aguda con títulos IgM elevados).

En todos estos casos se deberá realizar una evaluación individual, tratamiento profiláctico y seguimiento serológico del receptor.

Conclusiones

A partir del caso precedente y en base al análisis de los reportes previos y la literatura existente acerca de los criterios infecciosos de selección de órganos que demuestran que no todo proceso infeccioso contraindica la donación, podemos concluir que se debe realizar en cada caso una evaluación meticulosa de forma de evitar la transmisión de infecciones al receptor pero evitar asimismo la situación contraria: la de perder órganos para la donación sin una causa médica justificada.

Bibliografía

1) **Writh C, Cohen B**. Shortage of organs for transplantation. BMJ 1996; 312: 989-90.
2) **Jacobbi LM, McBride VA, Etheredge EE, McDonald JC, Cooper ES, Frey D, et al**. The risks, benefits and costs of expanding donor criteria. Transplantation 1995; 60: 1491-6.
3) **Cantarovich M, Tchervenkov J, Loertscher R.** Transplantation of kidneys from a donor with Neisseria Meningitidis Infection. Am J Nephrol 1993; 13: 171-2.
3) **López-Navidad A, Domingo P, Caballero F, González C, Santiago C**. Successful Transplantation of Organs Retrieved from Donors with Bacterial Meningitis. Transplantation 1997; 64(2): 365-8.
4) **Peters T, Reiter C, Boswell R.** Transmission of Tuberculosis by Kidney Transplantation. Transplantation 1984; 38(5): 514-6.
5) **Little DM, Farrell JG, Cunningham PM, Hickey DP.** Donor sepsis is not a contraindication to cadaveric organ donation. QJM 1997; 90(10): 641-2.
6) **Puig J, Lopez-Navidad A, Lloveras J, Mir M, Orfila A, Quintana S, et al.** Organ donors with adequately treated bacterial meningitis may be suitable for successful transplantation. Transplant Proc 2000; 32: 75-7.

PAC CRITICO 2002; 15(1-3): 73-79

SIMPOSIO

PACIENTE CRÍTICO

Piperacilina-tazobactama ¿qué lugar ocupa?

Prof. José María Casellas [1]

Agradezco a la Sociedad Uruguaya de Medicina Intensiva y al laboratorio Gautier que me hayan invitado a venir una vez más a Uruguay, lo que para mí siempre es un placer.

Voy a hablar no sólo de piperacilina-tazobactama (PTZ), si no de la necesidad de uso de antibióticos en infecciones graves, fundamentalmente en unidades de cuidados intensivos (UCI). O sea que desde ya anuncio que este antibiótico no es para la comunidad, este antibiótico casi no es para el piso, sino que es para la UCI.

La piperacilina es un antibiótico betalactámico que ya lleva más de diez o doce años de uso en la Argentina, como monodroga ya está siendo desechada. Fue una de las acil-ureidopenicilinas que fueron introducidas en la década del ochenta, junto con otras dos: la azlocilina -que en nuestro país no existió- y la mezlocilina, que tuvo poco éxito.

La razón de la introducción de la piperacilina es que presenta un espectro más amplio que las aminopenicilinas, o sea la ampicilina y que la amoxicilina. Actuaba sobre cepas de *E. coli* y cepas de *Klebsiella* , sobre las cuales las aminopenicilinas no tenían buena actividad. Además, abarcaba un porcentaje, que después fue perdiendo progresivamente, de *Pseudomonas aeruginosa*.

Todavía continúa teniendo 70% a 90% de actividad, porque les adelanto que la actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa* depende exclusivamente de la piperacilina. La tazobactama no aporta nada en este caso. Conserva la actividad de las aminopenicilinas frente a los estreptococos. En los estafilococos meticilino sensibles (SAMS) la tazobactama inactiva la penicilasa estafilocócica, con lo que PTZ es activo. Pero no actúa sobre los estafilococos meticilino resistentes (SAMR). Actúa excelentemente sobre los estreptococos, e insisto que actúa sobre los neumococos porque esto es poco conocido, tiene frente a neumococos igual actividad que ampicilina y amoxicilina con niveles séricos más altos. Finalmente, es más activa que la ampicilina sobre los anaerobios.

¿Qué es la tazobactama? ¿Por qué este señor dice tazobactama cuando en todos lados se habla de tazobactam? Yo soy español, catalán, y me gusta respetar mi

1.Centro de Estudios en Antimicrobianos (CEA) .Buenos Aires, Argentina. CIBIC y Sanatorio Parque. Rosario, Santa Fe, Argentina

Simposio del Congreso de Medicina Intensiva. 4 de octubre de 2001. Sala Dorada de la Intendencia Municipal de Montevideo.

idioma. En castellano no existen palabras terminadas en eme. Todo lo que hay terminado en eme es producto de la industria farmacéutica, que para seguir la patente respetan la eme. O sea que yo voy a seguir diciendo tazobactama.

La tazobactama es un betalactámico; es un inhibidor suicida de betalactamasas, o sea que cuando se une a la betalactamasa la inhibe y la tazobactama deja de ser tazobactama y la betalactamasa deja de ser betalactamasa. No actúa sobre las betalactamasas que conocemos como cromosómicas inducibles, o sea, las de *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Morganella spp*, *Providencia spp*, etcétera.

Su nombre significa que es un triazo, o sea, un trinitrógeno derivado de la sulbactama. Pero es más potente que la sulbactama como inhibidor y particularmente sobre ciertas enzimas que andan rondando y prevalecen en el Cono Sur americano, como son las CTX-M. Tiene un mayor espectro de inhibición de la betalactamasa que el ácido clavulánico. Pero tiene otra ventaja sobre el ácido clavulánico. En nuestra unidad de cuidados intensivos no permitimos la introducción de ácido clavulánico, no porque sea malo, pero es un gran inductor de resistencia cromosómica y, por lo tanto, su presencia determina que nos llenemos de *Enterobacter spp* y muchas veces de *Citrobacter freundii*, de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp*, que son los más conspicuos dentro de este grupo.

PTZ inhibe las betalactamasas de espectro ampliado (BLEA). No se confundan, porque hay una terminología que nos confunde y que es la de espectro ampliado (BLEA) y espectro extendido o expandido (BLEE). Cuando hablamos de espectro ampliado (BLEA), referimos a las viejas betalactamasas, la que aparecieron inicialmente en *E. coli*, *Haemophilus* y en gonococos. Esas siguen estando presentes, pero las que además actúan sobre las cefalosporinas de tercera generación las llamamos de espectro extendido o expandido (BLEE).

Actúan sobre las betalactamasas de los anaerobios, punto importantísimo porque PTZ es tan activa sobre los anaerobios como lo es el metronidazol. Uno cree que el metronidazol o el cloranfenicol son los únicos antianaerobios y no es así.

Es un buen inhibidor de las betalactamasas ahora sí, de espectro extendido (BLEE). Es el gran problema en las UCI del Cono Sur; somos campeones, particularmente en Argentina, de betalactamasas de espectro extendido. Pero nuestras betalactamasas de espectro extendido son criollas, son autóctonas, nada tienen que ver con las norteamericanas. Toda literatura que ustedes reciban de betalactamasas de espectro extendido producidas en los Estados Unidos de Norteamérica o de Europa no sirve para el Cono Sur; las nuestras son diferentes.

Dentro de los inhibidores de las betalactamasas de espectro extendido, tazobactama es el mejor. Entonces ¿ésta es la solución? No, no es la solución. El efecto inóculo hace que la PTZ como la cefepima no actúen clínicamente en forma correcta cuando aparecen infecciones por *Klebsiella* o *E. coli* productoras de estas betalactamasas de espectro expandido. Una cosa es el inóculo con el que hacemos el antibiograma y otra cosa es el inóculo que hay en un absceso. Esa alta concentración de bacterias que hay en un absceso, que llega a diez a la ocho, no siempre se consigue inhibir con tazobactama, si bien PTZ es más efectivo frente a estas cepas que las C3G y las C4G.

Tazobactam-piperacilina es la combinación que se comercializó inicialmente para mejorar a la piperacilina. En la relación de ocho a uno, demostró ser la más conveniente desde el punto de vista farmacocinético y, además, para la acción inhibidora de las betalactamasas. Reitero que ésta combinación no actúa sobre las cefalosporinasas cromosómicas de *Enterobacter spp* y otras cromosómicas inducibles y,

como ya dije, no es efectiva clínicamente sobre las betalactamasas de espectro extendido, aunque es de destacar que no las selecciona.

No actúa sobre cepas cromosómicas, pero no las induce. No actúa bien sobre las betalactamasas de espectro extendido del Cono Sur, pero no las selecciona. Quiere decir que si se usa antes que los carbapenemes en UCI, que es lo que nosotros proponemos, obtendremos un buen resultado.

En el año 2001, insólitamente, según las estadísticas de los estudios multicéntricos del Cono Sur de los que he participado, podemos decir que en este momento PTZ es ligeramente más activa que imipenem sobre *Pseudomonas aeruginosa* y levemente inferior a meropenem, apenas 1% o 2%. O sea que si hace unos tres años me preguntaban cuál es más activa, PTZ o carbapenemes, contestaba raudamente que era imipenem; ahora han empatado porque se han sobreusado los carbapenemes.

Es activa en 60% a 75% sobre cepas de *Acinetobacter baumanii*, y ello no se debe a la acción inhibidora de betalactamasas; se debe, como en el caso de sulbactama, a la acción intrínseca de la tazobactama sobre *Acinetobacter spp.* Por eso, ocurre nada más que en 60% a 75% de cepas. De manera que no es un cien por ciento de actividad; tampoco la hay con los carbapenemes.

Es más activa que el metronidazol sobre anaerobios -ya lo mencionamos-; cubre los enterococos, con excepción de los resistentes a la vancomicina; cubre 100% de neumococos y 100% de estafilococos meticilino sensibles.

Lo más importante es saber qué tenemos que enfrentar. Estos son datos del estudio multinacional SENTRY entre los años 1997 y 1999 sobre 10.000 cepas aisladas de pacientes hospitalizados en América Latina. Observen de cada grupo: bacteriemias, neumonías, heridas e infecciones urinarias, las cuatro primeras (son cepas casi todas de UCI)y son los mismos cuatro primeros agentes etiológicos que figuran en cualquier estadística del mundo; *Staphylococus aureus* en bacteriemias, *Pseudomonas aeruginosa* en neumonías nosocomiales del paciente en respirador, estafilococos en heridas quirúrgicas y *E. coli* en infecciones urinarias. Aquí van a encontrar un común denominador que no existe prácticamente en ninguna otra región: el porcentaje de *Klebsiella pneumoniae* que existe en los hospitales del Cono Sur americano es mucho más alto que el se da en los Estados Unidos o en hospitales franceses o españoles. ¿Eso a qué se debe?

En lo que respecta a Argentina, le pregunté al Profesor Fernando Baquero, del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, y me contestó: "Porque sois cochinos", queriéndome decir que nuestro nivel de vigilancia de higiene hospitalaria no era adecuado. Ello no quiere decir de ninguna manera que la enfermería no fuera adecuada, en todo caso que era insuficiente. Tenemos muy buenas y pocas enfermeras, y tenemos poca higiene por falta de dinero. Ahí vienen las cepas de *Klebsiella* que son el gran albergador de las betalactamasas de espectro extendido. Si ustedes tienen muchas *Klebsiellas* van a tener mucha betalactamasa de espectro extendido.

Si ustedes miran los datos generales, van a ver lo que yo les decía: PTZ empatando con imipenem y superando a cefepime. Y esto no es Argentina, no es Uruguay, es todo el Cono Sur, desde México hacia abajo. Indudablemente, PTZ sería la más activa, pero hay un fármacos que lo supera en apenas 2% o 3%, que es meropenem. Dentro de las resistentes a imipenem viene el problema, porque solamente 16% son sensibles a PTZ. Entonces, si ustedes empiezan tratando con imipenem, van a ir a parar a la columna de la derecha. Entonces el secreto está en comenzar el tratamiento con PTZ en la UCI.

Si miramos lo que sucede con *Acinetobacter baumanii*, sin duda los carbapenemes son los más activos en cualquiera de las enfermedades; ahí cefepime, ceftazidime, PTZ, tienen poco resultado. En nuestro país sulbactama ya no es más activa; se intentó pero fracasó con el sobreuso. De manera que, lamentablemente, caemos en la necesidad de carbapenemes, razón de más para no seleccionarlos. O sea, si empezamos con imipenem o con meropenem y aparece un acineto y es resistente, porque ahora la cifra tiende a la que está en la neumonía, o sea, 85% u 86% de porcentaje de sensibilidad, ahí no hay regreso. No hay con qué darle; la única solución es usar colistina.

Ahí tienen, entonces, en conjunto los resultados sobre cepas imipenem resistentes de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*. Fíjense que es dramático; cuando les toca una *Pseudomonas* o un *Acinetobacter* resistente al imipenem ningún antibiótico supera el 50% de sensibilidad. Lo más que se le acerca es la PTZ con 48%.

La ciprofloxacina -y menos la moxifloxacina- tienen nada que ver con estas infecciones por Gram negativos y sí tienen que ver las C3G ¿responsabilidad particular?

¿Por qué me la agarro con ceftriaxona? ¿Tengo algún problema con Roche?

Ninguno, es muy buena gente. Pero quienes recuerden farmacología sabrán que la ceftriaxona se excreta por vía biliar, mientras que cefotaxima se excreta por vía urinaria. Al excretarse ceftriaxona por vía biliar, la concentración que alcanza en el contenido colónico es mucho mayor y la posibilidad de selección de resistentes aumenta.

Paramos con la ceftriaxona y desaparecieron nuestras cefotaximasas. Curiosamente, en Polonia apareció una enzima CTX-M similar a la que tenemos en Argentina y posiblemente en Uruguay. ¿Qué había pasado? Por razones económicas les salía más barato usar ceftriaxona que cefotaxima y cambiaron su vademécum nacional. Así se llenaron de esas mismas betalactamasas de espectro extendido que nosotros tenemos.

Las betalactamasas que predominan en los Estados Unidos son derivados de la familia TEM ó SHV , no de CTX-M.

Los norteamericanos buscan ceftacidimasas y ni siquiera saben si tienen cefotaximasas, porque durante años no las han buscado. Muchos bacteriólogos latinoamericanos, copiando a los norteamericanos, buscan ceftacidimasas y se pierden la enzima que tienen en sus unidades de cuidados intensivos. Ellos tienen ceftacidimasas, nosotros tenemos cefotaximasas.

Observemos la relación de las CIM (concentración inhibitoria mínima) entre cefotaxima y ceftacidima. El valor de CIM es muchísimo más alto siempre para cefotaxima que para ceftacidima; por eso se llaman CTX-M (cefotaximasas). Yo tuve el dudoso honor de que esa enzima fuera descubierta en nuestro laboratorio y de estudiarla en conjunto con investigadores alemanes. Luego han aparecido por todos lados. Está empezando de a poquito a aparecer en muchos otros países. Toho es el nombre que le ponen los japoneses. Como ven ya se está expandiendo a medida que se las busca.

¿Cuál es la distribución de betalactamasas de espectro extendido en la Argentina? La enzima CTX-M-2 es la que predomina ampliamente.

Con relación a *Enterobacter spp* y busca las enzimas derreprimidas, 42% está constituido por éstas; pero ahora apareció algo preocupante: al *Enterobacter* que siempre ha tenido la enzima cromosómica se le suma una betalactamasa de espectro extendido. Esto es un desafío para el laboratorio, tanto para diagnosticarla como para tratarla. Por suerte, estas enzimas siguen siendo sensibles a los carbapenemes, lo mismo pasa en *E. coli*.

¿Cómo se intentó solucionar esto? Hay un trabajo muy lindo de Meyer que fue de los primeros que se dieron cuenta que había que parar con la selección de cepas resistentes a ceftacidima en un hospital de Nueva York. Decidieron controlar el uso de ceftacidima. ¿Qué pasó? Bajó la concentración de betalactamasa de espectro extendido en *Klebsiella*. Tomaron medidas de control y decidieron introducir imipenem en UCI como antibiótico prevalente.

Entonces, surgieron brotes en la UCI de *Acinetobacter*. Las bacterias no perdonan; son más sabias que nosotros, por eso son más viejas.

Otro trabajo aparecido en JAMA en 1998, donde se compara el año 1995 con el 1996. Decidieron disminuir el uso de cefalosporinas de tercera generación. Estaban usando 5.000 gramos de cefalosporinas de tercera y pasaron a 1.105, o sea que bajaron 80%. No les quedó más remedio que usar más imipenem y aumentó la resistencia en 140%.

¿Qué pasó con las betalactamasas de espectro extendido? Lógicamente cayeron. ¿Qué pasó con las *Klebsiellas* resistentes a imipenem. No hubo. ¿Qué pasó con *Pseudomonas aeruginosa* imipenem resistentes? ¡Aumentó 69%!

Señores: se paga con *Acinetobacter* y se paga con *Pseudomonas* el debutar con carbapenem.

Dentro del grupo de Rice que trabaja en San Antonio, en 1996 decidieron añadir PTZ al vademécum, educar al personal sobre el problema –punto fundamental- y propusieron evitar el uso de ceftacidima. Acá diría eviten el uso de ceftriaxona primero y, además, de cefotaxima y ceftacidima.

¿Cuál fue la intervención? Restringir la ceftacidima en este estudio de Peña -también en la misma institución- y usar imipenem inicialmente y después PTZ. ¿Qué pasó? Ustedes pueden ver que, a pesar del uso de PTZ, la resistencia no aumentó y bajó la resistencia a ceftacidima.

Hay un trabajo de Patterson en San Antonio, Virginia, evidenciando exactamente lo mismo. Se va aumentando el uso de PTZ y disminuyendo el uso de ceftacidima; mientras que la resistencia baja o permanece más o menos igual en ambos casos sin aumentar.

Como conclusión, ellos dicen que las betalactamasas de espectro extendido son un problema grave en enterobacterias en los Estados Unidos y especialmente en cepas de *Klebsiella* y están asociadas al uso de cefalosporinas de amplio espectro, o sea, las que hemos mencionado. El control de la resistencia depende de las medidas tradicionales, de la precaución en los contactos, de precaución en el uso de antibióticos, menor uso de cefalosporinas y limitar el uso de carbapenemes asociados directamente a la terapia. Dicho de otra manera, limitar su uso en forma empírica.

Las dosis recomendadas son de 4,5 gramos de piperacilina endovenosa cada 6 a 8 horas. En la infección urinaria la concentración de piperacilina es enorme; no hace falta usarla cada 6 u 8 horas; cada 12 horas es ampliamente suficiente. La piperacilina alcanza 2.000 microgramos y 1.000 la tazobactama. Requiere un ajuste muy ligero de la dosis cuando el filtrado glomerular baja de 30 y no requiere -esto es muy importante- ajuste en la insuficiencia hepática.

La concentración pico es más de 200/20 mg/L, con una concentración sérica a las tres horas de 40 a 50/5-6 mg/L. 80% de estos niveles se alcanza en el tejido respiratorio, en el fluido epitelial del pulmón, que es el teatro de operaciones de las infecciones respiratorias, en la mucosa intestinal y en la bilis, y de ahí su buena actividad en sepsis intraabdominales.

No alcanza niveles en líquido cefalorraquídeo. Por eso, por más que el resultado en neonatos, en niños y en lactantes en nuestra experiencia es excelente, tenemos

que advertir la precaución que toda infección de un neonato o menor de un año puede derivar en una meningitis. En ese caso su uso es peligroso. En Argentina no se han observado inconvenientes con el empleo en pediatría. Se han observado inconvenientes con preparaciones no liofilizadas. Es muy importante asegurarse que la presentación comercial venga de tal forma que haya sido liofilizada.

Las CIMs están muy por debajo de esos 200 y 40 miligramos/litro alcanzables en suero. La CIM de PTZ para 75% de las cepas es de 32. Las cepas de P*seudomonas aeruginosa* merecen un comentario, porque la CIM para esta bacteria es menor a 128. Si ustedes tienen una infección por *E. coli* o *Klebsiella spp* no productora de betalactamasas, por un enterococo o por anaerobios, una sepsis abdominal, su uso cada 6 horas es correcto; pero si se tiene una neumonía asociada a respirador por *Pseudomonas aeruginosa* hay que aplicarla cada 4 horas. Entonces, la dosificación está relacionada con el foco y la bacteria implicada.

Como otros antibióticos betalactámicos, PTZ es tiempo sobre CIM dependiente (T/CIM) .Quiere decir que el antibiótico tiene que estar el mayor tiempo posible en sangre o en el tejido en cantidades que superen el valor de la CIM. Con eso se supera en 50% el lapso entre dosis. Esto ocurre bien con PTZ cada tres o cuatro horas. Pero siendo PTZ T/CIM dependiente, siempre es preferible acortar los lapsos a aumentar la dosis. No tiene sentido duplicar la dosis en PTZ. Lo importante es achicar los lapsos. Más tiempo de niveles sobre CIM es lo que se pretende.

Qué ocurre con el uso combinado con otros antibióticos? Es fundamental porque si les toca un enterococo vancomicina resistente o quieren mejorar la actividad sobre *Enterobacter*, van a tener que poner otro antibiótico. Con amikacina la acción es sinérgica o aditiva, nunca antagónica. Nosotros hemos hecho curvas de letalidad y hemos demostrado sinergia con la amikacina en 40% de cepas e indiferencia en el 60% restante.

En contra de la opinión de algunos expertos, que recomiendan usarla sola, nosotros no. En infecciones urinarias no hay problema, pero en infecciones graves asociadas al respirador recomendamos, por lo menos los primeros días, usarla asociada a amikacina. Una única dosis diaria como se usa hoy en día es suficiente.

Si aparecieran enterococos vancomicina resistente o SAMR, no hay inconveniente en asociar vancomicina, teicoplanina o linezolida. La asociación vancomicina, amikacina y PTZ -que hemos hecho más de una vez- nunca la hacemos de entrada. La usamos cuando un paciente sigue haciendo fiebre y todavía no queremos usar carbapenemes.

Indicaciones terapéuticas: en neumonías en pacientes en ARM, infecciones intraabdominales, infecciones graves ginecoobstétricas (lo usamos mucho en aborto séptico con muy buen resultado), en aborto infectado, infecciones urinarias intrahospitalarias, fiebre en pacientes neutropénicos (es una buena indicación siempre que el paciente no venga de la calle), uso empírico inicial -ésta para mí es la indicación que pondría en letras muy grandes- ante sospecha de infecciones graves en unidades de cuidados intensivos sustituyendo a los carbapenemes. Esa es una decisión que la tiene que tomar un comité de infecciones, evaluando lo que ha pasado en otros países, evaluando su experiencia, calculando el costo/beneficio, pero recordando que si uno usa carbapenemes de entrada y el paciente hace una segunda infección, cuesta muchísimo más dinero que la diferencia de precio que puede haber entre dos productos.

¿Cuáles son los pacientes de riesgo para la adquisición de *Klebsiella spp* productora de BLEE? En un trabajo que hicimos con el Dr. David Patterson y el Dr. Victor Yu

de Pittsburg demostramos que el uso previo de cefalosporinas de tercera o cuarta generación o fluorquinolonas constituyen un grave riesgo, no así el de PTZ.

Entonces, ante la aparición de cepas multirresistentes en un brote en UCI hay dos posibilidades. La primera es la de cepas con patrón o perfil molecular idéntico o semejantes, lo que significa diseminación de clones de un mismo clon resistente. Aquí lo que corresponde es la implementación de medidas de barrera. Está fallando el lavado de manos, el aislamiento o algo dentro de las medidas de seguridad que hay que tomar. La otra posibilidad es que exista una gran diversidad genética entre las cepas resistentes, son clones distintos. Esto indica selección de presión de resistencia independiente. En ese caso hay que reconsiderar el uso de antimicrobianos.

Por lo tanto, sin definir cuál es el problema que tienen, si el de un mismo clon o distintos clones en un brote, mal pueden armar una política de antibióticos en UCI porque no saben qué actitud tienen que tomar. Si hay una emergencia clonal con todos los aislados iguales se debió a falta de medidas de barrera. Si hay una emergencia policlonal típica puede ser, por ejemplo, sobreuso de cefalosporinas de tercera generación. Evidentemente, se tiene que disponer de un laboratorio que pueda hacer esta investigación de biología molecular.

Entonces ¿cuál es la estrategia para controlar la resistencia antibacteriana en la UCI? Desarrollar un sistema para detectar rápido patógenos resistentes en pacientes individuales, modificaciones en la tendencia de resistencia que se pueden evaluar permitiendo la implementación de medidas de control, aumentar la adherencia a las políticas y procedimientos de control ambiental, mejorar la prescripción de antibacterianos, que alguien intervenga en la compra de antibacterianos –que no sea el contador, como sucede en mi institución-, como puede ser el farmacéutico, el infectólogo, el microbiólogo y el intensivista, y elegir cuidadosamente la duración la antibioticoterapia empírica.

PAC CRITICO 2002; 15(1-3): 80-83

TÉCNICAS

PACIENTE CRÍTICO

Nuevo método para la intubación difícil

Dres. Julio Cabrera [1], Elizabeth Montoya, Carmen Martínez [2], Ana Urrutia [3]

Resumen

La intubación orotraqueal es la técnica más fácilmente aprendida y más a menudo empleada para las intubaciones de emergencia en las unidades de medicina intensiva.
Ocasionalmente las cuerdas vocales no pueden ser vistas totalmente.
Nosotros estudiamos una guía con punta maniobrable. Este estudio mostró la utilidad de dicho instrumento para la intubación en pacientes con vía aérea dificultosa.

Palabras clave: INTUBACIÓN INTRATRAQUEAL-instrumentación

Summary

Orotracheal intubation es the technique most easily learned and most often empleyed for emergency intubation in the ICU.
Occasionally, the vocal cords cannot be seen enterely.
We studied a stylet with a maneuverable tip. This study shows tha the stylet with a maneuverable tip, is a useful device for oral tracheal intubation in patients with difficult airways.

Key words: INTRATRACHEAL INTUBATION-instrumentation

Introducción

La mayoría de las intubaciones corresponden a la escala I y II de Cormack en las cuales no existen dificultades mayores para el objetivo propuesto.

La verdadera vía aérea difícil surge en los grados III y IV.

1. Profesor Agregado de Medicina Intensiva en el Centro Nacional de Quemados
2. Asistente de Medicina Intensiva en el Centro Nacional de Quemados.
3. Residente de Medicina Intensiva en el CTI del Hospital Pasteur.
Centro Nacional de Quemados.CTI del Hospital Pasteur. Montevideo.

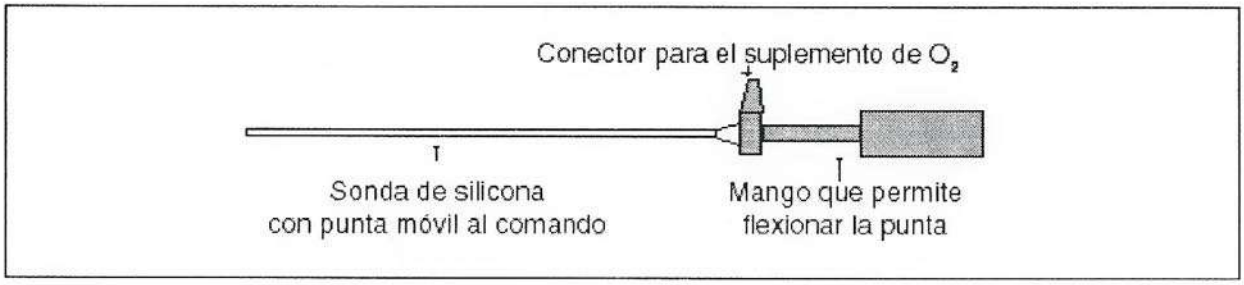

Figura 1.

Objetivo

Con el objetivo de permitir un acceso seguro y rápido a la vía aérea se creó un instrumento, que se puede definir como una guía de intubación dinámica, que permite mover a voluntad la punta de ésta, lo que se constituiría en una herramienta de gran ayuda El logro de una vía aérea segura se torna muchas veces una situación de extrema urgencia.

Fueron objetivos la valoración del número de intentos exitosos y el tiempo necesario para lograr una vía aérea segura.

Material y método

Consta de una sonda de silicona que puede ser introducida a través de una sonda de intubación número 7 como mínimo, que esta unida a un mango que permite el control de la punta, lográndose un ángulo en esta de hasta 90 grados.

En su interior presenta un canal en comunicación directa con la punta y con un conector en el mango que permite el suplemento de oxígeno durante la maniobra (figura 1).

Como se sabe, el peligro durante la intubación es la hipoxia que se puede generar, con éste dispositivo se mantiene altas concentraciones de oxígeno a nivel de la laringe que permite una oxigenación apneica que evita esta temible complicación.

Existen dispositivos que son utilizados en caso de intubación dificultosa, que consta de sistema fibroóptico pero de mucha menor nitidez que el obtenido mediante un fibrobroncoscopio (20.000-15.000 versus 3.500 pixeles); lo que puede tornarse en un inconveniente dado que además de las dificultades anatómicas encontradas en una vía aérea dificultosa (glotis anterior, epiglotis grande, distancia corta entre mentón y tiroides, pobre abertura bucal, etcétera), existen muchas veces variables que entorpecen la visión aún del fibrobroncoscopio de mayor calidad de imagen, como secreciones espesas, saliva, sangre .

Dichos sistemas carecen de canales de aspiración a diferencia de los fibrobroncoscopio y todos aquellos que hemos efectuado intubación guiados por fibrobroncoscopio sabemos la importancia de la misma.

El tratar en estos casos de obtener una visión de la glotis, puede tornarse una maniobra extremadamente dificultosa, al estar impedido la observación de las estructuras o obtener una visión de pobre calidad, lo que explicaría el tiempo prolongado de intubación descrito con estos sistemas 29±14 segundos (estudio realizado con pacientes que iban a cirugía de coordinación, habiéndose efectuado premedicación con atropina, preoxigenados durante dos minutos y luego sometidos a fentanyl, propofol y curarizantes) antes de efectuar la intubación; queda por lo anteriormente ex-

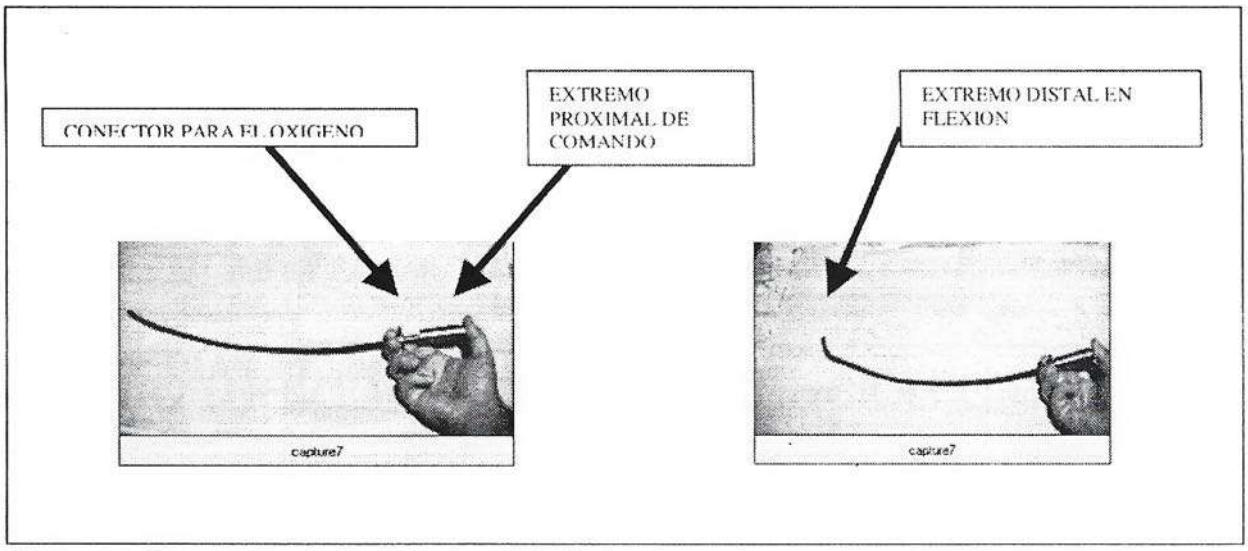

Figura 2. Fotografias de la guía en posición neutra y en su máxima flexión de su extremo distal.

puesto que en situación de emergencia, en extubaciones accidentales en pacientes con insuficiencia respiratoria o en casos de pacientes en vía pública, cuando existen secreciones o sangrado lo anteriormente planteado se torna inviable.

Esto puede tornarse en un factor de riesgo sobreagregado al paciente.

Como se sabe el objetivo en primera instancia para lograr una vía aérea segura es una correcta ventilación y oxigenación, ningún paciente se muere por no intubar si por la hipoxia generada.

El dispositivo creado por nosotros, es simplemente una guía que consta con la posibilidad de movimiento en la punta lo que ayuda a sortear el escollo que implica una glotis anterior o epiglotis grande.

La particularidad anatómica de la región definida como vestíbulo laríngeo por Latarjet-Ruiz Liard situado debajo del orificio superior de la laringe, es un embudo limitado abajo por el borde libre de las falsas cuerdas vocales. Su pared anterior está constituida por la cara posterior de la epiglotis, más ancha arriba que abajo, su pared posterior muy exigua, limitada al espacio que separa el vértice de los cartílagos aritenoideos del borde superior del músculo interaritenoideo. Sus paredes laterales disminuyen de adelante hacia atrás, estando revestidas por la mucosa que tapiza la membrana elástica.

La importancia de lo anteriormente expuesto, es que no existe ningún receso entre la cara posterior de la epiglotis y la abertura glótica, lo que se constituye en una ventaja para el sistema creado de intubación. Se efectuó el estudio en cadáveres, colocando la cabeza y cuello en una posición que dificulte la intubación, lográndose observar una vez el laringoscopio estaba colocado, solamente epiglotis, simulando un Cormack III. Se efectuaron intubaciones con y sin la sonda, comparando número de intentos exitosos con fracasos y tiempo de la maniobra (figura 2).

Resultados

Se realizaron unas 100 intubaciones, 50 con la utilización de la guía y 50 mediante el método convencional de laringoscopía, siendo efectiva en 45 de 50 (90%) con la utilización de la sonda dinámica y 0 en 50 cuando se utilizaba sonda traqueal sin la

Tabla 1

	Éxito en la intubación	Fracaso en la Intubación
Con guía	45	5
Sin guía	0	50

guía,que se representa en la siguiente tabla. La media de tiempo de intubación con la guía una vez colocado el laringoscopio en posición fue de unos 10 segundos, con un DS ± 6 y un rango que varía entre 4 y 35 (tabla 1).

Comentarios

Existen dispositivos de sistema fibroóptico de menor nitidez que el de un fibrobroncoscopio (20.000 versus 3.500 pixeles); careciendo además de canales de aspiración que son de suma importancia. Este dispositivo que efectúa lo que todos en primera instancia realizamos ante estas situaciones dramáticas, como es el tratar de generar un ángulo en la sonda para sortear la dificultad de la epiglotis que tapa la visión de la glotis, podría tener utilidad en caso de no contar con fibrobroncoscopio.

Bibliografía

1. **Carr R, Reyford H, Belani KG, Boufflers E, Krivosic- Horber R, et al.** Evaluation of the Augustine Guide for difficult tracheal intabation. Can J Anaesth 1995; 42(12): 1171-5.
2. **Rao TI, Tathru M, Gorski DW.** Experience with a new intubation guide for difficult tracheal intubation. Crit Care Med 1982; 10: 882-3.
3. **Fridrich P, Frass M, Krenn CG, Weinstabl C, Benumof JL, Krafft P.** The UpsherScope in routine and difficult airway management a randomized controlled clinical trial. Anesth Analg 1997; 85(6): 1377-81.

PAC CRITICO 2002; 15(1-3): 84-85

RESÚMENES

PACIENTE CRÍTICO

Resúmenes de trabajos de autores nacionales publicados en revistas extranjeras

Use of vasopressors to raise cerebral perfusion pressure in head injured patients.

Acta Neurochir Suppl (Wien) 1998;71:5-9

Biestro A, Barrios E, Baraibar J, Puppo C, Lupano D, Cancela M, Borovich B, Pouso J.
Intensive Care Unit, Hospital de Clinicas, Montevideo, Uruguay.

Cerebral ischemia due to low cerebral perfusion pressure (CPP) is the most important secondary effect of severe head injury. There is consensus regarding the maintenance of this pressure at levels above 70 mm Hg. One way to elevate CPP is by increasing mean arterial pressure (MAP). In this study, the authors attain this target by using adrenergic vasopressors investigating the effectiveness of dopamine, noradrenaline and methoxamine in 16 severe head injured patients. The results were: a) the increase of MAP effectively increased CPP without changes in intracranial pressure (ICP) and cerebral extraction of oxygen (CEO2); b) noradrenaline at a dose of 0.5 mg to 5 mg/h was effective and safe and might be considered the drug of choice; c) dopamine was not as effective at a high dose of 10 to 42.5 micrograms/kg/min; d) methoxamine given as a bolus was an effective way to control sudden decreases in MAP. It made the patients more responsive to dopamine. No important undesirable reactions occurred during the study.

First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department.

Am J Respir Crit Care Med 2000;161(6):1862-8

Rodrigo GJ, Rodrigo C.
Departamento de Emergencia, Hospital Central de las FF.AA,
Asociacion Española 1(a) de Socorros Mutuos, Montevideo, Uruguay

We designed a larger, double-blind, randomized, prospective trial to test our hypothesis that patients with acute asthma given combination high dose therapy with ipratropium bromide (IB) and beta(2)-agonists will have greater improvement in pulmonary function and fewer hospital admissions than those given beta(2)-agonists alone. One hundred eighty patients (mean age +/- SD, 34.3 +/- 10.5 yr) who presented to an emergency department (ED) for treatment of an exacerbation of asthma (baseline FEV(1) < 50% of predicted) were assigned in a randomized, double-blind fashion to receive albuterol and placebo (n = 92) or albuterol and IB (n = 88). Both drugs were administered through a metered-dose inhaler and spacer at 10-min intervals for 3 h (24 puffs or 2,880 microg of albuterol and 504 microg of IB each hour). Primary outcome measures were improvement in pulmonary function (FEV(1) or peak expiratory flow [PEF]), and hospital admission rates. In both groups, pulmonary function improved significantly over baseline values ($p < 0.01$). Subjects who received IB had an overall 20.5% (95% CI: 2.6 to 38.4%) ($p = 0.02$) greater improvement in PEF and a 48.1% (95% CI: 19.8 to 76.4%) ($p = 0.001$) greater improvement in FEV(1) from the con-

trol group. At the end of protocol (3 h), 39% (n = 36) of patients in the control group and 20% (n = 18) in the IB group were admitted (p = 0.01). The use of high doses of IB reduced the risk of hospital admission 49% (relative risk = 0.51, 95% CI: 0.31 to 0.83). Five (95% CI: 3 to 17) patients would need to be treated with high doses of IB to prevent a single admission. Kaplan-Meier-estimated curves of the proportion of patients who reached the discharge threshold during the 3 h of treatment, showed a significant difference in favor of the IB group (log-rank test = 0.005). A subgroup analysis showed that patients most likely to benefit from the addition of high doses of IB were those with more severe obstruction (FEV(1) </= 30% of predicted) and long duration of symptoms before the ED presentation (>/= 24 h). On the contrary, previous use of inhaled beta(2)-agonists did not modify the admission rate and the pulmonary function response to IB. In conclusion, our data support a substantial therapeutic benefit from the addition of IB to albuterol administered in high doses through MDI plus spacer, particularly in patients with FEV(1) less than 30%, and with long duration of symptoms before the ED presentation (>/= 24 h).

International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-associated Pneumonia.

Chest 2001;120(3): 955-70

Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, Correa H, Diaz E, Garnacho J, Llorio M, Rios M, Rodriguez A, Sole-Violan J.
Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, Spain.

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is an important health problem that still generates great controversy. A consensus conference attended by 12 researchers from Europe and Latin America was held to discuss strategies for the diagnosis and treatment of VAP. Commonly asked questions concerning VAP management were selected for discussion by the participating researchers. Possible answers to the questions were presented to the researchers, who then recorded their preferences anonymously. This was followed by open discussion when the results were known. In general, peers thought that early microbiological examinations are warranted and contribute to improving the use of antibiotherapy. Nevertheless, no consensus was reached regarding choices of antimicrobial agents or the optimal duration of therapy. Piperacillin/tazobactam was the preferred choice for empiric therapy, followed by a cephalosporin with antipseudomonal activity and a carbapenem. All the peers agreed that the pathogens causing VAP and multiresistance patterns in their ICUs were substantially different from those reported in studies in the United States. Pathogens and multiresistance patterns also varied from researcher to researcher inside the group. Consensus was reached on the importance of local epidemiology surveillance programs and on the need for customized empiric antimicrobial choices to respond to local patterns of pathogens and susceptibilities.

Aerosol and inhaled therapy in treatment of acute adult airway obstruction in the emergency department.

Respir Care Clin N Am 2001;7(2):215-31

Rodrigo GJ, Rodrigo C.
Departmento de Emergencia, Hospital Central de las FF.AA, Montevideo, Uruguay

This article reviews the aerosol therapy and inhalotherapy in the nonintubated adult patient with acute severe asthma in the emergency department. Factors influencing lower respiratory deposition of aerosols are summarized. The use of inhaled beta2-adrenergic agonists, anticholinergic drugs, corticosteroids, and heliox are discussed.

PAC CRITICO 2002; 15(1-3): 86-88

NORMAS

PACIENTE CRÍTICO

Información para los autores
Normas generales para publicación

Paciente Crítico considerará para su publicación aquellos trabajos relacionados directa o indirectamente con la medicina intensiva.

Todos los trabajos presentados quedan como propiedad permanente de Paciente Crítico y no podrán ser reimpresos sin el permiso del autor del Comité Editorial de la revista.

Requisitos para la presentación

1. Los trabajos presentados para su publicación deben adecuarse a las normas de Vancouver recogidas en la última versión de la "Normas para los manuscritos enviados a revistas biomédicas" publicados en Revista Médica del Uruguay (2001; 17(1):74-80.
2. No se aceptarán trabajo publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista. En caso de haberse presentado previamente el documento o cualquier informe anterior que se pudiera considerar información duplicada, se deberá referir la información correspondiente al Consejo Editorial.
3. Los trabajos se remitirán al Comité Editorial de Paciente Crítico acompañado de una carta de presentación *firmada por todos los autores* en la que se solicite el examen de los mismos para su publicación en algunas de las secciones de la revista.
4. El manuscrito redactado en español se presentará escrito en papel tamaño carta, de un solo lado, a doble espacio y con un margen izquierdo no menor a 4 cm. El número de página debe figurar en el ángulo superior derecho.

Normas específicas para la publicación

Paciente Crítico consta fundamentalmente de las secciones siguientes:

Artículos originales. Trabajos de investigación clínica O experimental. La extensión máxima del texto será de doce hojas a doble espacio y no debe exceder de 4000 palabras (excluyendo el resumen y las referencias). El número máximo de referencias permitidos es de 40. Se admitirán hasta seis figuras y seis tablas.

Casos clínicos. Descripción de uno o más casos clínicos de excepcional observación que suponga una aportación importante.

La extensión máxima del texto será de cinco hojas a doble espacio y se admitirán hasta dos figuras y dos tablas. El número de firmantes no debe ser superior a seis. El

número máximo de palabras no debe exceder de 1500 y se permiten hasta diez referencias. La extensión del resumen no será superior a 150 palabras.

Cartas al Director. En esta sección se publicarán comentarios relativos a artículos publicados recientemente en la Revista y observaciones o experiencias que por sus características puedan resumirse en un breve texto.

La extensión máxima será de dos hojas a doble espacio y se admitirá una tabla o una figura. El número de firmantes no debe exceder de cuatro. El número máximo de palabras no debe exceder de 500 y se permiten hasta cinco referencias.

Imágenes en medicina intensiva. Presentación de imágenes importantes desde el punto de vista clínico. Se pueden remitir fotografías en color o en blanco y negro con una breve descripción del caso. El tamaño de la foto debe ser de 13 X 18 cm y el número máximo de firmantes es de dos.

Editorial. Serán solicitados por la dirección de la revista. El texto no debe exceder de 1200 palabras. Se permiten hasta 20 referencias, sin figuras y sin tablas.

Revisiones. No deben sobrepasar las 4000 palabras. El número máximo de referencias permitidos es de 75. La extensión del resumen no será superior a las 250 palabras y en el mismo deberán constar los apartados: objetivos, fuente de datos, resultados y conclusiones.

Otras secciones. La revista incluye otras secciones: novedades y avances técnicos, referatas de artículos sobre cuidados intensivos publicados en otras revistas, informes bibliográficos de libros recibidos, información de la SUMI, entre otros.

Presentación de los trabajos

1. **Página del título.** Debe incluir: 1) Título del artículo redactado en forma concisa pero informativa. Subtítulo si corresponde. 2) Nombre completo de cada autor, con la mención de más alto grado académico. 3) Cargos docentes o científicos que ocupa(n), nombre del departamento, institución o dependencia donde actúa(n). 4) Nombre y dirección del autor responsable de la correspondencia acerca del manuscrito (en lo posible incluyendo dirección de correo electrónico). 5) Nombre y dirección del autor al que deben dirigirse los pedidos de apartados.
2. **Resumen y palabras clave.**
3. **Texto**. Comenzará en la página 3. En general, aunque no necesariamente, constará de las siguientes secciones:
   1. **Artículos originales**: *Introducción:* Se exponen con claridad la naturaleza, los fundamentos y objetivos del estudio, dando una idea de su alcance e importancia, así como de sus limitaciones. *Material y método:* se describen los procedimientos utilizados, de forma que el lector pueda juzgar sobre la propiedad de los métodos y el grado de precisión de las observaciones. *Resultados: Discusión. Conclusiones. Agradecimientos.*
   2. **Casos clínicos**: *Introducción. Observación clínica. Comentarios.*
   3. **Revisiones**. *Introducción. Exposición del tema.*
4. **Bibliografía:** Las referencias bibliográficas se numerarán consecutivamente, en el orden en que aparecen mencionadas en el texto. Se identifican en el texto, tablas y leyendas por números arábigos (entre paréntesis). Se redactarán de acuerdo con la forma adoptada por la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, usada en el Index Medicus. Los títulos de las revistas se abreviarán de acuerdo con el estilo adoptado por el Index Medicus, para lo que debe consultarse la "Lista de revistas indizadas" publicadas anualmente en el número de enero.

Para las revistas latinoamericanas, se utilizarán las abreviaturas del Index Medicus Latinoamericano. Debe evitarse el uso de "abstracts", observaciones no publicadas y "comunicaciones personales", como referencias. El autor debe verificar las referencias con las publicaciones originales.

Artículos de publicaciones periódicas. Elementos esenciales: Autor o autores del artículo. Título del mismo. Título abreviado de la revista, año de publicación; volumen: página. Se mencionarán hasta seis autores. Cuando el artículo tiene siete o más, se mencionan los seis primeros, seguido de la expresión "et al". Ejemplo: Gordene W, Malchair F. Etude de la compositión du tissu conjonctif du sein normal et mastosique. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1965; 14: 27-31.

Libros y otras monografías. Los datos bibliográficos se ordenan, en general, de la siguiente forma: autor, título, subtítulo, edición, lugar de publicación: editorial, año, páginas o volumen.

Autor personal: Se menciona el apellido del autor y la inicíal del nombre, todo en mayúsculas. En caso de varios autores, se mencionan todos separados por una coma. La inicial del nombre no lleva punto. Ejemplo: Osler AG, Lentz FE, Pool GL, Milner JS.

Autor corporativo: es la entidad responsable del trabajo. Se la menciona en su idioma original, en forma desarrollada. Ejemplos: Organización Mundial de la Salud, Sindicato Médico del Uruguay.

Título y subtítulo. Se anotan tal como aparecen en la publicación.

Edición. Se indica en números arábigos, seguida de la abreviatura ed. Ejemplos: 5ª y th ed. 5eme. ed.

Pie de imprenta. Lugar de publicación (ciudad); editor (se menciona el principal, eliminando palabras como Compañía, Limitada, e Hijos, etc.) y año de publicación. Ejemplo: México: Interamericana, 1976.

Páginas. Se menciona con números arábigos y puede comprender:

- número total de páginas: 729 p.
- páginas consultadas: 724-729 (724-9).
- volumen: v.5.

Parte o capítulo de un libro. La ordenación de los datos bibliográficos es la siguiente: Autor. Si es la primera edición, no debe anotarse. Título. Edición. Ciudad de publicación: editorial, fecha: páginas. La entrada principal se hace por el autor del capítulo, seguido del título ya continuación la referencia completa del libro, precedida de la expresión latina "in". Ejemplo: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenetic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr., Sodeman WA, eds. Pathologic Physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-72.

Congresos, conferencias, reuniones: Se entran por el título del congreso, seguido del número, lugar de realización y fecha. Ejemplos: Congreso Uruguayo de Pediatría, 10, Montevideo, 1965. Symposium on Research and Medical Practice, London, 1976.

5. **Tablas:** Cada tabla con títulos y leyenda en hojas separadas, especificando en todos los casos sus abreviaturas.
6. **Ilustraciones.** Marcando con números arábigos su orden y su leyenda en hojas separadas.

Los trabajos se enviarán a la secretaría de SUMI: Brandzen 1961, ap. 307. Tel. 4099160/4027561. Montevideo, Uruguay.