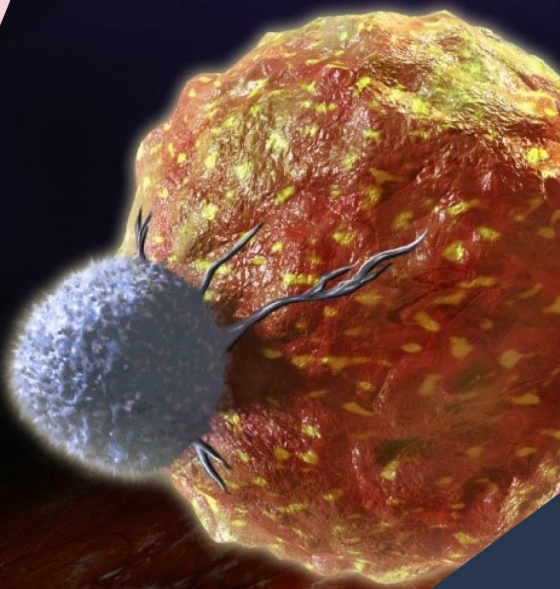




AUTORES:

Jorge Luis Vélez Paez
Jorge Washington Vélez
Santiago Xavier Aguayo Moscoso
Wendy Milagros Tercero Martínez
Pablo Andrés Vélez Paez
Rubén Mauricio Navarrete Arauz
Édgar López Rondón



TÓPICOS SELECTOS EN MEDICINA INTENSIVA

Fisiopatología y Evidencia Actual

SELECTED TOPICS
IN INTENSIVE CARE MEDICINE
Pathophysiology and Current Evidence

TÓPICOS SELECIONADOS
EM MEDICINA INTENSIVA
Fisiopatologia e Evidências Atuais

Jorge Luis Vélez Páez
Jorge Washington Vélez
Santiago Xavier Aguayo Moscoso
Wendy Milagros Tercero Martínez
Pablo Andrés Vélez Páez
Rubén Mauricio Navarrete Arauz
Edgar Fernando López Rondón

TÓPICOS SELECTOS EN MEDICINA INTENSIVA
FISIOPATOLOGÍA Y EVIDENCIA ACTUAL

SELECTED TOPICS IN INTENSIVE CARE MEDICINE
PATHOPHYSIOLOGY AND CURRENT EVIDENCE

TÓPICOS SELECIONADOS EM MEDICINA INTENSIVA
FISIOPATOLOGIA E EVIDÊNCIAS ATUAIS

Jorge Luis Vélez Páez
Jorge Washington Vélez
Santiago Xavier Aguayo Moscoso
Wendy Milagros Tercero Martínez
Pablo Andrés Vélez Páez
Rubén Mauricio Navarrete Arauz
Edgar Fernando López Rondón

Tópicos Selectos en Medicina Intensiva
Fisiopatología y Evidencia Actual

Selected Topics in Intensive Care Medicine
Pathophysiology and Current Evidence

Tópicos selecionados em medicina intensiva
Fisiopatologia e evidências atuais



Primera Edición, abril 2019

*Tópicos Selectos en Medicina Intensiva
Fisiopatología y Evidencia Actual*

ISBN: 978-9942-792-74-7 (eBook)

Editado por:
Centro de Investigación y Desarrollo Profesional
© **CIDEPRO Editorial 2019**
Isaías Chopitea y Juan X Marcos
Babahoyo, Ecuador
Móvil - (WhatsApp): (+593) 9 8 52-92-824
www.cidepro.org
E-mail: editorial@cidepro.org

Este texto ha sido sometido a un proceso de evaluación por pares
externos con base en la normativa editorial de CIDEPRO.

Diseño y diagramación:
CIDEPRO Editorial

Diseño, montaje y producción editorial:
CIDEPRO Editorial

Hecho en Ecuador
Made in Ecuador

Advertencia: Está prohibido, bajo las sanciones penales vigentes que ninguna parte de este libro puede ser reproducida, grabada en sistemas de almacenamiento o transmitida en forma alguna ni por cualquier procedimiento, ya sea electrónico, mecánico, reprográfico, magnético o cualquier otro sin autorización previa y por escrito del Centro de Investigación y Desarrollo Profesional (CIDEPRO).

ÍNDICE

DEDICATORIAS	XI
--------------------	----

PRÓLOGO.....	XII
--------------	-----

SECCIÓN I

TÓPICOS ENDOCRINOLÓGICOS.....	XIV
-------------------------------	-----

CAPÍTULO 1

LA GLÁNDULA TIROIDES EN EL PACIENTE

CRÍTICAMENTE ENFERMO	16
----------------------------	----

Resumen.....	16
--------------	----

Introducción	18
--------------------	----

Fisiología de las hormonas tiroideas.....	18
---	----

Anatomía fisiológica de la glándula tiroidea	19
--	----

Captación y secreción de yodo	20
-------------------------------------	----

Peroxidasa tiroidea.....	21
--------------------------	----

Secreción de hormonas tiroideas: Función de las células foliculares.....	22
---	----

Conversión tisular periférica de tiroxina a triyodotironina.....	24
--	----

Inactivación de la tiroxina y triyodotironina.....	25
--	----

Glucuronización, descarboxilación y desaminación de la tiroxina	25
--	----

Papel de la hipófisis anterior en la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas.....	25
---	----

Enfermedad no tiroidea en el paciente crítico.....	26
--	----

Fisiopatología.....	27
---------------------	----

Impacto de la nutrición en la fase aguda de la enfermedad no tiroidea	28
--	----

Fármacos utilizados en la unidad de cuidados intensivos y que interfieren en la cuantía de las hormonas tiroideas.....	31
---	----

Conclusiones	35
--------------------	----

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
----------------------------------	----

CAPÍTULO 2

HORMONAS SEXUALES EN LA ENFERMEDAD

CRÍTICA.....	40
--------------	----

Resumen.....	40
--------------	----

Introducción	42
--------------------	----

Fisiopatología de la disfunción endócrina sexual como una adaptación física a la enfermedad crítica	44
--	----

Efectos de la disfunción endócrina sexual en el paciente masculino	46
---	----

Efectos de la disfunción endócrina sexual en el paciente femenino	48
--	----

Disfunción endócrina sexual y otras situaciones clínicas	49
--	----

Disfunción endócrina sexual y prolactina.....	50
---	----

Disfunción endócrina sexual inducida por fármacos	51
---	----

Disfunción sexual post UCI.....	53
---------------------------------	----

Conclusiones	53
--------------------	----

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
---------------------------------	----

CAPÍTULO 3

ENDOCRINOLOGÍA CRÍTICA DE LAS GLÁNDULAS

SUPRARRENALES Y EL EJE HIPOTÁLAMO HIPOFISARIO

ADRENAL: ¿EL FIN DEL PARADIGMA?	59
Resumen.....	59
Introducción	62
Los corticoides en la historia	68
Insuficiencia suprarrenal en el paciente crítico	73
Insuficiencia suprarrenal real	74
Insuficiencia suprarrenal relativa	75
Insuficiencia suprarrenal periférica.....	76
Consideraciones fisiopatológicas actuales de la insuficiencia suprarrenal periférica en el enfermo crítico.....	77
Diagnóstico de insuficiencia suprarrenal en la enfermedad crítica.....	80
Conclusión	84
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85

SECCIÓN II

TÓPICOS HEMODINÁMICOS	91
-----------------------------	----

CAPÍTULO 4

VALOR DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN

VENTRICULAR IZQUIERDA EN EL PACIENTE CRÍTICO.....	93
Resumen.....	93
Introducción	97

El ventrículo izquierdo.....	98
Métodos de medición de la FEVI por ecocardiografía.....	108
Conclusiones	116
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	117

CAPÍTULO 5

DESCENSO DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

EN SEPSIS.....	122
Resumen.....	122
Introducción	124
Sistema Adrenérgico	124
Receptor β -Adrenérgico.....	126
¿Qué ocurre en la sepsis a nivel cardíaco?.....	127
Utilidad clínica actual	129
Enfoque traslacional.....	133
Conclusiones	134
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	135

SECCIÓN III

TÓPICOS MISCELÁNEOS.....	142
--------------------------	-----

CAPÍTULO 6

MEGADOSIS DE ESTEROIDES EN EL ENFERMO CRÍTICO:

¿CUÁNDO ESTÁN INDICADOS?	144
Resumen.....	144
Contexto histórico	146

Introducción	147
Mecanismos de acción	148
Pulsos de glucocorticoides en el paciente crítico.....	149
Hemorragia alveolar difusa.....	150
Anemia hemolítica autoinmune	151
Vasculitis	152
Lupus eritematoso sistémico.....	153
Conclusión	157
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	157

CAPÍTULO 7

¿EL VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO ES UN PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES SÉPTICOS?

REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	165
Resumen.....	165
Introducción	168
¿Que es el VMP?	169
VMP y eventos trombóticos	170
VMP y sepsis	171
Conclusiones	176
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	177
ACERCA DE LOS AUTORES	180

DEDICATORIAS

Jorge Luis Vélez Páez

A Papapapi, mi abuelo, todo lo que se escribe hoy, se gestó en mi infancia.

Santiago Xavier Aguayo Moscoso

A mis hermanos, que me han apoyado siempre.

Jorge Washington Vélez

A la vida que con sus desafíos me enseñó a luchar siempre.

A mis hijos la razón principal de mi existir.

Rubén Mauricio Navarrete Arauz

A mis padres, mi esposa, mis hermanos y mis amigos.

Wendy Milagros Tercero Martínez

Lo dedico a mi madre Zonia, a mi abuela Adela, mi tía Celina, mis hermanas Karen y Adela, a mi esposo Rubén, por su amor, dedicación y apoyo en todos estos años, a todas aquellas personas que me abrieron las puertas en mi segunda patria, con los que he formado amistades fraternas, compartido conocimientos y gratos momentos, gracias a Dios por guiarme en cada paso.

Pablo Andrés Vélez Páez

A Dios, por darme vida y sabiduría para alcanzar mis ideales.

Edgar Fernando López Rondón

A mis estudiantes de todas las épocas de la Universidad Central de Venezuela.

PRÓLOGO

El rol que el sistema de control endócrino cumple conservando la vida del individuo y preservando la especie se torna incuestionable en el paciente en condiciones críticas. Las intrincadas vías metabólicas, la retroalimentación entre glándulas y tejidos diana, los receptores y segundos mensajeros, el ADN y su expresión vital, todos los elementos que las hormonas comandan para mantener la homeostasis, todo se altera. La fisiología hormonal cambia.

Se adapta. Muta, intentando favorecer de manera casi obstinada el último aliento, el persistir de los latidos, el continuum de impulsos eléctricos, la esencia de un organismo que existe, aun cuando las circunstancias más adversas sepultan las esperanzas. Los autores de este manuscrito han interpretado con lucidez, la literatura que devela estos cambios. Modificaciones que, orquestadas por la evolución, tienden a perpetuar la vida. No obstante, en el escenario de la Unidad de Cuidados Intensivos, la naturaleza muchas veces reclama el rescate farmacológico o mecánico. En esos instantes donde un error o malinterpretación pueden significar el fin de un ser viviente, el facultativo debe armonizar en segundos, decenas de intrincadas variables e intervenciones médicas.

El libro Tópicos Selectos en Medicina Intensiva, resume de forma eficaz las alteraciones fisiopatológicas del sistema de endócrino. Expone las evidencias científicas sobre el manejo de pacientes críticos con claridad, y no por ser sucinto, el texto deja de ser completo. La

información es suficiente y motivante. Impulsa la curiosidad y obliga a profundizar temas tan apasionantes como útiles en lecturas adicionales.

Disfruté la lectura globalmente. Sin embargo, el capítulo que se refiere a la afectación del eje hipotálamo – hipofisario – suprarrenal y tisular, postula con maestría la ruptura de un paradigma de la fisiología hormonal. No debe hacerse énfasis tan solo en la glándula y sus hormonas efectoras sino también en el comportamiento del tejido y las células diana ante la acción hormonal. Aquellos son capaces de regular su respuesta al comando endócrino. Es interesante y curiosa la forma en que dicha respuesta varía en las condiciones extremas del enfermo crítico.

La literatura científica generada desde nuestro país es aún escasa. Sin embargo, tareas tan bien logradas como el libro que tengo en mis manos, anticipan un mejor futuro para la medicina y la ciencia que empieza a proyectarse desde nuestra latitud al mundo. No desistir en intentos semejantes, y no dejar de mejorar; garantizarán la masa crítica necesaria para encumbrarnos y llegar más lejos. Enhorabuena a los autores.

Jorge Luis Salazar Vega. MD. MSc.

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología – Universidad de Buenos Aires.

Magíster en Bioquímica, Fisiopatología y Clínica Endocrinológica – Universidad Austral, Argentina.

Investigador y Profesor Universitario.

Líder del Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

Quito – Ecuador.

SECCIÓN I

**TÓPICOS
ENDOCRINOLÓGICOS**

**LA GLÁNDULA TIROIDES
EN EL PACIENTE
CRÍTICAMENTE ENFERMO**

**THE THYROID GLAND IN THE
CRITICALLY SICK PATIENT**

**A GLÁNDULA TIREOIDE NO
PACIENTE CRÍTICO DOENTE**

Capítulo 1

Jorge Luis Vélez. MD. MSc. PhD

Pablo Andrés Vélez. MD.

LA GLÁNDULA TIROIDES EN EL PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO

RESUMEN

Las hormonas tiroideas son las hormonas metabólicas por excelencia del cuerpo humano, su fisiología es bien conocida, al igual que sus efectos tisulares. Sin embargo en el enfermo grave su rol fisiopatológico es muy complejo y genera muchas discrepancias en su diagnóstico y abordaje terapéutico y más aún en determinar su rol en desenlaces como severidad y mortalidad. En éste capítulo escribiremos sobre su anatomía, fisiología, bioquímica y una revisión basada en la evidencia de su comportamiento en la patología crítica.

Palabras claves: Glándula tiroides, enfermedad crítica, tiroxina. (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Thyroid hormones are the metabolic hormones par excellence of the human body, their physiology is well known, as well as their tissue effects. However, in the seriously ill, their physiopathological role is very complex and generates many discrepancies in their diagnosis and therapeutic approach and even more in determining their role in outcomes such as severity and mortality. In this chapter we will write about its anatomy, physiology, biochemistry and an evidence-based review of its behavior in critical pathology.

Keywords: Thyroid gland, critical illness, thyroxine. (Source: MeSH-NIH).

RESUMO

Os hormônios tireoidianos são os hormônios metabólicos por excelência do corpo humano, sua fisiologia é bem conhecida, assim como seus efeitos teciduais. No entanto, nos gravemente doentes, o seu papel fisiopatológico é muito complexo e gera muitas discrepâncias no seu diagnóstico e abordagem terapêutica e ainda mais na determinação do seu papel nos resultados, como gravidade e mortalidade. Neste capítulo, vamos escrever sobre sua anatomia, fisiologia, bioquímica e uma revisão baseada em evidências de seu comportamento em patologia crítica.

Palavras chaves: Glândula tireóide, doença crítica, tiroxina. (Fonte: DeCS-BIREME).

INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas son las hormonas metabólicas por excelencia del organismo, su fisiología está bien estudiada, así como los efectos clínicos que producen su exceso (hipertiroidismo) y su disminución (hipotiroidismo). Sin embargo su comportamiento en los pacientes en estado crítico es aún en tiempos actuales no entendido por completo, dentro de un mismo paciente incluso, el eje tiroideo hipofisario se comporta diferente en la fase aguda y en la fase crónica de la enfermedad, seguramente procurando homeostasis y supervivencia del individuo. Así como es dificultosa su fisiopatología es aún un tema sin respuesta el tratamiento, no hay evidencia contundente que el reemplazo hormonal tiroideo genere mejores desenlaces clínicos.

En ésta revisión abordaremos de forma general la anatomía, fisiología tiroidea y concluiremos con la fisiopatología de éstas hormonas en la enfermedad crítica.

FISIOLOGÍA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

La tiroides es una glándula de localización cervical, localizada por debajo de la laringe y a ambos lados y delante de la tráquea; pesa entre 15 a 20 gramos en un adulto sano, por lo que es una de las glándulas de mayor tamaño del cuerpo, su función secretora fundamental consiste en la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3). La función endócrina de estas hormonas, es básicamente un incremento metabólico global, la ausencia de estas (hipotiroidismo) provoca un descenso en la tasa metabólica de hasta un 40 a 50%; mientras que su producción excesiva

(hipertiroidismo) puede incrementar la tasa metabólica entre el 60 y 100 % con respecto a lo normal.

La secreción tiroidea depende y está controlada por la tirotropina (TSH) sintetizada en la hipófisis anterior y regulada por la hormona hipotalámica TRH. Cuando el eje tiroideo hipotálamo-hipofisario se encuentra alterado, la consecuencia global es híper o hipotiroidismo; el cual será primario si la glándula tiroides es la afecta o secundario/terciario si la TSH hipofisaria o TRH hipotalámica son las alteradas respectivamente. En ocasiones especiales, la disfunción puede estar en dos o tres de los sitios mencionados.

ANATOMÍA FISIOLÓGICA DE LA GLÁNDULA TIROIDEA

La glándula tiroides en su estructura interna está constituida por unos folículos cerrados que miden entre 100 a 300 un de diámetro, que están repletos de una sustancia denominada coloide y que su revestimiento es un epitelio cúbico que secreta a la luz de los folículos. Básicamente el coloide está constituido por una glicoproteína grande denominada tiroglobulina, cuya molécula contiene las hormonas T3 y T4.

La secreción del epitelio folicular debe llegar al torrente sanguíneo, para ello la glándula tiroides cuenta con un flujo sanguíneo minuto equivalente a unas cinco veces su peso, este vasto flujo glandular es superior a muchos sitios orgánicos y solo superado a nivel hormonal por la glándula suprarrenal.

A más de las funciones mencionadas, la glándula tiroides contiene unas células denominas C, las cuales, producen calcitonina, hormonas que

junto con los paratohormona y la vitamina D, regulan la homeostasis del calcio.

IMPORTANCIA DEL YODURO EN LA GÉNESIS DE HORMONAS TIROIDEAS

La formación normal de T4 requiere del aminoácido tirosina y de yodo (ingerido oralmente como yoduro), se requiere 50 mg/año o 1 mg/semana para su efecto, este requerimiento se satisface al añadir una parte de yoduro sódico por cada mil partes de cloruro sódico en la sal de mesa común. En la era previa a la sal yodada, la ausencia de yoduro en la alimentación en sitios geográficos específicos, condicionaban formas de hipotiroidismo endémico, en el que incluso, los receptores para hormona tiroidea en el sistema nervioso central eran escasos o ausentes con las consecuencias clínicas evidentes.

Los yoduros ingeridos a nivel del tubo digestivo, se absorben hacia el torrente sanguíneo de forma similar a los cloruros. En condiciones normales, se transportan hacia la tiroides y esta glándula retira selectivamente aproximadamente una quinta parte de los mismos que serán empleados para la síntesis hormonal, el excedente se excretará rápidamente por vía renal.

CAPTACIÓN Y SECRECIÓN DE YODO

El yodo necesario para la yodación de la proteína precursora de tiroglobulina es traído por la sangre a la glándula tiroides, allí hay un cotransportador unidireccional sodio (Na) – yodo (I) (NIS) que se

localiza en la membrana plasmática basal de la célula folicular, el NIS mediante gradiente de sodio, introduce un Na y un I al citoplasma celular, aunque éste proceso es pasivo, depende de la ATPasa N-K para bombear Na fuera de la célula y mantener el gradiente iónico.

El NIS también transporta bromuro, tiocianato y perclorato a través de la membrana basal, por ende al administrar éstos compuestos saturan el NIS y pueden disminuir la captación de yodo, conocimiento relevante a ser utilizado en estados de hipertiroidismo.

Gracias al NIS la concentración de yodo intracelular tiroidea es muy superior a la sanguínea, y la extracción del mismo es extremadamente eficaz. Ya dentro de la célula el yodo se traslada a la membrana apical, donde una proteína transportadora, la pendrina lo ingresa al folículo, donde inicia el proceso de yodación de la tiroglobulina (Tg).

PEROXIDASA TIROIDEA

El siguiente paso es la organificación, es decir la unión de uno o más átomos de yodo a moléculas de tirosina en la tiroglobulina, ésta tiene 134 moléculas de tirosina, pero sólo un pequeño porcentaje de ellas se organifican, una Tg típica tiene de 20 a 30 átomos de yodo en su composición.

En la membrana apical se encuentra una enzima cardinal en la yodación de la Tg, la peroxidasa tiroidea (TPO), ésta capta el yodo y una molécula de tirosina, los junta mediante una reacción que involucra peróxido de hidrógeno generado en las mitocondrias de las células foliculares y el

resultado es la oxidación del yodo y secuencialmente la formación de monoyodotirosina (MIT), y mediante este mismo proceso, pero con dos átomos de yodo, la diyodotirosina (DIT).

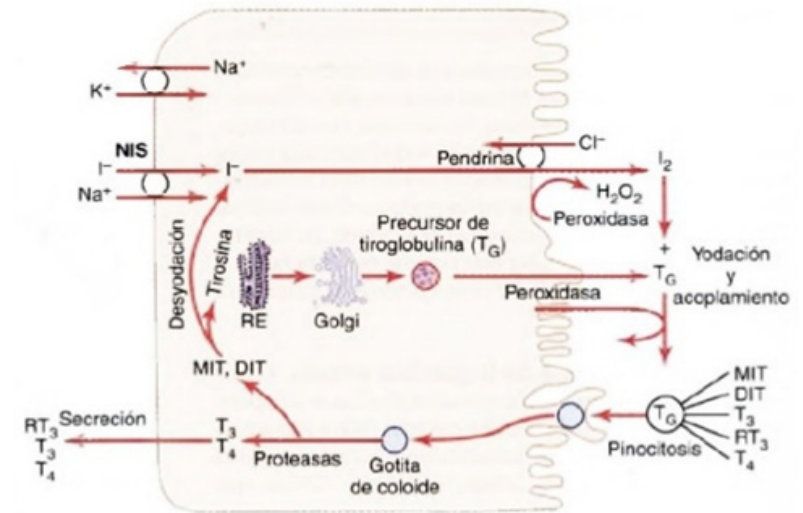
Realizado éste proceso el camino es el siguiente, las tirosina yodadas, mediante la misma TPO, se acoplan unas estructuras llamadas yodotironinas (20-25%) sin función hormonal, o bien, dos moléculas de DIT se unen y forman la tirosina o T4, y en mucho menor cuantía se unen una MIT con DIT y forman T3. Entonces endócrinamente hablando la producción tiroidea es casi exclusiva de T4 (93%) y un porcentaje ínfimo de T3 (7%).

SECRECIÓN DE HORMONAS TIROIDEAS: FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS FOLICULARES

Ante un estímulo orgánico, la tiroides empieza su secreción hormonal, ésta se da por pinocitosis activa, la membrana apical de las células foliculares genera pseudópodos que engloban porciones pequeñas de coloide, la internalizan en el citosol, allí éstas vesículas endocíticas se fusionan con lisosomas los que lisan el coloide y liberan T4, T3, MIT, DIT al citosol.

La T3 y T4 son liberadas a la circulación sistémica para cumplir con su función endócrina, mientras que mediante una deyodasa cistosólica la MIT y la DIT que se mantuvieron en las células, son separadas el yodo de su composición, el mismo que será reutilizado.

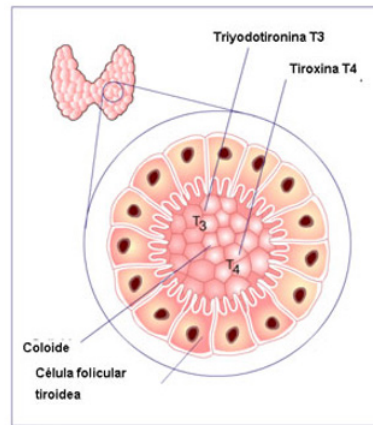
Figura 1. Síntesis y secreción de las hormonas tiroideas.



En la sangre, el 70 a 80% de T3 y T4 se unirán a la globulina fijadora de tiroxina (TBG), una globulina de 54 KDa que se sintetiza y secreta en el hígado; el 20 a 30% restantes se unen a la albúmina o a la transtiretina y apenas el 1% o menos de T3 y T4 se encuentra en forma libre, ésta es la forma hormonal que genera el efecto endócrino tiroideo en las células diana.

La T3 y T4 unida a proteínas se constituyen en reservorio y restituyen la pequeña cantidad de hormona libre que se depura. Al estar unidas a proteínas no son filtradas y eliminadas en el riñón y su semivida es amplia (7 días para T4 y 1 día para T3).

Figura 2. Esquema de una célula folicular tiroidea.



En su interior el colóide con las hormonas T3 y T4.

CONVERSIÓN TISULAR PERIFÉRICA DE TIROXINA A TRIYODOTIRONINA

Aunque la producción de la tiroides es fundamentalmente T4, la hormona tiroidea metabólicamente activa es la T3. Aproximadamente el 40% de la T4 secretada termina convirtiéndose en T3, esto se produce por el retiro de un átomo de I en la posición 5' de la estructura anular externa de la tiroxina, proceso mediado por una desyodasa de tipo I, localizada en el hígado, riñones y tiroides. La T3 es la hormona que se acopla a los receptores de hormonas tiroides en las células diana y cómo se dijo es su forma activa.

La desyodasa tipo II se encuentra en músculo esquelético, placenta, sistema nervioso central, hipófisis, su función es mantener un pool adecuado de T3 intracelular, o también enviarla a la circulación para

ser utilizada. La desyodasa tipo 3 que actúa a nivel del anillo interno de la tiroxina, se cree que interviene en los procesos de degradación hormonal. Todas las desyodasas tienen en su composición un aminoácido raro, la selenocisteína, que es ideal para reacciones de óxido-reducción.

INACTIVACIÓN DE LA TIROXINA Y TRIYODOTIRONINA

Cuando la desyodación se da por la desyodasa tipo 3 y no por la tipo 1, la T4 (40%) se inactiva, y produce una forma no activa de la T3, llamada T3 inversa con poca o ninguna actividad endócrina. Ésta es la vía principal de inactivación metabólica y eliminación de las hormonas tiroideas.

GLUCURONIZACIÓN, DESCARBOXILACIÓN Y DESAMINACIÓN DE LA TIROXINA

La T4 fundamentalmente, y en menor grado la T3 se catabolizan conjugándose con ácido glucorónico en el hígado, y de ésta forma se secretan por la bilis y se eliminan por las heces. Otros tejidos pueden catabolizar las hormonas tiroides por procesos diferentes como la descarboxilación y desaminación.

PAPEL DE LA HIPÓFISIS ANTERIOR EN LA SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.

Cuando decrece la concentración de hormonas tiroideas (T3-T4) en sangre, se estimula la secreción de la hormona estimulante del tiroides (TSH) en la hipófisis anterior, ésta hormona tiene receptores

en las células foliculares tiroideas, su receptor es una glicoproteína de siete dominios transmembrana (receptores acoplados a proteínas G estimuladores), que mayormente por la vía de la adenilatociclasa (AMP cíclico) y en menor grado por la vía de la fosfolipasa C (trifosfato de inositol y diacilglicerol) generan incremento en la producción de hormonas tiroideas (feedback positivo).

En ausencia de TSH, por ejemplo en pacientes hipofisectomizados se ha visto atrofia de la glándula tiroidea, lo que habla sobre el efecto fundamental sobre el tamaño y función de la glándula por ésta hormona.

ENFERMEDAD NO TIROIDEA EN EL PACIENTE CRÍTICO

Dentro de la unidad de cuidados intensivos (UCI), la presencia de alteraciones de los niveles de hormonas tiroideas es una circunstancia muy común, siendo el motivo de consulta para el endocrinólogo más prevalente en el paciente crítico, representando entre el 44%¹ al 70%² de acuerdo a diferentes estudios. Se manifiesta principalmente con concentraciones bajas de triyodotironina (T3), concentraciones plasmáticas bajas o normales de tiroxina (T4) o triyodotironina reversa plasmática (T3) elevada en presencia de tiotropina normal (TSH).

De forma conjunta se adiciona a los mecanismos de base, alteraciones en la regulación central de la tiroidea así como también alteraciones en los componentes periféricos del eje tiroideo, siendo la gravedad de la enfermedad una variable importante y que se deriva de la concentración alterada de las proteínas de unión a la hormona tiroidea y su afinidad³.

Con este preámbulo, es menester realizar una revisión concisa sobre este acápite, con el fin de definir si se trata de una entidad real que merece un tratamiento oportuno, o a su vez, si se trata de un proceso adaptativo en el paciente crítico y que no requiere intervención alguna.

FISIOPATOLOGÍA

FASE AGUDA:

En referencia al periodo agudo de la enfermedad crítica, conforme a las diferentes causantes del estrés metabólico, se produce un decremento súbito de la cantidad circulante de T3 y por ende un aumento marcado de la rT3, este último como pieza clave de la fisiopatología de esta entidad, en parte este mecanismo se produce por una actividad de unión reducida por niveles bajos de la proteína de unión a la hormona tiroidea y de la albúmina, de esta manera la hormona se libera de estos complejos proteicos y procede a su eliminación³.

En el paciente crítico, por motivos distintos a los posquirúrgicos, los niveles plasmáticos de T4 al momento del ingreso, se sitúan dentro de la normalidad y en ocasiones hasta en cifras bajas, mientras que los niveles de TSH están dentro de la normalidad e infrecuentemente pueden elevarse en forma transitoria, sin embargo, durante el proceso agudo de la enfermedad, se altera el aumento nocturno normal de la hormona TSH y se sabe que durante las primeras 24 horas después de da inicio al proceso agudo de la enfermedad, la disminución de las cifras de T3 circulante son un parámetro que se correlaciona firmemente con la mortalidad⁴⁻⁵. Se conoce que reacciones como la liberación

de mediadores inflamatorios como citocinas tipo interleucina¹, interleucina⁶ y factor de necrosis tumoral alfa, además, metabolitos y alteraciones derivadas de la hipoxia, son mediadores que intervienen en la caída aguda de las concentraciones plasmáticas de T3³.

IMPACTO DE LA NUTRICIÓN EN LA FASE AGUDA DE LA ENFERMEDAD NO TIROIDEA

Es común que la mayoría de los pacientes críticos ingresados en la UCI no reciben nutrición temprana, siendo motivo en parte del descenso agudo en los niveles circulantes de hormonas tiroideas. En tal razón, una disminución en la disponibilidad de hormona tiroidea, en parte, podría reflejar un intento de adaptación para reducir el gasto energético corporal. Un ensayo clínico controlado aleatorizado (EPaNIC)⁶, que estudió nutrición parenteral temprana versus tardía en adultos críticamente enfermos, concluyó que el no alimentar a los pacientes en forma temprana redujo la incidencia de infecciones nosocomiales, redujo la aparición de anomalías de la función hepática, previno un aumento de la debilidad muscular y aceleró la recuperación. La alimentación temprana impidió una gran parte de la caída temprana en plasma TSH, T4 y T3, así como impidió el aumento en T3. En este estudio, se comparó el ayuno total con la alimentación completa.

En el estudio clínico, la no alimentación temprana fue superior a la alimentación temprana y sugirió que la enfermedad no tiroidea (ENT) inducida por el ayuno agudo durante una enfermedad crítica podría, de hecho, mediar algunos de los beneficios del resultado obtenidos con la

no alimentación temprana. Además, los datos muestran que al menos parte de la caída inmediata de las concentraciones de T3 durante la enfermedad crítica aguda está relacionada con el ayuno concomitante en lugar de la enfermedad en sí misma, convirtiéndose en una respuesta probablemente adaptativa.

De acuerdo a lo señalado, podríamos concluir que los posibles beneficios de una ENT aguda incluyen la reducción esperada en el gasto de energía con niveles bajos de T3, pero también un efecto directo del aumento de la actividad de D3 localmente en los granulocitos, lo que podría optimizar la capacidad de destrucción bacteriana.³

FASE CRÓNICA:

Dentro de la enfermedad crítica de característica prolongada, los valores de T3 circulantes disminuyen aún más y la T4 empieza a declinar, la magnitud de este descenso, representa a ciencia cierta la gravedad de la enfermedad asociándose al pronóstico y por ende de manera directa a la mortalidad.

Llama la atención que a pesar del descenso de estas dos hormonas conforme a la gravedad, los valores de TSH no incrementan, más bien se mantienen dentro de parámetros normales o disminuidos y con una característica importante que es la pérdida de la pulsatilidad nocturna propia de dicha hormona.

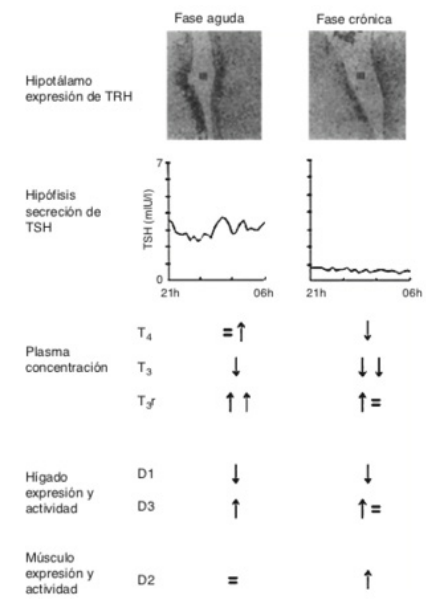
Este comportamiento hormonal explica que durante la fase crónica de la enfermedad crítica, se produce una disfunción neuroendocrina

adicional, protagonizada por el hipotálamo al suprimir la producción de la hormona liberadora de tirotropina (TRH), lo que resulta en menor estimulación de tirotropos y por ende se afecta la liberación de hormona tiroidea.⁷

Durante esta fase de la enfermedad crítica, y en presencia de una nutrición adecuada, se producen varias respuestas tisulares compensatorias a la baja disponibilidad de hormonas tiroideas, estas son: los transportadores monocarboxilados presentan aumento de su expresión, la regulación positiva de la actividad de la deiodinasa tipo II y aumento de la sensibilidad a nivel del receptor⁸.

Todo este mecanismo plantea la interrogante de que si las respuestas hormonales que ocurren en la fase crónica de la ENT, realmente consisten en una respuesta adaptativa, o si los niveles circulantes bajos de T3 son protectores en la fase prolongada de la enfermedad grave, o más bien contribuyen a los problemas clínicos, siendo un tema controversial hasta la fecha.³.

Figura 3. Eje tiroideo



Cambios en el eje tiroideo central y periférico en la fase aguda vs la fase Crónica de La enfermedad crítica. Adaptado de Van den Berghe³

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS Y QUE INTERFIEREN EN LA CUANTÍA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Para el manejo del paciente crítico ingresado en la unidad de cuidados intensivos y de acuerdo a la patología a tratarse, se utiliza para el manejo, una amplia variedad de fármacos con mecanismo de acción diferente y que seguramente producen interacción farmacológica variada. Algunos de ellos pueden interferir con la fisiología de las hormonas tiroideas a diferentes niveles como en la unión,

metabolismo, transporte, producción y secreción, así también en la regulación y secreción de TSH por la hipófisis. De esta manera la acción farmacológica puede confundir la interpretación de los valores de la función tiroidea.

Tabla 1. Medicamentos que se utilizan frecuentemente en la UCI y que interfieren con la economía de la HT.

FÁRMACO	MECANISMO DE INTERFERENCIA
Glucocorticoides	Supresión de TSH, inhibición de la conversión periférica
Contraste yodado, yodo en vendaje para heridas.	Inhibición en la síntesis y en la secreción hormonal en la glándula tiroidea
Propanolol	Inhibición de la conversión periférica
Amiodarona	Inhibición de la conversión periférica Alteración de la secreción de T4 por la glándula tiroidea Citotoxicidad tiroidea.
Barbitúricos	Incremento de la depuración de T4
Dopamina	Supresión de TSH
Opiáceos	Supresión de TSH
Benzodiacepinas	Inhibición de la conversión periférica
Sulfonamidas	Inhibición de la síntesis hormonal
Somatostatina	Supresión de TSH
Furosemda	Interacción con proteínas de unión séricas

Adaptado de Mebis y van den Berghe3

TRATAMIENTO

Por lo expuesto anteriormente, queda claro que durante la fase aguda de la enfermedad, los cambios ocurridos pueden ser beneficiosos, ya que tienen una selección natural y están sujetos a la evolución, por lo tanto, en esta fase no estaría justificado un tratamiento, sin embargo, cuando mencionamos a la enfermedad crítica prolongada, debemos de tener presente que los cambios que se producen dentro del arsenal hormonal, no necesariamente pueden ser ventajosos. De tal forma, el

tratamiento en estos casos, tiene como objetivo fundamental no curar la ENT, más bien, contribuir de manera particular a la recuperación del enfermo crítico en quien se asume que se encuentra realmente hipotiroideo y que se beneficiaría del tratamiento para revertir ciertos eventos anómalos que acompañan al hipotiroidismo y que no tienen otra explicación evidente.

Con este preámbulo, surge la pregunta de si tratar o no la ENT para normalizar las hormonas tiroideas en el paciente crítico con prolongación de su enfermedad, y la forma adecuada de cómo debe realizarse este tratamiento.

Existe evidencia escasa que muestre la ventaja del reemplazo hormonal y el reemplazo de cual hormona sería el indicado. La mayor parte de estudios han mostrado una tolerancia adecuada a la administración hormonal, específicamente T3 o T4, sin embargo por el incremento de enzimas como la desyodasa³ (D3) y reducción de desyodasa¹ (D1) en estos pacientes, esta hipótesis terapéutica sería nula, ya que habría una conversión casi total de T4 a rT3 (en lugar de T3) o simplemente a degradación de T3.¹⁰ A su vez la infusión prolongada de T3 no es un tratamiento eficaz ya que se afecta la producción endógena de T4 por retroalimentación negativa.¹¹

En busca de alternativas terapéuticas, otros estudios ha planteado que el grupo de pacientes que más se podría beneficiar de la administración de hormona tiroidea, son aquellos que poseen valores de T4 menores a 4 mg/dl, ya que no se ha demostrado contraindicación evidente, con

excepciones basadas en compromiso cardíaco y arritmias pero sin peso estadístico significativo como para afirmarlo.¹²

El reemplazo hormonal directo como tratamiento en cualquier paciente con ENT, pese a estudios prometedores en el tema, continua sin una evidencia clara y concisa para dicho manejo.

Una hipótesis terapéutica diferente al uso directo de hormona tiroidea, es el uso de péptidos liberadores hipotalámicos como la hormona liberadora de tirotropina TRH, ya que su administración tiene como función principal, el reactivar al eje tiroideo con la producción a corto plazo de TSH y por ende de hormonas tiroideas.¹³⁻¹⁴ Además se ha visto que cuando la TRH es confundida con secretagogos de la hormona de crecimiento (GH), se evitaría un aumento de rT3 en la circulación,¹² de esta forma se mantiene la retroalimentación negativa con la hipófisis y se evita la sobreestimulación tiroidea.

La administración conjunta del péptido liberador de hormona del crecimiento-2 (GHRP)-2, TRH y hormona liberadora de gonadotropina, reactivó los ejes GH, TSH y hormona luteinizante en hombres con enfermedad crítica prolongada con resultados adecuados con esta triple terapia, lo hace en menor medida con la doble terapia a base de (GHRP)-2 y TRH y mucho menos con la administración única de (GHRP)-2. Por último, el tratamiento con TSH recombinante humana (TSH rh), basado en la producción de un estímulo fisiológico similar a la TRH, para la liberación de HT. Un estudio piloto demostró

que una dosis baja de 30 mg al día de TSH rh en pacientes con hipotiroidismo central fue suficiente para aumentar la concentración de TSH plasmática al rango normal.

CONCLUSIONES

- En la fase aguda de la ENT, una disminución en la disponibilidad de hormona tiroidea, en parte, podría reflejar un intento de adaptación para reducir el gasto de energía, por lo tanto, no se beneficia de tratamiento alguno.
- Durante la fase prolongada de la ENT, surge la interrogante de si las respuestas hormonales que ocurren en la fase crónica de la ENT, realmente consisten en una respuesta adaptativa, o si los niveles circulantes bajos de T3 son protectores o más bien contribuyen a los problemas clínicos.
- Dentro del abordaje holístico del paciente crítico, se emplea para su tratamiento una farmacología diversa, sin embargo, algunos de ellos pueden interferir con la fisiología de las hormonas tiroideas a diferentes niveles.
- No existe evidencia fuerte que ampare administrar tratamiento hormonal en la ENT del paciente crítico, sin embargo, existen estudios prometedores que ponen en relieve la importancia de corregir las múltiples deficiencias hormonales en pacientes con enfermedad crítica prolongada y no el reemplazo hormonal tiroideo directo para normalizar las cifras de hormonas tiroideas y a su vez contrarrestar el estado hipercatabólico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Plikat K, Langgartner J, Buettner R, Bollheimer LC, Woenckhaus U, Scholmerich J, et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism*. 2007;56:239–44.
2. Bello G, Ceaichisciuc I, Silva S, Antonelli M. The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76:919–28.
3. Greet Van den Berghe. Non-Thyroidal Illness in the ICU: A Syndrome with Different Faces. *THYROID* Volume 24, Number 10, 2014.
4. Beckett GJ. Thyroid function and thyroid function tests in non thyroidal illness. *CPD Bulletin: Clin Biochem*. 2006;7:107.
5. Girvent M, Maestro S, Hernández R, Carajol I, Monné J, Sancho JJ, et al. Euthyroid sick syndrome, associated endocrine abnormalities, and outcome in elderly patients undergoing emergency operation. *Surgery*. 1998;123:560–7.
6. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, Van Cromphaut S, Ingels C, Meersseman P, Muller J, Vlasselaers D, Debaveye Y, Desmet L, Dubois J, Van Assche A, Vanderheyden S, Wilmer A, Van den Berghe G. *N Engl J Med* 2011; 365: 506-517.
7. Mebis L, van den Berghe G. The hypothalamus-pituitary

- thyroid axis in critical illness. *Neth J Med*. 2009;67:332–40.
8. Mebis L, van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:745–57.
 9. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36:657–72.
 10. De Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin*. 2006;22:57–86.
 11. Mebis L, van den Berghe G. The hypothalamus-pituitary thyroid axis in critical illness. *Neth J Med*. 2009;67:332–40.
 12. Hamilton MA, Stevenson LW. Thyroid hormone abnormalities in heart failure: Possibilities for therapy. *Thyroid*. 1996;6:527–9.
 13. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Mohan S, Baxter RC, Veldhuis JD, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1311–23.
 14. Van den Berghe G, Weekers F, Baxter RC, Wouters P, Iranmanesh A, Bouillon R, et al. Five-day pulsatile gonadotropin-releasing hormone administration unveils combined hypothalamic-pituitary-gonadal defects underlying

profound hypoandrogenism in men with prolonged critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3217–26.

15. De Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin.* 2006;22:57–86.

HORMONAS SEXUALES EN LA ENFERMEDAD CRÍTICA

THE THYROID GLAND IN THE
CRITICALLY SICK PATIENT

A GLÂNDULA TIREOIDE NO
PACIENTE CRÍTICO DOENTE

Capítulo 2

Wendy Tercero Martínez. MD.

Rubén Navarrete MD.

Jorge Luis Vélez. MD. MSc. PhD.

HORMONAS SEXUALES EN LA ENFERMEDAD CRÍTICA

RESUMEN

Las alteraciones hormonales en el paciente crítico es un tópico clave; está bien entendido el comportamiento de las hormonas tiroideas, suprarrenales, la insulinoresistencia mediada por exceso de hormonas contrarreguladoras de la insulina que se producen en esta población de enfermos.

Sin embargo, las alteraciones de las hormonas sexuales en la enfermedad crítica es un campo aún con vacíos; la amenorrea de la mujer ingresada en terapia intensiva es sólo la expresión clínica más visible de un conglomerado de situaciones dadas por alteración de este eje (hipotálamo -hipofisario -gonadal).

En este capítulo trataremos de dar un enfoque fisiológico-clínico y posteriormente describir las alteraciones de las hormonas sexuales en el paciente críticamente enfermo.

Palabras claves: Hormonas esteroides gonadales, enfermedad crítica, paciente crítico prolongado, endocrinología (Fuente: DeCS-BIREME)

ABSTRACT

The hormonal alterations in the critical patient is a key topic; It is well understood the behavior of thyroid hormones, adrenal hormones, insulin resistance mediated by excess insulin counterregulatory

hormones that occur in this population of patients.

However, the alterations of the sex hormones in critical illness is a field still with gaps; the amenorrhea of women admitted to intensive care is only the most visible clinical expression of a conglomerate of situations due to alteration of this axis (hypothalamus-pituitary-gonadal).

In this chapter we will try to give a physiological-clinical approach and then describe the alterations of the sex hormones in the critically ill patient.

Keywords: Gonadal Steroid Hormones, Critical Illness, Endocrinology. (Source: MeSH-NIHS).

RESUMO

As alterações hormonais no paciente crítico são um tópico chave; É bem compreendido o comportamento dos hormônios tireoidianos, hormônios supra-renais, resistência à insulina mediada pelo excesso de hormônios contra-reguladores da insulina que ocorrem nessa população de pacientes.

No entanto, as alterações dos hormônios sexuais na doença crítica é um campo ainda com lacunas; a amenorréia de mulheres internadas em terapia intensiva é apenas a expressão clínica mais visível de um conglomerado de situações devido à alteração desse eixo (hipotálamo-hipófise-gonadal).

Neste capítulo, tentaremos dar uma abordagem fisiológico-clínica e, em seguida, descrever as alterações dos hormônios sexuais no paciente

gravemente doente.

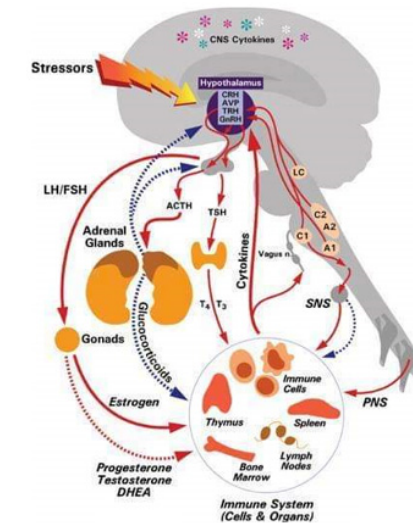
Palavras-chave: Hormônios esteróides gonadais, doença crítica, paciente crítico prolongado, endocrinologia (Fonte: DeCS-BIREME)

INTRODUCCIÓN

Hablando de hormonas en el ser humano, tal vez nada sea más interesante que el conocimiento de que es lo que nos define biológicamente como hombres y mujeres.

Sabemos que la testosterona tiene efecto en la diferenciación prenatal del ser humano y el desarrollo puberal de los órganos sexuales y caracteres secundarios; pero también sobre el sistema esquelético, el engrosamiento de la piel y la distribución del pelo; a nivel hepático estimula la síntesis de factores de coagulación y enzimas. Bajo su influencia, la concentración de lipoproteínas de densidad elevada (HDL) de la sangre disminuye, mientras que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) aumentan; además, humoralmente, el hematocrito y la concentración de hemoglobina incrementan por la acción de testosterona estimulando la producción de eritropoyetina y síntesis proteica en varios tejidos, es decir, es una hormona anabólica.⁽¹⁾

Figura 1. Eje Neuroendocrino



Neurológicamente las hormonas sexuales pueden modificar el funcionamiento cerebral y por tanto definir conductas propias de machos y hembras de varias especies; en lo que respecta al ser humano sabemos que el esbozo cerebral del feto es “unisex” hasta las 8 semanas de gestación, cuando en los futuros varones aparecen los testículos que empiezan a bombear entre 2-10 mg de testosterona al día, los cuales tienen influencia aparentemente inhibitoria en los centros de comunicación del cerebro y por otra parte facilitan la multiplicación neuronal en centros sexuales y núcleos amigdalinos, como mínimo al doble.⁽²⁾ Se ha postulado inclusive que en los fetos femeninos por su baja concentración de testosterona desarrollaran más conexiones neuronales en los centros de comunicación y en las áreas que procesan la emoción.⁽²⁾

Tenemos un enfoque adecuado entonces de la fisiología de las hormonas sexuales, sin embargo el comportamiento fisiopatológico en la enfermedad crítica es aún un campo lleno de incertidumbre y que intentaremos abordarlo en éste capítulo.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN ENDÓCRINA SEXUAL COMO UNA ADAPTACIÓN FÍSICA A LA ENFERMEDAD CRÍTICA

Dentro de los múltiples cambios que representa la adaptación física al estrés que significa enfermedad crítica; destaca la activación del eje hipotalámico - pituitario - adrenal, la disminución de la síntesis de andrógenos, la disminución de los niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA) y una elevación de prolactina, además del incremento exponencial y posterior disminución de los niveles séricos de la “hormona del estrés”, el cortisol. Lo que condiciona el estado de hipercatabolismo del enfermo crítico, disminución de la masa magra, a pesar del soporte nutricional, desencadenando debilidad muscular que prolonga los periodos de convalecencia.

Este catabolismo aumentado del paciente crítico prolongado figura 2, es secundario a un doble mecanismo: por un lado el hipercortisolismo, además de la pérdida de las propiedades anabólicas de la testosterona secundaria al hipogonadismo adquirido ⁽⁴⁻⁵⁻⁶⁾.

Los estímulos lesivos identificados como tales por el cerebro inducen a los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo para segregar

hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual a su vez induce a la adenohipofisis a segregar corticotropina (ACTH) a la sangre, esta tiene un efecto rápido sobre las zonas profundas de la corteza suprarrenal; sobretodo, en la fascicular y reticular para aumentar no solamente los niveles de cortisol sino también de las pro hormonas sexuales androstediona (DHEA) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), las cuales son precursores de andrógenos y estrógenos.

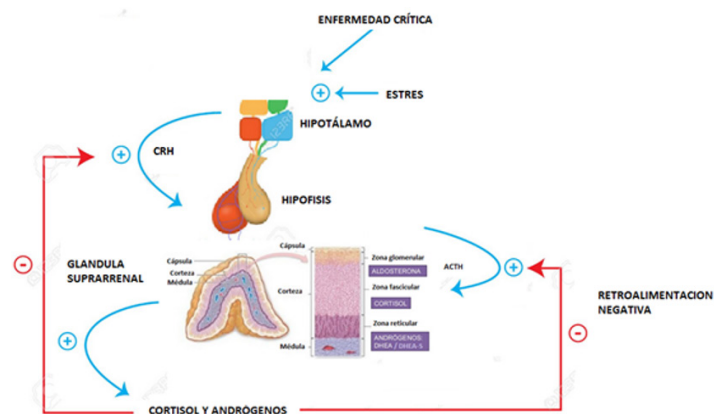
Sabemos que el cerebro, hígado, páncreas, tejido adiposo, la piel y células inmunitarias también expresan enzimas esteroideogénicas lo cual es de especial utilidad en las mujeres posmenopáusicas; a pesar de que la mayoría de esteroides gonadales son sintetizados en los ovarios y testículos. ⁽⁴⁾

Esto es lo que se conoce en parte como el eje hipotálamo- hipofisario –gonadal, la hipersecreción continua de ACTH por el estímulo lesivo mantenido propio del paciente crítico prolongado, producirá una retroalimentación negativa al hipotálamo con la consiguiente disminución de la CRH, lo que induce el conocido estado de supresión adrenal del paciente crítico, además del hipogonadismo secundario (HS) por la supresión de la prohormonas suprarrenales descritas. Este estado de estrés crónico se evidencia en gran medida en el paciente crítico, pero también puede manifestarse en síndromes ansiosos reconocidos, alteraciones del ritmo circadiano y burn out. ⁽⁷⁾

Una vez descrito el porqué de la disminución de las prohormonas sexuales; debemos mencionar la disminución de hormona luteinizante

(LH) y hormona folículo estimulante (FSH), secretadas por las células basófilas de la adenohipófisis; con las cuales explicaremos sobre todo la disfunción sexual en la paciente femenina.

Figura 2. CRH: Hormona liberadora de corticotropina, ACTH



Fuente: Abbas Joshua, ilustración de vector, identificador de la imagen: 42039859. Modificado por el autor

EFFECTOS DE LA DISFUNCIÓN ENDÓCRINA SEXUAL EN EL PACIENTE MASCULINO

Además de la disminución de las prohormonas corticoadrenales, por los mecanismos de retroalimentación negativa antes descritos; se ha evidenciado un efecto deletéreo de las citocinas (abundantes en los pacientes críticos), sobre la función de las células de Leydig y el incremento de la aromatización periférica de los andrógenos que sumada condicionan la hipotestosteronemia del paciente crítico.⁽⁴⁾

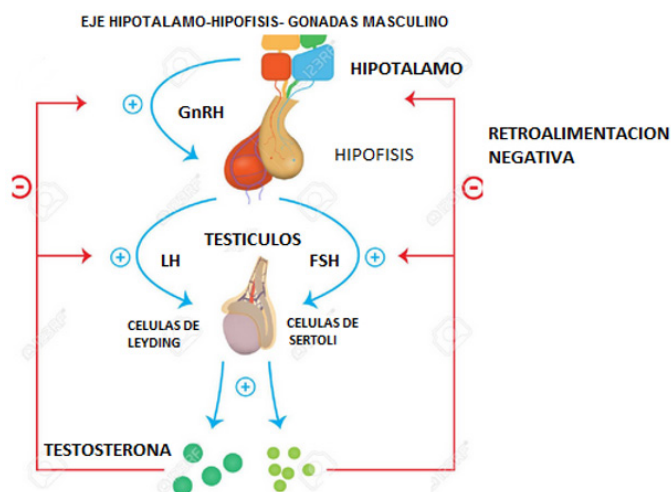
Las espermatogonias de tipo B que penetran en las células de sertoli

de los túbulos seminíferos al no tener influencia de andrógenos y FSH no logran la segunda división meiótica por lo cual no se producirán espermátidas; es decir el hipogonadismo secundario generado por la inhibición del eje hipotalámico- hipofisario- gonadal dará paso a una interrupción de la espermatogénesis y por tanto a un estado de oligospermia asociado al paciente críticamente enfermo; sin mencionar los cambios conductuales con respecto al apetito sexual dados por la privación de testosterona y el estado depresivo inducido por sedación y analgesia; estas podrían ser parte de las causas de disfunción sexual que podría experimentar el paciente post UCI; ya que Existe una sólida base experimental que demuestra que la testosterona juega un papel fundamental en la fisiología de la erección, tanto a nivel central como periférico. No obstante, las evidencias obtenidas en humanos no son tan firmes. La determinación de testosterona sérica en los pacientes con disfunción eréctil es recomendable⁽⁸⁾.

Los niveles de DHEA se reducen de manera significativa en la enfermedad grave prolongada. Encontramos diferencias significativas entre los sobrevivientes a sepsis comparados con los no sobrevivientes en quienes los niveles de DHEA fueron bajos durante todo el periodo de la enfermedad; in vitro el efecto inmunomodulador de las DHEA ha indicado que activa el sistema macrófago monocitario antagoniza el efecto inmunosupresor que tienen los corticoides sobre los linfocitos y probablemente tenga un efecto directo inmunomodulador sobre las células T. En seres humanos se ha descrito que la DHEA estimula

los linfocitos T CD4 incrementando las células Th1 activadora de macrófagos al mismo tiempo que disminuyen las células Th2 ⁽⁴⁻⁹⁾.

Figura 3. GNRH: Hormona liberadora de gonadotropina. **LH:** Hormona luteoestimulante, **FSH:** Hormona folículo-estimulante



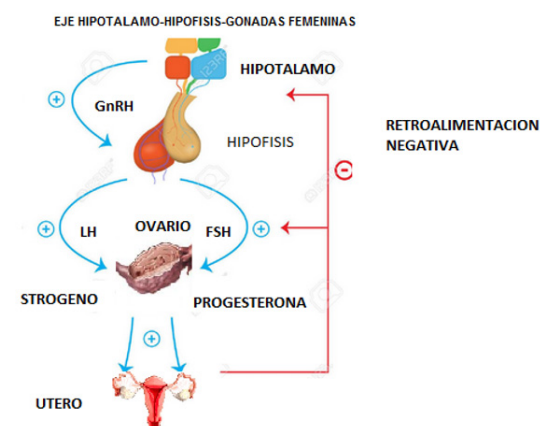
Fuente: Abbas Joshua, ilustración de vector, identificador de la imagen: 42039859. Modificado por el autor

EFFECTOS DE LA DISFUNCIÓN ENDÓCRINA SEXUAL EN EL PACIENTE FEMENINO

En la mujer la inhibición del eje hipotalámico – hipofisario – gonadal induce a una pobre secreción FSH, mientras que el incremento del cortisol plasmático, también inhibe la producción hipofisaria de LH; por lo que los 12 a 14 folículos ováricos primarios, no recibirían esta influencia, siendo que , no solo la ovulación estuviese inhibida si no que con ella, estos folículos no pudiesen secretar LH propia, al no

generarse el cuerpo lúteo, así tampoco estrógenos ni progesterona para el desarrollo del epitelio de las trompas de Falopio para la nutrición del ovulo; ni la proliferación endometrial para su anidación; esto último es lo que condicionaría la amenorrea de la paciente críticamente enferma.

Figura 4. GNRH: Hormona liberadora de gonadotropina, **LH:** Hormona luteoestimulante, **FSH:** Hormona folículo-estimulante



Fuente: Abbas Joshua, ilustración de vector, identificador de la imagen: 42039859. Modificado por el autor

DISFUNCIÓN ENDÓCRINA SEXUAL Y OTRAS SITUACIONES CLÍNICAS

Estudios de sepsis, trauma y hemorragia, en modelos animales, han sugerido un efecto protector de los estrógenos, así como, un papel deletéreo de la testosterona.

Así mismo en ancianos con infección grave, se demostró mortalidad relacionada a: los niveles elevados de testosterona en mujeres,

progesterona en hombres y 17- B estradiol en ambos sexos⁽¹⁰⁾.

También en sepsis nos indican diferencias entre mujeres pre menopáusicas y post menopáusicas; estas últimas se equiparan a hombres de cualquier edad.

Se ha hecho mención, en la fisiología y la medicina interna clásica, del papel protector de las hormonas sexuales femeninas; sobre todo en la cardiopatía isquémica; excluyendo las variables sociales y culturales, encuentran que las mujeres tienen mejores desenlaces en distintos modelos de enfermedad⁽¹⁰⁾. Sin embargo al parecer, la mayoría de los estudios clínicos carecen de un control adecuado de las variables, lo que puede sesgar el resultado. Por el momento el papel definitivo del sexo como factor protector o de daño no se define⁽⁴⁾.

Las estrategias de intervención endocrina temprana dirigidas a corregir el desequilibrio hormonal han demostrado ser ineficaces o incluso dañinas debido a la falta de una comprensión fisiopatológica completa de estos cambios neuroendocrinos⁽⁵⁾.

DISFUNCIÓN ENDÓCRINA SEXUAL Y PROLACTINA

Otra hormona que merece especial atención es la prolactina; complejo glicoproteico, producido por las células lactotropas de la adenohipófisis.

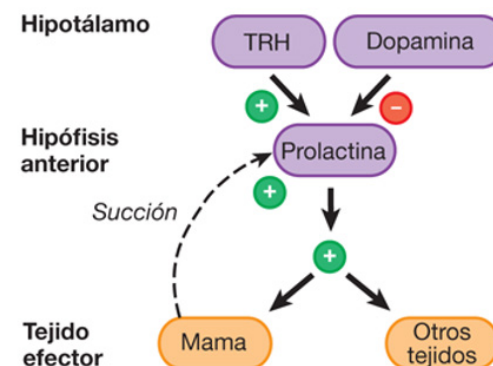
La hiperprolactinemia puede aparecer en estados fisiológicos como en el coito y estimulación del pezón, además por el efecto de medicamentos (inhibidores del tono dopaminérgico)⁽¹¹⁾

Cuando aumenta los niveles prolactina en sangre se inhibe el eje

hipotalámico – hipofisario-gonadal ya explicado, como consecuencia anovulación, disminución de estrógenos y trastornos menstruales.

En los varones, la hiperprolactinemia se manifiesta con disminución de la libido o deseo sexual, disfunción eréctil o impotencia, infertilidad, disminución de la masa muscular, osteoporosis, dolores de cabeza y posibles anomalías visuales⁽¹²⁾

Figura 5. Eje Hipotálamo- Hipófisis- Mama



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: Goodman & Gilman. Manual de Farmacología y Terapéutica, 2e: www.accessmedicina.com Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados

DISFUNCIÓN ENDÓCRINA SEXUAL INDUCIDA POR FÁRMACOS

Aparte de la retroalimentación negativa hormonal en estados fisiológicos alterados hay que considerar la polifarmacia que requiere el paciente críticamente enfermo la cual se ha demostrado modula la disponibilidad y captación de hormonas por las células diana. Los fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos; (fenotiazinas,

butiferas, benzamidas como la metoclopramida) como los que depletan la dopamina en el sistema nervioso central (reserpina y alfametildopa); además de Antihistamínicos H₂, antidepresivos tricíclicos y benzodiacepinas, son capaces de inducir hiperprolactinemia teniendo en cuenta el papel central de la dopamina en el control de la secreción de prolactina. Son fármacos ampliamente usados en clínica, produciendo frecuentemente un síndrome de amenorrea y/o galactorrea⁽¹³⁾.

Actualmente se cree que los agentes farmacológicos son la causa de más del 25% de impotencia masculina; pueden tener efectos sobre todas las fases de la respuesta sexual tanto en hombres como en mujeres.⁽¹⁴⁾

Puntualmente entre los fármacos que pueden producir alteración sexual destaca el efecto de:

- Los antidepresivos tricíclicos, diuréticos, reserpina, anticonvulsivantes y betabloqueantes que producen una disminución de la función sexual.
- Las benzodiazepinas y nifedipina se pueden manifestar irregularidades menstruales y tensión premenstrual.
- La digoxina puede modificar las concentraciones séricas, elevando estrógenos y disminuyendo la de LH, así como la concentración plasmática de testosterona en el hombre.
- El ketoconazol inhibe la síntesis de corticoides y andrógenos al inhibir la C17-20 desmolasa, la colesterol desmolasa y las 11 y

18 hidroxilasas; por ello, ocasionalmente provoca ginecomastia, impotencia y oligospermia.

- La espironolactona frecuentemente puede producir mastalgia, ginecomastia, amenorrea y metrorragia y, más raramente, puede provocar hirsutismo e impotencia sexual.⁽¹³⁾

DISFUNCIÓN SEXUAL POST UCI

Pese a los múltiples estudios del síndrome post UCI y sus bien conocidas manifestaciones físicas y psicológicas en el 30-50% de los pacientes que sobreviven a una condición crítica⁽¹⁶⁾; las disfunciones sexuales propias de este síndrome no están claramente estudiadas. Sabemos por ejemplo, del estudio realizado en The Royal Berkshire Hospital donde 126 pacientes mayores de 18 años con una estadía de 3 o más días en la UCI informaron síntomas de disfunción sexual en 43,6%(17-18); algo similar con el 30% de los pacientes sometidos a trasplante renal donde las disfunciones sexuales más frecuentes fueron: el deseo sexual hipoactivo y trastorno de la erección causados no relacionados a la cirugía per se⁽¹⁹⁾.

CONCLUSIONES

- Las alteraciones de las hormonas sexuales en la enfermedad crítica se dan como un mecanismo necesario para derivar la producción de hormonas esteroideas hacia la síntesis predominante de cortisol, hormona necesaria para soportar el alto estrés metabólico de estos pacientes.
- Las citocinas pro inflamatorias juegan un rol importante en estos

cambios.

- La polifarmacia que reciben los enfermos críticos, en muchos de los casos pueden producir alteraciones en las hormonas sexuales.

ASPECTOS A FUTURO

Aunque un tópico poco estudiado, tal vez a futuro la medición de las hormonas sexuales podría convertirse en un biomarcador de severidad y/o mortalidad.

Al mismo tiempo el bloqueo o estimulación de éstas vías podrían convertirse en parte del arsenal terapéutico en la enfermedad crítica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 13ª ed. Madrid: Elsevier; 2016
2. Brizendine, Louann. The female Brain. New York: Broadway Books, Elsevier; 2006
3. Marik, P.E.. Endocrinology of the Stress Response During Critical Illness. Critical Care Nephrology [internet] 2017 [consultado 16 de septiembre de 2018] Third Edition. 446-454. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-44942-7.00076-5>.
4. Carrillo Esper R. Clínicas Mexicanas de Medicina Crítica y Terapia Intensiv . Volumen 1. 1ª Edición. Mexico D.F.: Alfil; 2010.
5. Vanhorebeek I, van den Berghe G: The neuroendocrine response to critical illness is a dynamic process. Crit Care Clin [Internet]. 2006 [consultado 3 noviembre de 2018] 22:1. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2005.09.004>
6. Spratt D, Bigos T, Beitins I et al.: Both hyper- and hypogonadotropic hypogonadism occur transiently in acute illness: bio, and immunoactive gonadotropins J Clin Endocrinol Metabol [internet]. 1992 [consultado 10 de octubre de 2018]; 75 (6):1562-1570. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jcem.75.6.1464665>
7. Uribe-Arcila, Juan Fernando, Hipogonadismo: nueva propuesta de clasificación basada en el mecanismo inductor. Revista

Urología Colombiana [en línea] 2014, XXIII : [consulta: 20 de noviembre de 2018] Disponible en:<<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=149131631006>> ISSN 0120-789X

8. Gil Salom M., Martínez Jabaloyas J. SÍNDROME DE DÉFICIT DE TESTOSTERONA Y DISFUNCIÓN ERÉCTIL Arch. Esp. Urol. 2010; 63 (8): 663-670.
9. Dataría K: Is there a role for dehydroepiandrosterone replacement in the intensive care population Int Care Med [internet] 2003, 29:1877; [consultado 15 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15672938>
10. Angstwurm M, Gaertner R, Schopohl J: Outcome in elderly patients with severe infection is influenced by sex hormones but not gender. Crit Care Med [internet] 2005;33:2786. [consultado 10 de agosto de 2018] Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16352961>
11. Melgar V, Espinosa E, Sosa E, et al Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54(1):110-21 [consultado 5 agosto de 2018] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26820213>
12. SEJNAUI, Jorge Eduardo, et al. Síndrome de Kallmann- Revisión sistemática de la literatura. Revista Urología Colombiana, 2010, vol. 19, no 2.
13. Escrivá, J. J., CARBAJAL, J., & Mendaza, M. (2002). 5. Endocrinología Disponible en: [http://www.sefh.interguias.com/libros/tomo2/Tomo2_Cap5.pdf].

14. LLOVER, Mariona Nadal; JIMÉNEZ, Montse Cols. Disfunción sexual causada por medicamentos. FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria, 2017, vol. 24, no 5, p. 265-278.
15. Grenvik A, Ayres S, Holbrook P, et al, Tratado de medicina crítica y terapia intensiva 4ta Ed. Montevideo Uruguay Editorial Medica Panamericana, 2002
16. Torres, J., Carvalho, D., Molinos, E., Vales, C., Ferreira, A., Dias, C. C., & Gomes, E. (2017). The impact of the patient post-intensive care syndrome components upon caregiver burden. Medicina intensiva, 41(8), 454-460. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.12.005>
17. Griffiths J, Gager M, Alder N, et al. A self-report-based study of the incidence and associations of sexual dysfunction in survivors of intensive care treatment.
18. Quintana Sánchez, A., Pérez Zumano, S. E., & Ponce Gómez, G. Síndrome de Cuidados Post-Intensivos en adultos con alteraciones oncológicas hospitalizados o de egreso.
19. Pérez San Gregorio, M.d.l.Á., Martín Rodríguez, A. y Galán Rodríguez, A. (2005). Problemas psicológicos asociados al trasplante de órganos. International Journal of Clinical and Health Psychology, 5 (1), 99-114.

ENDOCRINOLOGÍA CRÍTICA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES Y EL EJE HIPOTÁLAMO HIPOFISARIO ADRENAL: ¿EL FIN DEL PARADIGMA?

CRITICAL ENDOCRINOLOGY OF
SUPRARRENAL GLANDS AND THE ADRENAL
HYPOTHALAMIC HYPOTHALAMIC AXIS.
THE END OF THE PARADIGM?

ENDOCRINOLOGIA CRÍTICA DAS GLÂNDULAS
SUPRARRENAL E EIXO HIPOTALÂMICO
HIPOTÁLAMICO ADRENAL.
O FIM DO PARADIGMA?

Capítulo 3

Jorge Washington Vélez. MD. MSc. PhD (c).

ENDOCRINOLOGÍA CRÍTICA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES Y EL EJE HIPOTÁLAMO HIPOFISARIO ADRENAL: ¿EL FIN DEL PARADIGMA?

RESUMEN

El concepto de insuficiencia suprarrenal relativa predomina en la actualidad, y es el paradigma que rige el tratamiento glucocorticoide en el paciente crítico. En este capítulo se plantea un nuevo criterio que permite una revisión más profunda a nivel celular y molecular y expande el criterio a un eje hipotálamo-hipofisario.adrenal-célula, bajo fundamentos fisiológico-moleculares establecidos en los últimos años.

Se revisa la historia de la terapéutica esteroide hasta llegar a las indicaciones actuales. Se reconoce la falta de evidencia científica a través de las épocas para justificación plena de su administración en el paciente crítico. Ante la falta de evidencias científicas objetivas, se discute y se cuestiona la presencia de insuficiencia suprarrenal relativa lo que permite postular la existencia de insuficiencia suprarrenal periférica y/o resistencia al cortisol.

La actitud terapéutica, soportada en el nuevo criterio periférico de insuficiencia suprarrenal se propone y se reconoce la necesidad de mayor investigación sobre este tema no resuelto. El planteamiento final de este tema llama a una visión más amplia que sobrepasa el eje

hipotálamo-hipofisário.

Palabras claves: Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA); receptores; metabolismo, enzimas, cortisol; insuficiencia suprarrenal; resistencia. (Fuente: Decs BIREME)

ABSTRACT

The concept of relative adrenal insufficiency is currently predominant and is the paradigm that governs glucocorticoid treatment in critically ill patients. In this chapter we propose a new criterion that allows a deeper revision at the cellular and molecular level and expands the criterion to a hypothalamic-pituitary-adrenal-cell axis under physiological-molecular foundations established in recent years.

The history of therapeutics is reviewed steroid until you get to the current indications. The lack of scientific evidence is recognized throughout the ages for full justification of its administration. In the absence of objective scientific evidence, the presence of relative adrenal insufficiency is discussed, which makes it possible to postulate the existence of peripheral adrenal insufficiency and / or resistance to cortisol.

The therapeutic attitude supported in the new peripheral criterion of adrenal insufficiency is proposed and the need for further research on this unresolved issue is recognized. The final approach of this topic calls for a broader vision that goes beyond the hypothalamic-pituitary axis.

Key words: hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA); receivers; metabolism, enzymes, cortisol; suprarrenal insufficiency; resistance. (Source: Mesh NLM).

RESUMO

O conceito de insuficiência adrenal relativa é atualmente predominante e é o paradigma que regula o tratamento com glicocorticóides em pacientes críticos. Neste capítulo, propomos um novo critério que permite uma revisão mais profunda no nível celular e molecular e expande o critério para um eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em bases fisiológico-moleculares estabelecidas nos últimos anos.

A história da terapêutica é revisada esteróide até chegar às indicações atuais. A falta de evidências científicas é reconhecida ao longo das eras para justificar plenamente sua administração. Na ausência de evidência científica objetiva, discute-se a presença de insuficiência adrenal relativa, o que possibilita postular a existência de insuficiência adrenal periférica e / ou resistência ao cortisol.

A atitude terapêutica apoiada no novo critério periférico de insuficiência adrenal é proposta e a necessidade de mais pesquisas sobre essa questão não resolvida é reconhecida. A abordagem final deste tópico exige uma visão mais ampla que vá além do eixo hipotalâmico-pituitário.

Palavras-chave: eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA); receptores; metabolismo, enzimas, cortisol; insuficiência adrenal; resistencia. (Fonte: Decs BIREME)

INTRODUCCIÓN

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA BÁSICA Y MOLECULAR

Las glándulas suprarrenales se localizan en el retroperitoneo, sobre los polos superiores renales. Presentan un peso aproximado de 8-10 g. La corteza externa representa el 90% del peso y la médula el 10% restante. La corteza suprarrenal está muy vascularizada y recibe su irrigación arterial principal a partir de las arterias frénica inferior, renales y aorta. El drenaje venoso se realiza mediante una vena central para cada glándula. La vena suprarrenal derecha drena directamente a la cava y la suprarrenal izquierda a la vena renal izquierda.

Desde el punto de vista histológico se pueden distinguir tres zonas en la corteza adrenal:

1. **Zona glomerular:** Encargada de la producción de aldosterona.
2. **Zona fascicular:** Es la zona de mayor grosor y produce cortisol y andrógenos.
3. **Zona reticular:** Rodea a la médula y secreta también cortisol y andrógenos. Es importante recordar que tanto la zona fascicular como la reticular están reguladas por hormona adrenocorticotropa (ACTH).

Se postula que la zona fasciculada puede responder de manera aguda a la secreción de ACTH, mientras que la reticular mantendría la secreción basal de glucocorticoides. La zona medular es la encargada de liberar adrenalina y noradrenalina tras la estimulación a través de los nervios simpáticos. Por término medio, alrededor del 80% de la secreción es

adrenalina y el 20% noradrenalina, aunque estas proporciones pueden cambiar considerablemente en diferentes situaciones fisiológicas. La corteza suprarrenal secreta un grupo de hormonas llamadas corticosteroides.

Los corticosteroides: Son hormonas esteroideas que se sintetizan a partir del colesterol y tienen fórmulas químicas parecidas. Sin embargo, pequeñas diferencias de sus estructuras moleculares, sobre todo por el contenido de carbonos, les confieren funciones distintas. La corteza suprarrenal secreta principalmente dos tipos de hormonas, los mineralocorticoides y los glucocorticoides, además de pequeñas cantidades de andrógenos cuyos efectos son similares a los de la testosterona.

Esteroidogénesis: Es un término que traduce la síntesis de las hormonas esteroideas que se inicia con el colesterol. Las lipoproteínas del plasma son las que transportan el colesterol suprarrenal, aunque también se lleva a cabo la síntesis en el interior de la glándula a partir de acetato.

Una pequeña cantidad de colesterol libre dentro de la suprarrenal está disponible para la síntesis rápida de esteroides cuando se estimula esta glándula. Las células absorben el colesterol a través de la membrana celular por endocitosis. Esta membrana tiene receptores específicos para las lipoproteínas de baja densidad que contienen grandes cantidades de colesterol, y la fijación de estas lipoproteínas a

la membrana favorece el proceso endocitósico. Ya dentro de la célula, la conversión del colesterol a pregnenolona es el paso limitante en la esteroidogénesis, y es la etapa principal de acción de la ACTH sobre la suprarrenal. Este paso ocurre en la mitocondria e incluye dos hidroxilaciones, y después la rotura de la cadena lateral del colesterol. Este proceso está mediado por la enzima P450 en el hígado.

Síntesis de cortisol: La síntesis de cortisol procede de la 17- α -hidroxilación de la pregnenolona por la P450c 17 dentro del retículo endoplásmico para formar 17- α -hidroxipregnenolona. Posteriormente, este esteroide se convierte a 17- α -hidroxiprogesterona por la acción de la 3- β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa. El siguiente paso incluye la 21 hidroxilación para formar 11-desoxicortisol; este compuesto se hidroxila más aún por la 11- β -hidroxilación para formar cortisol ^(1,2).

La secreción de glucocorticoides (GC), especialmente cortisol, se controla desde el sistema nervioso central por medio del núcleo paraventricular del hipotálamo, que secreta CRH (corticotropic releasing hormone) que llega a la hipófisis anterior por vía del sistema porta hipofisario la cual secreta ACTH (adrenocorticotropic hormone) que por vía sanguínea sistémica estimula a la corteza suprarrenal para liberación de glucocorticoides (GC), especialmente cortisol a la circulación. Existen niveles séricos de cortisona que es la forma inactiva del cortisol.

Desde hace dos décadas se refiere también de la presencia de un

sistema neuroendocrino (médula-corteza suprarrenales) que estimula a la corteza suprarrenal independiente de la participación de hipotálamo-hipófisis; debe mencionarse en estos casos la función de la medula suprarrenal no solo con la presencia de aminas simpaticomiméticas, sino también de otros péptidos neuroendocrinos que estimulan a la glándula suprarrenal vía sanguínea, independiente de la ACTH.

Así mismo mediadores inmunológicos presentes en macrófagos y linfocitos, principalmente citoquinas como TNF e interleuquina 2 y 6 estimulan la esteroidogénesis sin la participación de ACTH. Se remite al lector al excelente trabajo al respecto de Bornstein y Chrousos publicado en 1999 en Clinical Review.⁽⁴⁾ En la actualidad se retoma estos postulados y aportan para el planteamiento de nuestra propuesta.

Las hormonas esteroideas no se almacenan en la corteza suprarrenal, su tasa de producción o síntesis dependerá de las necesidades orgánicas de esteroides. El cortisol regula su propia producción por un mecanismo de retroalimentación negativo.

Las acciones del cortisol son multisistémicas y comprometen a todo el organismo, la mayoría de sus acciones son metabólicas pero también incluyen función renal, regulación iónica, tono y permeabilidad vascular, entre otras.

El cortisol es transportado por vía sanguínea por la Globulina Transportadora de Cortisol GBP (Globulin Binding Protein) o Transcortina que es una alfa globulina de síntesis hepática. El 15%

se transporta también ligado a la albúmina y una pequeña fracción representa el cortisol libre. El cortisol unido a las proteínas es el cortisol metabólicamente activo.

La elastasa de neutrófilos rompe la unión entre cortisol y proteína. El cortisol separado de la proteína, por su naturaleza lipídica atraviesa con facilidad la membrana celular y accede así al citoplasma⁽²⁾.

La mayoría de las funciones del cortisol depende de la unión con su receptor citoplasmático (GR). El complejo cortisol/GR pasa al núcleo e inicia codificación genética. GR en el núcleo se dimeriza y accede a sitios de respuesta de ADN denominados GRE desde donde controla la codificación. El GR dimerizado presenta entonces dos isoformas que se trasladan al núcleo vía ARN mensajero (mARN). Estas isoformas son GR α que corresponde al 91% y es el mediador del 90% de las acciones de la hormona y el GR β que no se une al cortisol sino que se une al GR α y ejerce sobre él un efecto negativo es decir lo bloquea.

En situaciones de stress inflamatorio algunas citoquinas favorecen el incremento de GR β y disminuyen el efecto antiinflamatorio de los GC , en otras palabras se establece una up Regulation de los GR α que conduce a una situación proinflamatoria. Esta situación podría considerarse resistencia a los GC pues no se expresan sus efectos celulares característicos. La resistencia al no provocar efecto GC habitual, podría inducir pseudoestimulación a CRH y ACTH

aumentando sus niveles circulatorios, pues el eje interpretaría como respuesta y carga insuficiente. Como se había ya mencionado, el cortisol se metaboliza y se inactiva al convertirse en cortisona. La enzima 11 Betahidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β SHD2) cataliza esta conversión. El hígado es el principal sitio para metabolizar el cortisol. Las enzimas hepáticas que inactivan los glucocorticoides son las Reductasas 5 α y 5 β y la α hidroxiesteroide deshidrogenasa 3 α (3 α SHD) convirtiéndolo en tetrahidrometabolitos inactivos^(2, 24,26).

En estudios experimentales en ratas y humanos se ha demostrado un bloqueo en estas enzimas , especialmente en enfermedades que cursan con colestasis, pues por vía de una upregulation de los receptores, inducido por las sales biliares, especialmente FXR que lleva al catabolismo del colesterol, se provoca bloqueo de estas enzimas y los niveles de glucocorticoides se mantienen activos en el citosol⁽³⁾.

Esta alteración del metabolismo por disminución de reductasas vía alteración de la sensibilidad de receptores descrito, se aplica en el caso de la enfermedad crítica y sostiene la posibilidad de que a partir de los niveles altos de cortisol no metabolizado, se desarrolle insuficiencia suprarrenal periférica de origen celular pues de esta forma se provoca un feedback negativo al eje HHA y los niveles de ACTH bajan y en la evolución de la enfermedad, esta falta de estímulo provocará atrofia suprarrenal^(2,24,26). Este escenario es diferente en concepto y en implicaciones diagnóstico- terapéuticas al caso de insuficiencia suprarrenal relativa, que representa el paradigma actual. Comentar

esta nueva propuesta es el objetivo de este capítulo.

LOS CORTICOIDES EN LA HISTORIA

A comienzos del siglo XX, experimentos en animales adrenalectomizados sometidos a infección o shock hemorrágico demostraron incremento de la mortalidad. Los trabajos iniciales de Hans Selye permitieron comprender que ante una injuria los organismos desarrollan una reacción de alarma. Esta se caracteriza por manifestaciones neuroendocrinas estereotipadas que el autor denominó respuesta adaptativa no específica.

Sus resultados experimentales demostraron que las glándulas suprarrenales aumentaban de tamaño con descarga de lípidos y pérdida de la cromaticidad de la médula suprarrenal, lo que hizo sostener el papel principal de glucocorticoides y catecolaminas en estas situaciones, demostrando por primera vez el rol fundamental del eje hipófisis-corteza suprarrenal en esta respuesta ⁽⁷⁾.

Estudios posteriores de Selye permitieron el reconocimiento de acciones anti y proinflamatorias de glucocorticoides en modelos animales.

El empleo de corticoides y el manejo de la patología crítica, históricamente tiene una reseña extensa. En 1963 aparecen los primeros reportes de trabajos prospectivos utilizando dosis suprafisiológicas de metilprednisolona en pacientes con choque séptico. En 1976, Schumacher en su ensayo clínico reporta resultados

muy favorables en la mortalidad del choque séptico con las megadosis de metilprednisolona.

Motivados por estos reportes las dosis elevadas de corticoides se emplearon habitualmente en el manejo de los pacientes sépticos principalmente en la década de los 80. En el pasado la justificación para su empleo se concentró en su actividad antiinflamatoria en enfermedades donde la intensidad de la respuesta inflamatoria puede ser perjudicial apoyada en la habilidad de los esteroides para reducir la actividad del sistema de complemento tanto en una vía como en otra, además de bloquear la activación leucocitaria, con lo que se pierde la facultad para adherirse y formar conglomerados en el endotelio. Con este sustento y con evidencia científica disponible, se estableció el uso rutinario de megadosis de esteroides como parte del manejo de la enfermedad crítica especialmente de origen inflamatorio tipo choque séptico y SDRA ^(8,9,10,12).

En el año 1995 dos metanálisis de Cronin y Lefering demostraron un rendimiento ineficaz de esta práctica terapéutica y el riesgo e importancia de sus efectos adversos en la evolución final de estos pacientes.

Se produce entonces, una moratoria en esta práctica terapéutica por algunos años, sin embargo aparece una nueva tendencia al uso de corticoides en el paciente crítico, las dosis bajas. Los trabajos de Bollard y Cols en choque séptico y los trabajos de Meduri en SDRA

en el 98, demuestran beneficio en mortalidad con el empleo de dosis bajas de hidrocortisona (120-140 mg diarios) ^(15,17).

En el inicio del milenio Ananue y cols⁽¹³⁾ acuñan el término “insuficiencia suprarrenal relativa” en el shock séptico, concluyendo que el grupo de respondedores necesita dosis suplementarias de esteroides para adecuar la respuesta al stress y reducir la mortalidad.

Estos reportes conducen a una época donde se administra bajas dosis de hidrocortisona a pacientes respondedores con objetivos pronósticos, apoyados en disfunción relativa del eje HHA. Estos trabajos se consideran icónicos en el manejo de dosis bajas de esteroides. Con esta actitud terapéutica se abandona el criterio antiinflamatorio para la utilización de esteroides y se empieza a establecer bases fisiopatológicas para el uso de hidrocortisona a dosis bajas.

Así muchos estudios posteriores concluyeron que dosis bajas de hidrocortisona mejoran la hemodinámica en pacientes con shock séptico hiperdinámico que no responde a terapias convencionales reduciendo el tiempo necesario para revertir el shock, el número de órganos implicados en la disfunción orgánica y la duración de la ventilación mecánica. Estos estudios afirmaban que la disfunción adrenocortical contribuye a la disminución en la respuesta vascular presora, en pacientes con shock séptico ^(16,17).

El término síndrome de insuficiencia adrenal oculta en shock séptico en presencia de concentraciones de cortisol normales y aún elevadas,

pero no adecuadas al nivel de estrés metabólico que maneja el paciente, es sinónimo a insuficiencia suprarrenal relativa.

En el 2008 el estudio Corticosteroid therapy of septic shock (CORTICUS), cuyo objetivo era evaluar la eficacia y seguridad de dosis bajas de hidrocortisona en pacientes con shock séptico y eventualmente establecer si el subgrupo que presentaban respuesta al test de corticotrofina tenían mayor beneficio, concluye que la administración de dosis bajas de hidrocortisona en el shock séptico, no tiene impacto en la mortalidad evaluada a los 28 días, aunque la reversión del shock fue más precoz con la administración de hidrocortisona⁽¹⁷⁾.

En la actualidad la Campaña de sobrevida en la sepsis adopta y recomienda el uso de hidrocortisona con fines pronósticos y de tratamiento. El estudio ADRENAL y el HYPRESS en sepsis sin choque séptico, han establecido que no existe efecto positivo en la mortalidad de pacientes con sepsis y choque séptico con el uso de hidrocortisona con el criterio de tratar o prevenir insuficiencia suprarrenal relativa ^(18,19).

Los trabajos destinados a demostrar el beneficio del tratamiento esteroide en dosis bajas en el enfermo crítico han ofrecido, hasta ahora, resultados opuestos y no concluyentes. Es probable que la falta de reproducibilidad en estos trabajos se deba a un diseño acorde con los conceptos imperantes en el pasado, sobre los cambios del eje

suprarrenal en respuesta al estrés, que no contempla la naturaleza dinámica de los mismos.

Este hecho podría explicar, por ejemplo, que aquellos trabajos que evaluaron la respuesta al tratamiento en fases precoces de la enfermedad (cuando es altamente improbable una insuficiencia suprarrenal) no encontraran beneficio, y sí, lo encontraron aquellos en los que el tratamiento se administró en fases tardías. Todo esto a la luz de los conocimientos actuales sobre la participación celular periférica en este proceso.

En efecto, recientemente se ha planteado otra posición en la historia de la consideración de la insuficiencia suprarrenal en el paciente crítico. Estos nuevos conceptos podrían provocar un cambio en el paradigma, de modo que las referidas adaptaciones ya no se consideren resultado de la activación y adecuación del eje a nivel hipotalámico, como se ha considerado tradicionalmente, sino fruto de una disminución en el metabolismo periférico del cortisol ^(26,27).

En síntesis, históricamente los corticoesteroides han sido fármacos siempre presentes en el arsenal terapéutico del paciente crítico. Mega dosis y posteriormente dosis bajas han marcado su empleo al cabo del tiempo. Sin embargo su uso no ha soportado el peso de la evidencia, que no califica su efectividad en la enfermedad grave, pero a pesar de todo, su probable actividad favorable es tema de controversia hasta la actualidad.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN EL PACIENTE CRÍTICO

Se define como la disminución de la síntesis de glucocorticoides por la glándula suprarrenal asociada o no con disminución en la producción de mineralocorticoides. Puede ser primaria (Suprarrenal), secundaria (hipófisis), terciaria (hipotálamoCRH).

La enfermedad crítica es un ejemplo de injuria al organismo de máximo nivel. Es un estado de agresión intensa y sostenida que de acuerdo a la respuesta fisiológica del eje HHA supondría una masiva respuesta con incremento importante de la producción de cortisol por medio de estímulo permanente del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) en un intento de proveer de energía al organismo que le permita superar la agresión.

Sin embargo, pueden existir en el paciente crítico varias situaciones que impidan que se exprese en forma plena ese proceso fisiológico poniendo en serio riesgo al individuo enfermo de sucumbir ante la situación de stress. Esta situación se presentaría a tres niveles de afectación en el eje HHA.

El primero correspondería a patología real y presente previamente a nivel de hipotálamo hipófisis y glándulas suprarrenales con lo cual el sistema no respondería en forma esperada. *El segundo* en una situación de stress muy intenso que a pesar de integridad del eje HHA éste no alcanza a cubrir completamente los requerimientos necesarios

de cortisol, y a pesar de niveles normales e incluso incrementados de éste, se presenta insuficiente respuesta ; finalmente *un tercer nivel* en el que el mecanismo orgánico de respuesta al cortisol no se expresa adecuadamente por un metabolismo intracelular y expresión de receptores periféricos alterada y así la respuesta del eje HHA , a pesar de su integridad , está bloqueada. Podría llamarse también resistencia al cortisol.

En el primer caso estaríamos ante la presencia de insuficiencia suprarrenal real, en el segundo ante insuficiencia suprarrenal relativa y en el tercer caso ante insuficiencia suprarrenal periférica.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL REAL

Es una situación patológica previamente establecida en el eje HHA, sobre la cual se impone la enfermedad crítica, por lo tanto se presenta un fracaso compensatorio del sistema ante el escenario de stress metabólico agudo.

Neoplasias primarias o metastásicas, infecciones, patología vascular, endocrinopatías entre otras , se relacionan con este estado, considerando también al paciente que toma esteroides por tiempo prolongado en forma suplementaria o como inmunosupresor y , al enfermo que en el curso de la enfermedad crítica se produce hipoperfusión del eje HHA, hemorragia o trombosis suprarrenal, como parte del proceso de falla multiorgánica .

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL RELATIVA

Término descrito por Annane en el 2000, acuñado también como insuficiencia suprarrenal oculta en el paciente crítico, representa el paradigma actual en el cual se ha fundamentado las medidas diagnósticas y terapéuticas del manejo esteroide del paciente crítico desde hace casi dos décadas.

Corresponde a un estado en el cuál los requerimientos de cortisol y sus efectos plenos no se satisfacen a pesar de un estado estructural aparentemente intacto del eje HHA con lo cual la respuesta al stress metabólico del individuo es insuficiente. Se presenta especialmente en sepsis y choque séptico pero se lo ha considerado presente en la mayor parte de patologías críticas, especialmente mediadas por componente inflamatorio.

En los pacientes críticos, la falta de reconocimiento de esta entidad, o la identificación tardía de la necesidad de cortisol, se asocia a mayor incidencia de shock refractario a terapia con fluidos y vasopresores y mayor mortalidad.

El diagnóstico de este trastorno suprarrenal funcional no es posible a partir de parámetros de laboratorio y, actualmente no se basa en la determinación sérica del cortisol total. La prueba de estimulación con ACTH es una valoración dinámica más empleada y consiste en la determinación de cortisol total antes y 60 min después de la administración intravenosa de 250 µg de ACTH. Aunque los criterios

diagnósticos no se han consensuado, una respuesta baja a ACTH se considera diagnóstico de ISR y los pacientes así identificados se los considera como respondedores y tributarios de manejo con 200 a 300 mg de hidrocortisona por 7 días ⁽¹⁵⁾.

Ante la no disponibilidad de pruebas específicas o confiables, evidencias científicas controversiales y la presencia actual de una corriente importante hacia insuficiencia suprarrenal de origen periférico, la consideración de la existencia de insuficiencia suprarrenal relativa ha entrado en moratoria a la espera del desarrollo de nuevos conceptos y evidencias científicas.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PERIFÉRICA

En los últimos años el desarrollo de una mejor comprensión fisiopatológica y del aspecto molecular de la función de los esteroides y en particular del cortisol, ha planteado la hipótesis de que el verdadero problema en la sepsis y choque séptico no se encuentra en el eje HHA, sino en la respuesta celular y molecular al efecto del cortisol con la cual la disfunción del eje HHA es secundaria a esta situación periférica ^(26,27).

El presente capítulo intenta resaltar los conceptos que sustentan la presencia de insuficiencia suprarrenal periférica y las implicaciones diagnósticas y terapéuticas que involucra su presencia.

CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS ACTUALES DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PERIFÉRICA EN EL ENFERMO CRÍTICO

Nuevas evidencias fisiopatológicas se manejan en los últimos años en relación al papel del eje HHA y los esteroides en la respuesta del organismo al stress. Nuevos conceptos destacan el efecto intracrino o de órgano blanco modificando el efecto central del eje HHA y expandiendo el criterio funcional a un eje Hipotálamo-hipofisario-adrenal-célula ^(26, 27,28).

La enfermedad crítica corresponde a la forma más severa de stress orgánico y en ella se producen cambios endocrino-metabólicos notables, destinados a lograr la adaptación del organismo a la situación de lucha. Gracias a los avances en la Medicina Intensiva, el pronóstico de condiciones antes mortales ha mejorado notablemente, lo que permite a muchos pacientes sobrevivir, durante períodos prolongados en el ambiente de cuidados intensivos.

Actualmente se considera que la enfermedad crítica presenta 2 etapas diferentes. Una fase aguda, que corresponde a los primeros 7 días de enfermedad y una fase crónica que se presenta sólo en los enfermos que no se recuperan de la fase aguda y se mantienen en estado crítico. En las dos fases la intervención de los tejidos periféricos es de destacada importancia. La exposición del organismo a un agente estresante desencadena la liberación masiva de distintos mediadores y hormonas.

La primera ola de respuesta hormonal se produce en pocos segundos y presenta como fenómeno más destacado y precoz, la liberación de catecolaminas por parte del sistema nervioso. Le sigue una segunda ola, de inicio más retardado (minutos), cuya manifestación más notoria es un aumento en las concentraciones plasmáticas de glucocorticoides.

Las catecolaminas liberadas en la primera etapa inducen una activación cardiovascular que se considera imprescindible para sobrevivir a la situación crítica. Además favorecen la derivación del flujo sanguíneo hacia los tejidos más activos en la lucha frente al agente estresante y, contribuyen a la movilización de nutrientes desde sus depósitos, para ponerlos a disposición de dichos tejidos e incrementar el aporte mitocondrial de energía.

El papel de los glucocorticoides en las situaciones de estrés es más complejo, pues regulan una extraordinaria diversidad de funciones fisiológicas. Ya desde hace tiempo se sabe que los requerimientos de cortisol se incrementan en situaciones críticas, y que la imposibilidad de incrementar la disponibilidad de cortisol en estas situaciones, incrementa el riesgo de mortalidad precoz.

La acción del eje HHA en la fase aguda que se presenta en los primeros momentos y días de la enfermedad cursa con activación y estimulación aumentada del CRF hipotalámico, incremento de ACTH circulante y niveles aumentados de cortisol plasmático. Podría establecerse también un estado de producción de cortisol inducido vía

no ACTH por los mecanismos neuroendócrinos- inmunológicos que se comentaron en la sección fisiología adrenal. Adicionalmente, estaría también presente un estado de reducción del metabolismo de cortisol por bloqueo de su conversión a cortisona por alteración de la oxidoreducción por reductasas citoplásmicas. Así en esta fase se presenta hipercortisolismo que no depende solamente de la actividad central del eje HHA, sino también del estado periférico neuro-endócrino-metabólico y molecular en la célula.

Si el paciente no supera su enfermedad y se mantiene en terapia intensiva abordamos a la segunda fase o fase crónica donde el concepto de activación del eje pierde su aplicación y se detectan valores subnormales de ACTH y de cortisol. También en esta fase la actividad de reductasas citosólicas disminuye y complementada con una sobreexpresión de GR beta con disminución de la expresión de GR alfa se establece un estado proinflamatorio y un estado de resistencia a los corticoides por ausencia de las respuestas habituales vía mARN en el núcleo celular.

Se presenta así un estado inflamatorio persistente por “up regulation” de los receptores esteroideos que coexiste con un estado, igual persistente, de mediadores inflamatorios como la corticostatina, interleuquinas, TNF, citoquinas y otros mediadores de la inflamación cuya acción sobre la suprarrenal compite y bloquea a la ACTH. Sobreviene, entonces atrofia suprarrenal por disminución de la actividad estimulante de ACTH lo que mantiene un círculo vicioso

de disminución de cortisol, niveles bajos de ACTH e insuficiencia suprarrenal.

Clínicamente en la segunda fase, esta situación provocaría insuficiencia suprarrenal con inestabilidad hemodinámica y falta de respuesta a los vasopresores adrenérgicos por lo que la compensación con corticoide es de extrema importancia en la sobrevivencia del individuo.

DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN LA ENFERMEDAD CRÍTICA

La presencia de insuficiencia suprarrenal en el paciente séptico se sospecha clínicamente, cuando este se presenta con persistente inestabilidad hemodinámica con necesidad progresivamente mayor de vasopresores y signos de respuesta inflamatoria sistémica a pesar del manejo clínico antibiótico y/o quirúrgico del sitio infeccioso.

La confirmación diagnóstica con pruebas específicas de laboratorio es difícil en estos casos, pues la determinación de cortisol sérico basal inapropiadamente bajo tendría varias interpretaciones, pues si utilizamos un punto de corte normal, en el paciente crítico este valor de corte puede satisfacerse o estar incluso más alto, sin embargo puede no ser suficiente para los requerimientos circulatorio-metabólicos de la situación de stress del paciente. Postulado que como mencionamos antes constituye el paradigma de insuficiencia suprarrenal relativa.

Variación circadiana de los niveles de cortisol no es aplicable en el paciente crítico.

Finalmente se debe considerar que la prueba mide el cortisol ligado a las proteínas y los pacientes críticos están en su mayoría hipoalbuminémicos por dilución del extracelular y así los niveles de cortisol pueden presentarse falsamente bajos ^(20,21).

Sin embargo, en forma general valores menores de 6 mg/dl de cortisol sérico son indicativos de insuficiencia suprarrenal.

Así mismo la interpretación de la prueba de cortisol máximo con estímulo de 250 ug de ACTH tiene problemas de interpretación cuantitativa del valor de cortisol aceptado como apropiado en el caso crítico ⁽²²⁾.

En los últimos años la prueba diagnóstica más utilizada para este trastorno ha sido de tipo terapéutica, pues los pacientes que necesitan dosis progresivamente más altas de vasopresores y que esta situación revierta o se detenga con la administración de hidrocortisona se los califica en general como portadores de insuficiencia suprarrenal del paciente crítico.

De acuerdo con el nuevo concepto de insuficiencia adrenal periférica, mencionado antes, dentro del punto de vista analítico deberíamos interpretar que los niveles de ACTH se pueden encontrar disminuidos desde el inicio de la enfermedad sin que eso corresponda a compromiso hipofisario ni del eje HHA, que la posibilidad de insuficiencia suprarrenal inducida por la enfermedad crítica sólo debe considerarse en la enfermedad duradera puesto que la presencia de cortisol disminuido en los primeros días del proceso crítico más

bien debe hacer considerar enfermedad del eje HHA preexistente o complicaciones agudas de tipo vascular o hemorrágicas a nivel central asociadas a falla multiorgánica. En este escenario serían útiles para el diagnóstico tanto los niveles séricos de cortisol como la prueba de estímulo de ACTH y en ambos casos, pero especialmente para los niveles de cortisol, será importante medir el umbral de separación entre los valores previos y los valores posteriores a la recuperación de la hemodinamia con la dosis administrada, es decir considerar el diagnóstico terapéutico dinámico y no estrictamente los valores cuantitativos estáticos.

APLICACIÓN DE LOS NUEVOS CONCEPTOS DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AL TRATAMIENTO

Se ha propuesto, en base a la respuesta dinámica del eje suprarrenal, como candidatos a tratamiento esteroide a los pacientes críticos que reúnan los siguientes criterios:

1. Dependencia a drogas vasoactivas.
2. Estancia prolongada en UCI por más de 6 días.
3. Niveles de cortisol decrecientes hasta valores menores de 6 mg/dl.
4. Incremento de cortisol tras estímulo de ACTH por debajo de 6 mg/dl.

El empezar el tratamiento deberá considerar la fisiopatología, por tanto es aplicable en la fase crónica y no durante los primeros 7 días de evolución, salvo patología suprarrenal previa en la cual la necesidad

de tratamiento suplementario va desde el inicio.

La dosis de hidrocortisona más apropiada para el tratamiento sustitutivo probablemente deba ser inferior a la empleada en la actualidad ya que la dosis recomendada para insuficiencia suprarrenal relativa de 300 mg x día corresponde a 10 veces la producción diaria normal de cortisol.

Se propone una dosis de 60 mg diarios, considerando la reducción del metabolismo del cortisol en los estados críticos y que esta situación intensifique los efectos indeseables del tratamiento que conduzca a fracaso. Por el lado celular y de receptores dosis muy altas pueden provocar una down regulación de los receptores provocando mala respuesta al tratamiento y por tanto pobre pronóstico vital ^(26,27).

Otro tema en debate es la duración del tratamiento pues tratamientos prolongados pueden incrementar la miopatía por ejemplo, prolongando la estadía en la UCI y elevando el riesgo de complicaciones especialmente infecciosas ⁽²³⁾.

Adicionalmente, puesto que la respuesta al tratamiento es individual y genéticamente codificada por la participación de receptores que actúan sobre el núcleo, existe un pleomorfismo de respuestas entre los individuos al cortisol ⁽²⁴⁾.

Es necesario quizá un tratamiento basado molecularmente y dirigido al receptor específico y a su expresión. Esta forma terapéutica, a la luz de los conocimientos actuales, sería la más eficaz por ser fisiopatológicamente dirigida a controlar el problema en su

origen genético- molecular. Es necesario en base a estos nuevos conocimientos y conceptos fisiopatológicos plantear futuros trabajos de investigación en relación a indicaciones de tratamiento esteroide en el paciente crítico y las dosis farmacológicas en los mismos.

Finalmente, el conocimiento cada vez más profundo del aspecto biológico del tema permitirá adoptar tratamientos dirigidos a la respuesta celular hormonal como efector final del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.

CONCLUSIÓN

En la época actual bajo el concepto de insuficiencia suprarrenal relativa conduce a que la mayor parte de pacientes críticos reciben tratamiento esteroide. Se debe reflexionar científicamente ante los nuevos conceptos del compromiso periférico-celular como causa principal de la insuficiencia suprarrenal en el paciente crítico planteados en este capítulo y que pueden limitar el uso excesivo y dogmático de cortisol.

Es necesario establecer un valor de cortisol medido o de otros parámetros de laboratorio que identifiquen a los pacientes que se benefician del tratamiento y también que papel pronóstico juegan los valores bajos de cortisol plasmático. Finalmente se debe definir dosis sustitutivas óptimas de esteroides que eviten riesgos de sobretratamiento por exceso de dosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González-Albarrán O, Fraile J, Robles RG. FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES [Internet]. Vol. 8, Medicine. 2000 [cited 2018 Nov 10]. Available from: <http://www.medicineonline.es> 19/12/2011. Guerrero J. Para entender la acción de cortisol en inflamación aguda: Una mirada desde la glándula suprarrenal hasta la célula blanco. Rev Med Chil. 2017;145(2):230–9.
2. M C Neilly AD, Macfarlane DP, O'flaherty E, Livingstone DE, Mitic'1 T, Mitic'1 M, et al. Bile acids modulate glucocorticoid metabolism and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obstructive jaundice q [Internet]. Vol. 52, Journal of Hepatology. [cited 2019 Jan 3]. Available from: https://ac.els-cdn.com/S0168827810000942/1-s2.0-S0168827810000942-main.pdf?_tid=4127f4a5-5505-4a84-9b6b-6a5cbc10708f&acd nat=1546571805_4eb6877141c272e6cfa79cfa3143b6b6.
3. Bornstein SR, Chrousos GP. CLINICAL REVIEW 104 Adrenocorticotropin (ACTH)-and Non-ACTH-Mediated Regulation of the Adrenal Cortex: Neural and Immune Inputs [Internet]. 1999 [cited 2019 Jan 3]. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/84/5/1729/2864420>.
4. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses ? Preparative Actions *. Endocr Rev. 2000;21(April):55–89.

5. Marik PE. Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency. *Chest* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2019 Jan 3];135(1):181–93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369209600842>.
6. Selye H. The Evolution of the Stress Concept: The originator of the concept traces its development from the discovery in 1936 of the alarm reaction to modern therapeutic applications of syntoxic and catatoxic hormones [Internet]. Vol. 61, *American Scientist*. Sigma Xi, The Scientific Research Honor Society; [cited 2019 Jan 12]. p. 692–9. Available from: <https://www.jstor.org/stable/pdf/27844072.pdf>.
7. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A Controlled Clinical Trial of High-Dose Methylprednisolone in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 1987 Sep 10 [cited 2019 Jan 12];317(11):653–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3306374>.
8. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* [Internet]. 1987 Dec [cited 2019 Jan 12];92(6):1032–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3315478>.
9. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of High-Dose Glucocorticoid Therapy

on Mortality in Patients with Clinical Signs of Systemic Sepsis. *N Engl J Med* [Internet]. 1987 Sep 10 [cited 2019 Jan 12];317(11):659–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2888017>.

10. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of High-dose Methylprednisolone in Preventing Parenchymal Lung Injury and Improving Mortality in Patients with Septic Shock. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1988 Jul [cited 2019 Jan 12];138(1):62–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3202402>.
11. Lucas CE, Ledgerwood AM. The Cardiopulmonary Response to Massive Doses of Steroids in Patients With Septic Shock. *Arch Surg* [Internet]. 1984 May 1 [cited 2019 Jan 12];119(5):537. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archsurg.1984.01390170037008>.
12. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 1998 Jul 8 [cited 2019 Jan 12];280(2):159–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9669790>.
13. Gibbison B, López-López JA, Higgins JPT, Miller T, Angelini GD, Lightman SL, et al. Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care*.

2017;21(1).

14. Annane D, Troche G. A 3-Level Prognostic Classification in Septic Shock Based on Cortisol Levels and Cortisol Response to Corticotropin. 2000;1–8. Available from: [papers3://publication/uuid/60A888E4-3574-4D06-BA58-84D044679A66](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/60A888E4-3574-4D06-BA58-84D044679A66).
15. Sprung CL, Annane D, Moreno R, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, et al. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock [Internet]. Vol. 358, n engl j med. 2008 [cited 2019 Jan 12]. Available from: www.nejm.org.
16. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. Crit Care Med [Internet]. 1999 Apr [cited 2019 Jan 12];27(4):723–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10321661>.
17. Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, et al. Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis the HYPRESS randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2016;316(17):1775–85.
18. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. The ADRENAL Trial. N Engl J Med. 2018;
19. Molenaar N, Johan Groeneveld AB, Dijstelbloem HM, de Jong MFC, Girbes ARJ, Heijboer AC, et al. Assessing adrenal

insufficiency of corticosteroid secretion using free versus total cortisol levels in critical illness. Intensive Care Med [Internet]. 2011 Dec 18 [cited 2019 Jan 5];37(12):1986–93. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-011-2342-x>

20. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of Serum Free Cortisol in Critically Ill Patients. N Engl J Med [Internet]. 2004 Apr 15 [cited 2019 Jan 5];350(16):1629–38. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa020266>
21. Moraes R, Friedman G, Tonietto T, Saltz H, Czepielewski M. Comparison of Low and High Dose Cosyntropin Stimulation Tests in the Diagnosis of Adrenal Insufficiency in Septic Shock Patients. Horm Metab Res [Internet]. 2012 Apr 20 [cited 2019 Jan 5];44(4):296–301. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1304320>.
22. Mesotten D, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The altered adrenal axis and treatment with glucocorticoids during critical illness. Nat Clin Pract Endocrinol Metab [Internet]. 2008 Sep 12 [cited 2019 Jan 3];4(9):496–505. Available from: <http://www.nature.com/articles/ncpendmet0921>.
23. Bhatia R, Muraskas J, Janusek LW, Mathews H. Measurement of the glucocorticoid receptor: Relevance to the diagnosis of critical illness–related corticosteroid insufficiency in children. J Crit Care [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2019 Jan 3];29(4):691.e1-691.e5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/>

science/article/pii/S0883944114000720.

24. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(2):385–410.
25. Boonen E, Van den Berghe G. Endocrine Responses to Critical Illness: Novel Insights and Therapeutic Implications. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2018 Dec 1];99(5):1569–82. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2013-4115>.
26. Mateos Moreno L, Palacios García N, Estrada García FJ. Adrenal insufficiency in critical patients: New etiopathogenic concepts and therapeutic implications. *Endocrinol Diabetes y Nutr* [Internet]. 2017;64(10):557–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.09.004>.
27. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, et al. Reduced Cortisol Metabolism during Critical Illness. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Apr 18 [cited 2019 Jan 3];368(16):1477–88. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1214969>.

SECCIÓN II

TÓPICOS HEMODINÁMICOS

VALOR DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA EN EL PACIENTE CRÍTICO

VALUE OF THE FRACTION OF LEFT VENTRICULAR
EYECTION IN THE CRITICAL PATIENT

VALOR DA FRAÇÃO DA EIXAÇÃO VENTRICULAR
ESQUERDA NO PACIENTE CRÍTICO

Capítulo 4

Edgar López Rondon. MD.

VALOR DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA EN EL PACIENTE CRÍTICO

RESUMEN

La ecocardiografía, se ha convertido en una herramienta de primer orden en la evaluación hemodinámica de los pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva, por su portabilidad, versatilidad y rendimiento diagnóstico. Siendo de gran utilidad para la cuantificación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de manera no invasiva con el ETT y de manera semi invasiva con ETE. También se puede adicionar; la evaluación de las venas cavas tanto inferior como superior y del volumen diastólico final del VI en tiempo real con baja variabilidad inter e intraobservador.

Todo esto se logra, conociendo el comportamiento de la llamada banda miocárdica, para precisar los fenómenos de expulsión y llenado del corazón, además de los momentos más importantes del ciclo cardíaco, relacionados con el electrocardiograma como base para la utilización de los distintos métodos de cuantificación, utilizando la ecocardiografía.

Además, podemos destacar el progreso de la tecnología que pone a disposición equipos de alta fidelidad, con excelente resolución de imagen para que de esta manera pueda ser utilizado y comprendido por médicos no cardiólogos, como intensivista, anestesiólogos

y emergenciólogos. Puesto que los paciente en situación crítica, en especial pacientes con shock en cualquiera de sus variantes; hipovolémico, cardiogénico, obstructivo o distributivo deben ser guiados de forma intermitente en su evaluación hemodinámica con técnicas confiables realizadas en la cama del enfermo y de compresión y manejo por parte de los médicos intensivistas.

Palabras Claves: Ecocardiografía, Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, shock. (Fuente: DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Echocardiography has become a first-rate tool in the hemodynamic evaluation of patients admitted to the intensive care unit, due to its portability, versatility and diagnostic performance. It is very useful for quantifying the left ventricular ejection fraction (LVEF) in a non-invasive way with TTE and in a semi-invasive way with TEE. It is also possible to add; the evaluation of the lower and upper caval veins and the final diastolic volume of the VI in real time with low inter- and intraobserver variability.

All this is achieved, knowing the behavior of the so-called myocardial band, to specify the phenomena of expulsion and filling of the heart, in addition to the most important moments of the cardiac cycle, related to the electrocardiogram as the basis for the use of different methods of quantification, using echocardiography.

In addition, we can highlight the progress of technology that makes

available high-fidelity equipment with excellent image resolution so that it can be used and understood by non-cardiologists, such as intensivists, anesthesiologists and emergency physicians. Since patients in critical situation, especially patients with shock in any of its variants, hypovolemic, cardiogenic, obstructive or distributive should be guided intermittently in their hemodynamic evaluation with reliable techniques performed in the patient's bed and understanding and management by intensivists.

Key word: Echocardiography, left ventricular ejection fraction, shock. (Source: MeSH-NLM)

RESUMO

A ecocardiografia tornou-se uma ferramenta de primeira ordem na avaliação hemodinâmica de pacientes internados em unidade de terapia intensiva, devido à sua portabilidade, versatilidade e desempenho diagnóstico. Sendo muito útil para a quantificação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de forma não invasiva com o TET e de forma semi-invasiva com ETE. Também pode ser adicionado; a avaliação das veias cavas inferior e superior e o volume diastólico final do VE em tempo real com baixa variabilidade inter e intra-observador.

Tudo isso é realizado, sabendo o comportamento da banda chamada miocárdio, para esclarecer os fenômenos da expulsão e enchimento do coração, assim como os momentos mais importantes do ciclo cardíaco, relacionado com o eletrocardiograma de base para o uso de

vários métodos de quantificação , usando ecocardiografia. Além disso, destaca-se o progresso da tecnologia, que oferece equipamentos oi-fi com excelente resolução de imagem para que desta forma pode ser utilizado e compreendido por pessoas que não cardiologistas médicos, como intensivistas, anestesiólogos e emergenciólogos. Desde o paciente em uma situação crítica, especialmente pacientes com choque em qualquer das suas variantes; hipovolêmico, cardiogênico, obstrutivo ou distributiva deve ser orientado de forma intermitente na avaliação hemodinâmica com técnicas de confiança realizados à beira do leito e compressão e gestão por médicos intensivistas.

Palavras-chave: Ecocardiografia, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, choque. (Fonte: DeCS-BIREME).

INTRODUCCIÓN

La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), ha sido y aún sigue teniendo vigencia como el parámetro más utilizado para aproximar el rendimiento ventricular izquierdo. Es el método más conocido y requerido por el clínico, aun cuando la FEVI representa solo un aspecto de la función ventricular izquierda. Existen muchas vías para determinar la función ventricular izquierda, pero dada la complejidad de la geometría y el comportamiento volumétrico del ventrículo izquierdo se usa un subrogado, con un número simple y único que se denomina FEVI1, que está influenciada por múltiples factores como la precarga, postcarga, estado contráctil y geometría del ventrículo izquierdo.

El grado de disfunción ventricular es un potente predictor clínico para un amplio rango de enfermedades cardiovasculares tales como cardiopatía isquémica, miocardiopatías, enfermedad valvular cardíaca y cardiopatías congénitas². Además es necesario hacer énfasis, que los pacientes críticos en particular pueden desarrollar disfunción cardíaca secundaria a numerosos procesos como son la cardiopatía isquémica y el shock séptico.

Sabido además, que los tratamientos farmacológicos usados y las estrategias ventilatorias pueden desencadenar en insuficiencia cardíaca³. El instrumento diagnóstico por nosotros usado y validado en las guías de actuación para obtener la FEVI; es tanto la Ecocardiografía transtorácica (ETT) como transesofágica (ETE)

como un método sencillo, de uso en la cabecera del enfermo, seguro, realizado ya sea por cardiólogos o intensivistas⁴. Siendo que las imágenes cardiovasculares, han sufrido un gran viraje con el uso de transductores de onda única, de diseño ergonómico que permiten una alta calidad de imagen 2D y 3D, además la ecocardiografía como sabemos desde siempre, de uso muy habitual, que no produce rayos ionizantes ni para el paciente ni para la naturaleza; por lo que se debe considerar tecnología verde; y además absolutamente portátil hasta la cama del enfermo.

En este capítulo, se revisaran los conceptos básicos referidos a la banda miocárdica, la importancia de la ecocardiografía como método de apoyo y los múltiples métodos de ecocardiografía que permite la evaluación de la FEVI en la actualidad.

EL VENTRÍCULO IZQUIERDO

Banda Miocárdica:

Desde que el miocárdico ventricular configura una banda extendida desde la raíz de la arteria pulmonar a la raíz de la aorta que delimita, describiendo en el espacio una helicoide, dos cavidades, los llamados ventrículos, aportado por los trabajos de Torrent- Guasp, y esto denominado como la banda miocárdica; es sabido que la reducción y el aumento del volumen de las cavidades ventriculares, respectivas causas de la expulsión de sangre a la arterias y de la succión de sangre de la aurículas, representan específicas consecuencias de la

contracción de correspondientes segmentos del miocardio ventricular⁵. En la dinámica ventricular en un corazón latiendo pueden distinguirse sucesivamente, en cada ciclo, cuatro destacados movimientos de los ventrículos:

1. Estrechamiento de las cavidades ventriculares mediante la disminución de su diámetro transversal.
2. Acortamiento de las cavidades ventriculares mediante el decremento de su eje longitudinal.
3. Alargamiento de las cavidades ventriculares mediante el incremento de su eje longitudinal.
4. Ensanchamiento de las cavidades ventriculares mediante el aumento de su diámetro transversal.

Debemos también apuntar, recogido en el trabajo de Torrent-Guasp, no es, pues el corazón disminuya y aumente el volumen de sus cavidades mediante, respectivamente, un acercamiento y alejamiento del ápex con respecto a la pared costal; todo lo contrario, es la base ventricular la que efectúa desplazamientos al descender, hecho que da lugar a la reducción del volumen de las cavidades ventriculares determinante de la expulsión de sangre, y al ascender hecho que da lugar al aumento del volumen de las cavidades ventriculares determinantes de la succión de sangre⁵.

Así, pues, reproduciendo el mecanismo representado por los relativos cambios de posición de un cilindro y su émbolo, el corazón cumple

con sus dos misiones, expulsión y succión, mediante, respectivamente, el descenso de la base ventricular, acortamiento ventricular, y su ascenso, alargamiento de los ventrículos. De este modo se origina, respectivamente, una potente compresión, causante de la expulsión de la sangre a las arterias, y una no menos enérgica descompresión, determinante de la succión de la sangre de la aurículas.

Ciclo Cardíaco:

Es necesario, resaltar los eventos eléctricos y mecánicos que ocurren durante la sístole ventricular, de forma de poder aproximarnos de una manera más precisa a los métodos de evaluación que nos brinda la ecocardiografía.

La sístole ventricular es definida como el segmento del ciclo cardíaco que va desde el cierre de la válvula mitral hasta el cierre de la válvula aórtica. En el electrocardiograma corresponde desde el inicio del QRS hasta el final de la onda T. En términos de presión volumen-ventricular, la sístole comienza cuando la presión diastólica ventricular izquierda sobrepasa la correspondiente a la aurícula izquierda y se produce el cierre de la válvula mitral.

El cierre de la válvula mitral es seguido por la contracción isovolumétrica, tiempo en el cual se despolariza el musculo cardíaco, hay flujo de calcio y acortamiento de los puentes de actina y miosina, siendo que la presión ventricular aumenta rápidamente con un constante de volumen ventricular. Cuando la presión ventricular excede la presión aórtica permite la apertura de la válvula aortica. Durante la eyección,

el ventrículo excede la presión de la aorta aproximadamente en la primera mitad de la sístole, correspondiente a una rápida aceleración del flujo sanguíneo y pequeñas diferencias de presión del ventrículo y la aorta.

En el corazón normal, el cambio de presión ocurre en la mitad de la sístole, es decir durante la segunda mitad de la sístole; la presión aórtica excede la presión del ventrículo izquierdo, resultando en un continuo flujo de sangre hacia adelante con una disminución progresiva de la velocidad (desaceleración)^{2,6}; fenómeno muy bien registrado y comprensible en el análisis espectral (Doppler pulsado) en el tracto de salida del Ventrículo izquierdo.

La ecocardiografía como herramienta:

El uso de la ecocardiografía en las unidades de cuidados intensivos, para los pacientes en estado de shock, permite la cuantificación precisa de varias variables hemodinámicas de una forma no invasiva.

Mediante el uso de la ecocardiografía, no como un instrumento diagnóstico, aun cuando lo puede ser, sino como un instrumento de monitorización hemodinámica continua, el medico intensivista puede evaluar varios aspectos del estado de shock⁷.

Haciendo referencia, al editorial del Dr. Vignon recientemente publicado, sobre la importancia de la ecocardiografía en la atención crítica (critical care echocardiography). En primer término; apunta como dato valioso que la ecocardiografía en paciente crítico debe ser realizado e interpretado por médicos intensivistas, en la cama del

paciente como ayuda en el trabajo diagnóstico y guía en la terapia de pacientes con falla aguda circulatoria y respiratoria⁸. Considerada la ecocardiografía cada vez más como una técnica sin precedentes, para valorar pacientes en condición crítica.

Podemos referirnos a la evolución de las aplicaciones de la ecocardiografía en pacientes críticos⁸:

1. Recomendado actualmente como modalidad de primera línea para valorar pacientes con shock.
2. Contar con niveles básicos y avanzados de competencia correspondiente a los distintos standart educativos.
3. Guía de primera línea para el intensivista en la valoración de requerimiento de fluidos.
4. Esta comúnmente recomendado para el diagnóstico de síndrome de distress respiratorio agudo.
5. Usado como un simple pero robusto diagnóstico por ultrasonido.
6. Convertirse a través del monitoreo en una herramienta diagnóstica.
7. Beneficios frente al continuo refinamiento tecnológico (speckle Tracking).
8. Es apropiado de manera muy ideal y como un traje a la medida para el tratamiento de pacientes inestables.

Si consideramos la ecocardiografía como modalidad de primera línea en shock, definamos de manera precisa el termino como ha sido mencionado en el consenso de la Sociedad Europea de Medicina

crítica⁹ publicado en el 2014. El shock es mejor definido como una amenaza vital, caracterizado por una asociación entre falla circulatoria aguda asociado con inadecuada utilización de oxígeno por parte de la células⁹.

El shock es un estado clínico de falla circulatoria aguda, que resulta de uno, o la combinación de cuatro mecanismos¹⁰. El primero de estos es la disminución del retorno venoso debido a pérdidas del volumen circulatorio (debido a perdidas internas o externas de fluidos). El segundo es una falla de la función de bomba como resultado de pérdida de la contractilidad (como resultante de isquemia, infarto, miopatía y miocarditis) o de arritmias graves (tales como arritmia ventricular o Bloqueo AV de alto grado).

El tercero es una obstrucción ocasionada por embolia pulmonar, neumotórax a tensión o taponamiento cardíaco. El cuarto es la pérdida del tono vascular como resultado de la mala distribución del flujo de sangre (dados por sepsis, anafilaxia y trauma espinal). De manera muy frecuente, este tipo de pacientes con algunos de estos mecanismos, ocurre una superposición de mecanismos; siendo que pacientes admitidos en la unidad de terapia intensiva por shock cardiogénico puedan también desarrollar shock séptico.

La identificación del mecanismo responsable del shock: hipovolémico, cardiogénico, obstructivo o distributivo ^{9,10} es de gran importancia. Siendo por ejemplo, el shock distributivo usualmente caracterizado

por un elevado gasto cardíaco, mientras que otros tipos de shock están asociados con bajo gasto cardíaco. En general, las variables clínicas y hemodinámicas pueden ser útiles en la identificación del tipo shock. Aun cuando, la evaluación del gasto cardíaco, de la función cardíaca y de la precarga son esenciales cuando intentamos identificar el tipo de shock y pueden ser obtenidos usando varias técnicas.

Una de ellas, la ecocardiografía que juega un papel protagónico como herramienta útil en la evaluación y monitorización de la función cardíaca en estos pacientes y en la actualidad claramente establecida como un indicación clase A ^{8,12,13}. Esto debido a razones ya mencionadas como la realización en la cama del paciente, además método no invasivo como el ETT o semi invasivo como el ETE, con resultados de análisis inmediato de la imagen en tiempo real y la obtención de datos confiables tanto etiológicos como funcionales, muy útiles en paciente con inestabilidad hemodinámica⁷.

Especial mención en los pacientes con sepsis y shock séptico que son denominados emergencias médicas y está recomendado el tratamiento y resucitación inmediata con líquidos tipo cristaloides; uno de los más importantes principios a entender en el manejo de estos complejos pacientes; es la necesidad para detallar el abordaje inicial y la reevaluación en el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Esta evaluación puede iniciarse con un exhaustivo examen clínico y de las variables fisiológicas que pueden describir el estado clínico del paciente (frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación arterial de

oxígeno, frecuencia respiratoria, temperatura, gasto urinario y otras tantas variables)¹⁴. La ecocardiografía en la atención de pacientes críticos es la modalidad preferida para iniciar la evaluación del shock frente y por encima de la técnicas invasivas; ayuda a determinar la respuesta a los fluidos y la eficacia y la tolerancia de la expansión del volumen sanguíneo en pacientes con shock, independiente de su estado respiratorio^{8,15}.

La decisión para administrar fluidos intravenosos a los pacientes de riesgo; está basada sobre la creencia de si se producirá una expansión del volumen o no, incrementado el gasto cardíaco. Sin embargo, existen dificultades para conocer en los pacientes críticamente enfermos lo fundamental de la fisiología cardiovascular como un punto focal en la decisión que puede ser tomada. Una importante premisa, es que durante la resucitación se puede asumir una contractilidad cardíaca constante.

Los cambios en el gasto cardíaco en respuesta a los fluidos intravenosos son por lo tanto principalmente determinados por cambios en el volumen ventricular de fin de diástole, basado estos conceptos en los clásicos enunciados descritos por Patterson y Starling¹⁵. Como hemos mencionado la monitorización ecocardiográfica es de gran utilidad, en múltiples trabajos se ha evaluado la expansión de la vena cava inferior en ETT y de la vena cava superior en ETE como guía de la respuesta de la fluido terapia inicial, siendo un parámetro descrito en el trabajo de Kanji et al, publicado en el 2014¹⁶, entendido que en paciente sin

shock hemorrágico la colocación de 30ml/kg de fluido intravenoso en la resucitación trae cambios sobre el diámetro y la fluctuación de la vena cava inferior de mayor precisión comparado con la presión venoso central. Otra de las maniobra para revisar el comportamiento del gasto cardíaco y la necesidad de fluidos en el paciente critico usando ecocardiografía de manera sencilla, segura y versátil, es el levantamiento pasivo de las piernas, siendo un fuerte predictor global bastante robusto, teniendo una alta sensibilidad y especificidad¹⁵.

Entonces es el momento de mencionar las múltiples razones para el uso de la técnica del ultrasonido en la unidad de terapia intensiva, siendo reiterativos; la ecocardiografía ha incrementado su uso para la valoración de pacientes críticos como modalidad diagnóstica y para el monitoreo hemodinámico no continuo o intermitente. Los reportes de múltiples estudios; confirman la utilidad que la ecocardiografía puede tener en diferentes escenarios clínicos, tal como la sepsis.

De manera muy precisa y elocuente los autores Vignon y Baron¹⁶ plantean al menos 10 razones para realizar en exclusiva ETE, una de ellas que permite una ventana singular, especial e irrepetible del corazón y los grandes vasos. Esto comparado con el ETT, siendo el ETE de mayor precisión para el diagnóstico de varias condiciones agudas, teniendo alto impacto en la terapéutica en pacientes con ventilación mecánica. Es menos invasivo para el monitoreo que otros métodos probados, pero que ameritan accesos vasculares. El ETE identifica rápidamente la causa del Shock, distinguiendo el taponamiento

cardíaco, embolia pulmonar masiva, mecanismo relacionados a falla cardíaca tales como hipovolemia, vasoplejía, disfunción ventricular derecha e izquierda. El ETE está especialmente indicado; para identificar los intrincados mecanismos que involucren al compromiso circulatorio asociado con el shock séptico¹⁸.

Probablemente una de las razones más poderosas y que nos ocupan en este capítulo; son que el ETE permite una evaluación hemodinámica reproducible y consecutiva. El ETE puede ser usado en dos diferentes escenarios. En primer lugar, aprovechar para la cuantificación, medida y calculo, de parámetros hemodinámicos tales como FEVI, índice cardíaco o índice de colapso de la vena cava superior. Con alta calidad de imagen y reproducibilidad intra e interobservador que rondan el 10%. En segundo lugar, la estimación cualitativa de los gradientes hemodinámicos.

En este sentido, la función sistólica ventricular izquierda puede estar desde normal (y supranormal), deprimida en grado moderado o severo, las variaciones de la vena cava superior con la respiración pueden ser desde nulas o ninguna, moderada (colapso inspiratorio parcial), o marcada (colapso inspiratorio completo). El ventrículo derecho, de igual forma se puede catalogar normal, moderada o severamente dilatado. La ecocardiografía tanto ETT como ETE, proveen información incomparable de la función tanto sistólica como diastólica. Además, el ETE proporciona información en tiempo real del monitoreo de la función ventricular izquierda y representa una

tendencia para cuantificar los índices y guiar la terapia en el enfermo crítico, si la disfunción cardíaca es aguda y reversible tal como ocurre en la cardiomiopatía séptica o se refiere a otra entidad^{17,18}. Vistas las razones, debemos introducir el ETE como una herramienta de trabajo diario en la evaluación de pacientes críticos, para ello es necesario un programa de entrenamiento, discusión de casos y una incitativa de la calidad para la atención de nuestros pacientes.

Métodos de medición de la FEVI por ecocardiografía

Antes de abordar cada uno de los métodos, es necesario precisar que en la ecocardiografía actual los estudios inician siempre con técnica de imagen 2D y de forma casi natural nos paseamos por la otras modalidades tipo Modo M con uso de la técnica de Modo Anatómico o curvo, los distintos Doppler y la técnica 3D que es parte importante de lo que trabajamos hoy día. Ha ido a la par, el desarrollo de los transductores en la actualidad, los matriciales o volumétricos constituidos por más de 3000 elementos, que son capaces de realizar todas las técnicas desde un mismo transductor.

Esto en connivencia, con múltiples áreas donde hoy día se evalúan pacientes para ecocardiografía en estado estable o inestable tales como en el área de emergencia, Unidad de Terapia Intensiva, en el quirófano de cirugía no cardíaca y cardíaca; además hoy con gran entusiasmo en los laboratorios de hemodinámica para el abordaje terapéutico de cardiopatía estructural, puntos estos que han fortalecido de manera muy asertiva el uso y continuo desarrollo de la técnica. Además, no es

solo de dominios de los cardiólogos, sino que se unen de manera más participativa los médicos intensivistas, internistas, emergenciólogos y mención especial los anestesiólogos como lo demuestran las guías de actuación recomendadas por la Sociedad Americana de Ecocardiografía y Anestesiología en el 2013¹⁹ y como deja, también sentado en su editorial del critical care echocardiography, el Dr. Vignon que debe ser de uso habitual e interpretación de los médicos intensivistas⁸.

Lo métodos de estimación FEVI, se basan en obtener la diferencia entre el volumen diastólico y el sistólico del ventrículo izquierdo, expresando esta diferencia como el porcentaje de sangre que abandona el ventrículo en cada sístole, es decir:

$$FEVI = \frac{\text{Volumen Telediastólico} - \text{Volumen Telesistólico}}{\text{Volumen Telediastólico}} \times 100$$

Estimación visual: Aunque desde el punto de vista práctico y en la rutina diaria el operador experimentado, puede estimar la FEVI, es importante reportar un valor preciso que permita en el futuro comparaciones, recordando que la variabilidad interobservador de la ecocardiografía bidimensional puede alcanzar +/- 8 %²¹.

Modo M: La técnica M, aun en vigencia para la evaluación del movimiento de las paredes y válvulas cardíacas, derivado hoy día de la imagen bidimensional, permite en algunas situaciones clínicas una excelente aproximación diagnóstica¹⁹. Como caso concreto, la cuantificación del diámetro del VI y espesor parietal para evaluación

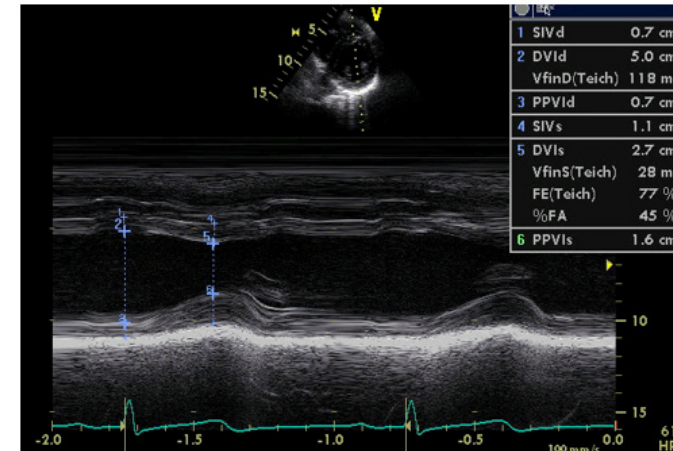
de función sistólica. Desde el eje paraesternal largo, teniendo en cuenta la alineación del cursor en el eje perpendicular del VI y haciendo la medición a nivel del cierre de los velos mitrales²⁰. Se puede hacer uso, del Modo M anatómico para mejorar la alineación con el perpendicular y ser más efectivo en la medida de las cavidades. Esta técnica tiene como ventaja la alta reproducibilidad y la alta resolución temporal; la desventaja la pobre alineación y el uso de una sola dimensión.

Entonces podemos concluir, que la ecocardiografía unidimensional realiza un corte ultrasónico de las estructuras del VI, que se proyecta en una imagen en movimiento a velocidad fija, permitiendo medir los cambios en los diámetros en esa única dimensión durante todo el ciclo cardíaco y asumiendo un modelo geométrico para estimar los volúmenes ventriculares (figura 1). La fórmula más conocida es la establecida por Teicholz, que calcula los volúmenes en sístole y diástole como se expresa a continuación:

$$Volumen = [7 / (2,4 + Diámetro)] \times Diámetro^3$$

Aunque puede aplicarse en ventrículos normales, no es confiable en casos de ventrículos dilatados, trastornos segmentarios de contractilidad, y movimiento alterado del septum interventricular (bloqueo completo de rama izquierda, estimulación por marcapasos, sobrecarga diastólica del ventrículo derecho, etc.).

Figura 1: Modo M de ventrículo izquierdo.

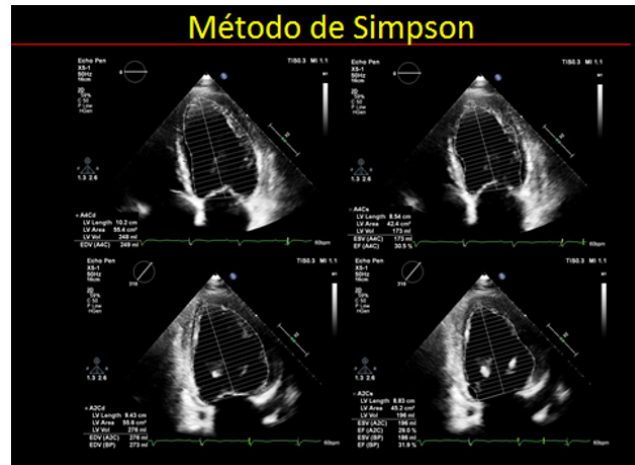


Midiendo los espesores parietal y dimensión de la cavidad ventricular izquierda. Expresando la Fracción de eyección.

Bidimensional: El método más utilizado la regla de Simpson, que no se afecta en caso de deformidades o trastornos segmentarios de contractilidad ventricular. Se dibuja manualmente o de manera semiautomática el endocardio (excluyendo los músculos papilares) utilizando un software presente en la generalidad de los equipos, que utiliza una sumatoria de volúmenes de discos que ocupan toda la cavidad, perpendiculares al eje mayor del VI, estimándose el volumen total en fin de diástole como en fin de sístole, tanto en cortes apicales de 4 y 2 cámaras y la consiguiente FEVI.

En caso de mala ventana ultrasónica o pobre definición del endocardio, se puede utilizar contraste. Los valores normales recomendados al momento son los bidimensionales^{20,21}.

Figura 2: Técnica Bidimensional.



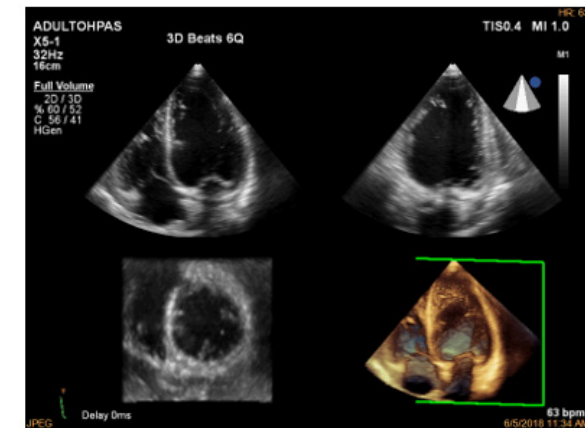
Trazando los bordes endocárdicos, en vista de 4 y 2 cámaras desde la ventana apical, para la obtención de FEVI por Método de Simpson.

Ecocardiografía tridimensional: Esta técnica ha experimentado, un gran avance y transformación desde sus inicios reportados en los años 60. Desde la utilización del tiempo real, gracias a la gran innovación de los transductores volumétricos, como lo comentamos en la introducción del capítulo y de las técnicas de medición, con más de 3 mil componentes. El 3D en tiempo real (RT3D), se ha convertido para muchos de nosotros en una herramienta de rutina, sin dejar de reconocer que lleva implícito una curva de aprendizaje necesaria y un tanto tortuosa para la compresión, obtención y procesado; para conseguir imágenes de buena calidad y que permitan interpretación. Podemos evaluar en la actualidad anatomía cardíaca, función ventricular, velocidad de flujo sanguíneo y enfermedad valvular.

Esta tecnología, podemos afirmar que es segura, confiable, versátil, comprensiva y costo-efectiva.

En la actualidad el RT3D es capaz de obtener datos volumétricos con una tasa de procesamiento de cuadros (frame rate) suficiente para representar el movimiento cardíaco. Una de las grandes diferencias para la obtención de la imagen RT3D, es un transductor con arreglo en matriz, los cristales están dispuestos en forma de grilla. Por lo tanto, mientras que la imagen tomográfica obtenida con un transductor bidimensional es plana (es decir carece de profundidad), el transductor matricial permite la adquisición de un volumen tridimensional en forma piramidal²². Considerando que todo el proceso es de manera automática, sin intervención de la mano del operador, desde un solo punto de insonación, se obtiene el volumen completo (figura 3).

Figura 3: Volumen completo.



Reflejan los 3 planos de obtención de la imagen tridimensional venida del complemento de los 3 planos bidimensionales.

En nuestra rutina clínica, la ecocardiografía tridimensional la utilizamos para la cuantificación de cavidades dada la precisión de la técnica para evaluar el volumen ventricular siendo imperativo para conocer el estado funcional del ventrículo izquierdo.

Los estudios han demostrado; como ya hemos mencionado, que los volúmenes y la fracción de eyección son predictores de futuros eventos cardiovasculares en pacientes con variadas condiciones cardíacas. Sin embargo, en la ecocardiografía de dos dimensiones, el ventrículo es asumido con una forma pre determinada, elipse prolata, y los volúmenes son calculados basados en esta asunción geométrica.

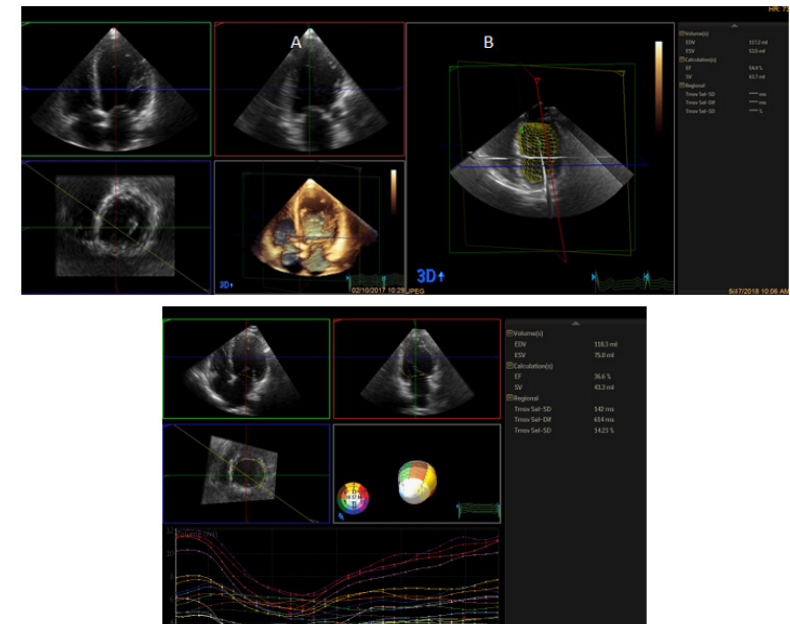
La ecocardiografía bidimensional para obtener el volumen del VI, puede infraestimar la medida comparada con la resonancia magnética cardíaca. Por el contrario, la ecocardiografía tridimensional tiene ventajas en la adquisición del volumen completo con registro de excelente seguridad y reproducibilidad de los datos; y los reportes confirman una mejor correlación con las mediciones obtenidas por resonancia magnética cardíaca, midiendo volúmenes con menor infraestimación del resultado final. En el 3D, el volumen tanto diastólico y sistólico final son medidos por una delineación semiautomática del borde en el espacio 3D con ajustes manuales si son requeridos (Figura 4).

El 3D elimina la asunción geométrica o la circunstancia de una vista con “foreshortened” un error bastante común con el uso de

2D24. Considerando que la técnica no está disponible en todos los centros, nosotros tenemos la fortuna contar con esta tecnología y acumular experiencia clínica con tecnología 3D, tanto transtoracica como tranesofagica; aun cuando solo para evaluación de pacientes en consulta externa, ya ampliaremos para la atención de pacientes en situación crítica.

Siendo la técnica tridimensional más precisa, al tener mejores y más ensayos clínicos de seguro que será parte del apoyo tecnológico para los médicos intensivistas.

Figura 4: Análisis de Ventrículo izquierdo.



Eco 3D transtoracica A: Alineación de los ejes. B volumen completo con el rendering del VI. C. Cuantificación de los datos de volumen máximo y datos de fracción de eyección, además segmentación del VI.

CONCLUSIONES

Visto, el desarrollo de la técnica ecocardiografía y la necesidad de la evaluación acertada del paciente críticamente enfermo, con datos clínicos de estado de Shock, es absolutamente valido la monitorización hemodinámica con técnica semi invasiva como el ETE; como una mejor técnica para la visualización de la estructuras cardíacas y el entendimiento de los complejos procesos que participan en la fisiopatología de estos pacientes muy por encima del ETT.

Además, debemos incentivar, en todos los ámbitos donde se evalúan pacientes que necesitan resucitación; en el contexto de shock, que debe ser guiado por la imagen ecocardiografía y para lograr que sea universal, es imperativo que en los estudios de formación académica esto sea una herramienta de fácil acceso para todos, con conceptos claros y propósitos bien definidos. Solo esperamos; que en el futuro muy cercano sea el médico intensivista quién tome el comando de esta técnica en su ámbito de acción de manera autónoma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dittoe N, Stultz D, Schwartz BP, Hahn HS. Quantitative left ventricular systolic function: from chamber to myocardium. Crit Care Med. 2007;35 Suppl 8:330-95.
2. Otto. Left and Right Ventricular Systolic In Function Textbook of Clinical Echocardiography 5th Edition.
3. A. Ochagavía, L. Zapatab, A. Carrillo c, A. Rodríguez, M. Guerrero y J.M. Ayuelae Evaluación de la contractilidad y la postcarga en la unidad de cuidados intensivos Med Intensiva. 2012;36(5):365---374.
4. Rebecca T. Hahn, Theodore Abraham, Mark S. Adams, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anestesiologists. Francisco Torrent-Guasp Estructura y función del corazón Rev Esp Cardiol 1998; 51: 91-102.
5. Nelson Baez Noyer. Ecocardiografía normal. En “De la clínica a la Ecocardiografía”. Santo Domingo, República Dominicana; 2011.
6. J.M. Ayuela Azcaratea, F. Clau Terréb, A. Ochagavía y R. Vicho Pereirad Papel de la ecocardiografía en la monitorización hemodinámica de los pacientes críticos Med Intensiva 2012;36(3):220-232.

7. Philippe Vignon What is new in critical care echocardiography? *Critical Care* (2018) 22:40.
8. Maurizio Cecconi, Daniel De Backer, Massimo Antonelli et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014 40:1795–1815.
9. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Eng J Med* 2013; 369:1726–1734.
10. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, De Backer D, Payen D Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006; 34:589–597.
11. Appropriate use of echocardiography. ACCF/ASE/AHA Appropriate use criteria for echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:229-67.
12. Philippe Vignon, Tobias M. Merz and Antoine Vieillard-Baron Ten reasons for performing hemodynamic monitoring using transesophageal echocardiography *Intensive Care Med* 2017 Jul;43(7):1048-1051.
13. Andrew Rhodes, Laura E. Evans, Waleed Alhazzani et al Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 *Intensive Care Med* (2017) 43:304–377

14. Boyd JH, Sirounis D, Maizel J, Slama M. Echocardiography as a guide for fluid management. *Crit Care*. 2016;20:274.
15. Kanji HD, McCallum J, Sirounis D, MacRedmond R, Moss R, Boyd JH. Limited echocardiography-guided therapy in subacute shock is associated with change in management and improved outcomes. *J Crit Care*. 2014;29:700–5.
16. Philippe Vignon, Tobias M. Merz and Antoine Vieillard-Baron Ten reasons for performing hemodynamic monitoring using transesophageal echocardiography 2017 Jul;43(7):1048-1051
17. Aneman A, Vieillard-Baron A (2016) Cardiac dysfunction in sepsis. *Intensive Care Med* 42(12):2073–2076
18. Harvey Feigenbaum. Role of M-mode Technique in Today's Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:240-57.
19. Roberto M Lang, Luigi P Badano, Victor Mor-Avi, et al Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39
20. James H. McGowan and John G. F. Cleland, Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: A systematic review of 3 methods *Am Heart J* 2003;146:388–97
21. Julio A. Panza. Ecocardiografia tridimensional en tiempo real. *REV ARGENT CARDIOL* 1999; 67: 365-375 .
22. Aune E, Baekkevar M, Rodevand O, Otterstad JE. Reference

values for left ventricular volumes with real-time 3-dimensional echocardiography. Scand Cardiovasc J 2010;44:24.

23. Victor Chien-Chia Wu^{1,2} and Masaaki Takeuchi Three-Dimensional Echocardiography: Current Status and Real-Life Applications. Acta Cardiol Sin 2017;33:107_118.

DESCENSO DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS EN SEPSIS

DOWNREGULATION OF ADRENERGIC
RECEPTORS IN SEPSIS

DESCREGULAÇÃO DE RECEPTORES
ADRENÓRICOS NA SEPSE

Capítulo 5

Santiago Xavier Aguayo Moscoso. MD.

DESCENSO DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS EN SEPSIS

RESUMEN

El sistema adrenérgico es un modulador clave en la función y homeostasis cardiovascular, que tiene receptores distribuidos en el cuerpo. Sin embargo, esta homeostasis se puede ver interrumpida o alterada en situaciones como la sepsis, shock séptico y fallo multiorgánico. En esta revisión, determinaremos cómo afecta la sepsis a los receptores adrenérgicos.

Palabras claves: Receptores adrenérgicos, sepsis, disfunción miocárdica (Fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

The adrenergic system is a key modulator in cardiovascular function and homeostasis, which has receptors distributed throughout the body. However, this homeostasis can be interrupted or altered in situations such as sepsis, septic shock and multiorgan failure. In this review, we will determine how sepsis affects adrenergic receptors.

Key words: Adrenergic receptors, sepsis, myocardial dysfunction (Source: MESH NIH).

RESUMO

O sistema adrenérgico é um modulador chave na função cardiovascular e na homeostase, que possui receptores distribuídos por todo o corpo.

No entanto, essa homeostase pode ser interrompida ou alterada em situações como sepse, choque séptico e falência multiorgânica. Nesta revisão, vamos determinar como a sepse afeta os receptores adrenérgicos.

Palavras chave: Receptores adrenérgicos, sépsis, disfunção miocárdica (Fonte: DeCS BIREME).

INTRODUCCIÓN

Una de las principales causas de morbilidad en la terapia intensiva es la sepsis, con una mortalidad que alcanza el 50% en situaciones de shock. El shock y la falla multiorgánica, contribuyen a la disfunción inducida por sepsis, y la sobrestimulación adrenérgica puede exacerbar la disfunción miocárdica ⁽¹⁻⁷⁾. Para comprender esta situación, veamos en qué consiste el sistema adrenérgico.

SISTEMA ADRENÉRGICO

La homeostasis cardiovascular requiere de la interrelación de algunos sistemas neurohormonales. Entre ellos, el sistema nervioso adrenérgico (SNA) interviene tanto en las condiciones fisiológicas como en las patológicas.

Este sistema, no solo actúa en la regulación de las funciones cardiovasculares, sino también a nivel inmunológico, hemostático y metabólico. El SNA posee receptores distribuidos en el cuerpo como en las células inmunológicas, vasos, pulmones, tejido adiposo, músculo esquelético, cerebro y corazón ⁽⁴⁾.

Cuando se estimula el SNA, la función cardiovascular ocasiona lo que se conoce como respuesta de lucha o huida, que se manifiesta con:

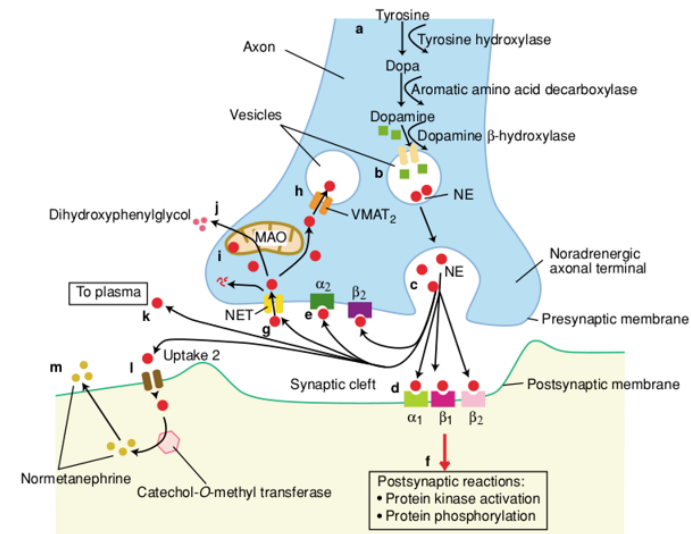
- Taquicardia (cronotropismo positivo).
- Aumento de la contractilidad cardíaca (inotropismo positivo).
- Aceleración de la conducción auriculoventricular (dromotropismo positivo).
- Reducción de la capacitancia venosa.

- Constricción de los vasos de resistencia

¿Quiénes son los mediadores de estos efectos? Las catecolaminas. Epinefrina (adrenalina), principalmente liberada por la médula suprarrenal, y norepinefrina (noradrenalina), liberada por terminales nerviosos simpáticos ⁽⁸⁾ (Figura 1), son las que actúan en sitios del organismo en donde existen receptores para que cumplan sus funciones: los receptores adrenérgicos (RA). Estos receptores son de dos tipos:

- Receptores alfa (α)
- Receptores beta (β)

Figura 1. Esquema de la terminación axonal, con la liberación de norepinefrina.



Tomado de Tellioglu, T. 2001 ⁽⁹⁾.

Se describen en total tres tipos y nueve subtipos de RA (4):

- Receptor $\alpha 1$ ($\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1D$)
- Receptor $\alpha 2$ ($\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$)
- Receptor β ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$)

RECEPTOR B-ADRENÉRGICO

Es un receptor de 7 dominios transmembrana acoplada a la proteína G, con una región N-terminal extracelular y un extremo C intracelular. Como se comentó, existen tres subtipos de receptores β . Los $\beta 1$ predominan en el corazón, los $\beta 2$ en las células musculares lisas y bronquios, y los $\beta 3$ en el tejido adiposo ^(4, 10). Se ha descrito otro subtipo, el $\beta 4$, pero es probable que el $\beta 4$ represente un nuevo estado funcional del receptor $\beta 1$ ⁽¹¹⁾. Los receptores $\beta 1$, se encuentran a nivel postsináptico.

Una vez que se forma el complejo agonista receptor, se activa la enzima adenilciclase que estimula la formación del monofosfato de adenosina cíclica (AMPc). El AMPc activa proteinquinasas y proteinfosfatasas que agregan grupos fosfatos responsables de los efectos cardiovasculares.^(4,8)

Estos efectos de los RA cardíacos son la regulación de la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica en respuesta a las catecolaminas. De hecho, la estimulación del receptor $\beta 1$ y en menor medida del $\beta 2$, aumenta la contractilidad cardíaca, la frecuencia cardíaca y la tasa de relajación ^(4, 8).

¿QUÉ OCURRE EN LA SEPSIS A NIVEL CARDÍACO?

FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA EN SEPSIS

Para el desarrollo de la miocardiopatía séptica, interactúan varios actores:

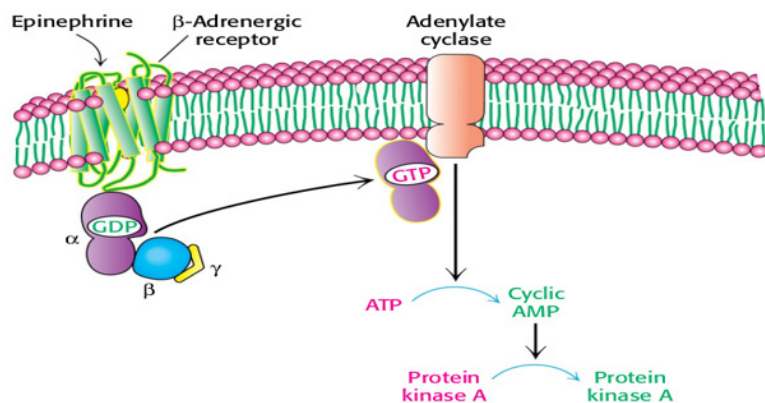
- Estructurales
- Moleculares.
- Metabólicos.
- Óxido nítrico.
- Genéticos.
- Hemodinámicos
- Microvasculares
- Mitocondriales
- Especies de oxígeno reactivo.
- Calcio.
- Apoptosis de cardiomiocitos.
- Desregulación de la señal beta adrenérgica (12,13).

En un paciente séptico actúa la excesiva activación del SNA, afectando el funcionamiento cardíaco, como sucede en la falla cardíaca crónica. Sin embargo, la alta producción de catecolaminas endógenas provoca un desequilibrio en esta función reguladora y perpetúa la disfunción orgánica ⁽¹⁴⁾. Para poner en jaque la situación, en pacientes con shock séptico, se utiliza vasopresores. La noradrenalina y adrenalina se emplean por sus efectos vasoconstrictores adrenérgicos α , pero

también actúan sobre los receptores β -adrenérgicos, principalmente ^(7, 12, 15, 16).

Normalmente, a nivel molecular, cuando existe la activación por agonistas específicos, las proteínas Gs (estimuladoras) activadas, aumentan el AMPc a través de la vía dependiente de la adenilato ciclasa ⁽¹⁷⁾. El AMPc activa la proteína quinasa A, que a su vez fosforila numerosos objetivos en la célula como los canales transmembrana, y modula la transcripción nuclear ⁽¹⁸⁾. (Figura 2).

Figura 2. La epinefrina se liga al receptor e inicia la señal de transducción a través de la proteína G.



Tomado de Berg. 2002 ⁽¹⁹⁾.

¿Por qué el corazón no funciona de manera óptima en la sepsis?

Se ha demostrado que los niveles de AMPc están atenuados después de la estimulación β -adrenérgica, lo que conduce a una disminución del rendimiento miocárdico. La sepsis disminuye los receptores β por

fosforilación e internalización, reduciendo la densidad de estos en la superficie celular. La disminución del receptor β -adrenérgico y la alteración de la señalización β -adrenérgica son el mecanismo clave en esta desregulación autonómica ^(7, 16, 20).

El desacoplamiento de los receptores β -adrenérgicos altera las vías de transducción a través de la disminución de la expresión de proteínas Gs y aumento de la actividad de las proteínas Gi (inhibidoras). La sepsis puede causar un aumento de la actividad de la proteína Gi y una disminución de la acumulación de AMPc. La actividad de la proteína Gs puede disminuir por la producción de citoquinas inflamatorias, lo que conduce a la disminución de la respuesta β -adrenérgica a las catecolaminas ⁽²¹⁾.

Por lo tanto, en la desregulación autonómica, las modificaciones metabólicas que se encuentran incluyen resistencia a las catecolaminas, a pesar de tener niveles circulantes elevados de estas sustancias, un efecto mediado por la disminución de la densidad adrenoreceptores miocárdicos, disrupción de las señales de transducción e incremento de la expresión de la proteína Gi. La depresión cardíaca séptica, así, puede estar relacionada con una menor capacidad de respuesta a las catecolaminas intrínsecas (de catecolaminización) ^(22, 23, 24).

UTILIDAD CLÍNICA ACTUAL

¿Cómo se puede medir estos receptores β adrenérgicos o cómo podemos saber que ese corazón está fallando?

Un evento particular en el shock séptico es el desarrollo de disfunción

cardíaca, hasta en un 50% de los pacientes. La definición de cardiomiopatía inducida por sepsis se caracteriza históricamente por la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI), la dilatación del VI y su recuperación en 7 a 10 días ⁽⁷⁾. También se observan disfunción y dilatación del ventrículo derecho ⁽²⁵⁾.

Estudios clínicos que evaluaron la función cardíaca de pacientes con sepsis por ecocardiografía mostraron una fracción de eyección reducida, seguida de disfunción tanto sistólica como diastólica ⁽²⁶⁾.

En un grupo de pacientes sépticos, Parker ⁽²⁷⁾ reportó incremento del volumen de fin diástole VI (LVEDV) y reducción de la Fracción de eyección VI (LVEF) en sobrevivientes, mientras que los no sobrevivientes mostraron volúmenes VI y FE normales, y volumen sistólico bajo. En los sobrevivientes el incremento de los volúmenes del VI y la reducción de la FE fue reversible.

Esto sugiere que la dilatación ventricular podría ser un mecanismo compensatorio y protector para mantener un adecuado gasto cardíaco frente a la depresión miocárdica. Estas investigaciones tempranas de la función sistólica cardíaca en shock séptico, describía la paradoja del peor pronóstico en aquellos quienes tuvieron tempranamente una función sistólica normal.

Sin embargo, estudios ecocardiográficos posteriores, no encontraron relación entre las dimensiones del VI, VD y la función sistólica con respecto al pronóstico en sepsis ⁽²⁵⁾. Actualmente, los estudios revelan

que una significativa proporción de los no sobrevivientes con sepsis o shock séptico actualmente muestran una temprana depresión del LVEF ^(28, 29).

Con respecto a la función del VD y el pronóstico, estudios ecocardiográficos ⁽³⁰⁾, no confirmaron el reporte inicial de Parker. En el estudio realizado por Landesberg ⁽³¹⁾ se encontró que la dilatación del VD fue un factor independiente asociado con mortalidad, en total con mayor APACHE, falla renal y disfunción diastólica VI.

La disfunción miocárdica relacionada a la sepsis se puede manifestar con ⁽³²⁻³⁴⁾:

- Disfunción sistólica del VI.
- Disfunción diastólica del VI.
- Disfunción del VD.

Estas alteraciones, se pueden presentar solas o en combinación.

DISFUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

La mayoría de los estudios han documentado que la disfunción sistólica del VI es reversible, con un incremento en la LVEF durante la fase aguda de la sepsis con la subsecuente normalización como se comentó después de 7 a 10 días ^(32, 35).

DISFUNCIÓN DIASTÓLICA VENTRICULAR IZQUIERDA

Varios estudios han demostrado que la disfunción diastólica del VI tiene una mayor relevancia clínica que la disfunción sistólica del VI en predecir los peores desenlaces clínicos en pacientes con sepsis y

shock séptico, incluida la mortalidad a corto y largo plazo ^(31, 36, 37).

DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA

La disfunción del VD se observa hasta el 60% de todos los pacientes que presentan sepsis grave y shock séptico y, a menudo, se presenta en asociación con disfunción sistólica y/o diastólica del VI ^(32,37, 38).

Como podemos ver, existe afectación de diversa índole. Otro de los puntos que tenemos que analizar, es el siguiente:

OBSTRUCCIÓN DINÁMICA DEL TRACTO DE SALIDA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (LVOTO)

Se describió por primera vez en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica (CMH) y generalmente se debe al movimiento sistólico anterior de la valva anterior de la válvula mitral, caracterizado por una curva de flujo Doppler en forma de sable con aceleración tardía ⁽³⁹⁾. Sin embargo, muchos informes de casos clínicos indican que los pacientes de cuidados intensivos sin CMH también pueden desarrollar LVOTO ⁽⁴⁰⁾.

En pacientes con shock séptico la LVOTO no parece ser inusual en pacientes con shock séptico. Durante un período de 28 meses, en una serie consecutiva de 218 pacientes con shock séptico, se observó 22% de pacientes con LVOTO. La mortalidad fue alta en este grupo de pacientes, hasta un 53% en comparación con los pacientes con shock séptico sin LVOTO (24%). El VI era hipercontráctil. Dos pacientes tenían hipertrofia del VI preexistente, el 43% tenía un grosor de la pared

posterior diastólica de al menos 12 mm, el 4% tenía un grosor diastólico del tabique al menos 13 mm y el 19% tenía una prominencia septal de grosor máximo al menos 15 mm. A pesar del aparente engrosamiento la masa del VI calculada estaba dentro del rango normal.

Esto indica que el engrosamiento de la pared observado en la ecocardiografía bidimensional correspondió en realidad a una pseudohipertrofia. Todos los pacientes con LVOTO respondieron a la infusión de líquidos (a pesar de la ausencia de variaciones en la presión del pulso) con LVOTO disminuido, aumento del gasto cardíaco y mejoría clínica ⁽⁴⁰⁾.

ENFOQUE TRASLACIONAL

Dentro del manejo en las enfermedades cardiovasculares (isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, hipertensión), están los medicamentos que actúan a nivel del SNA, como por ejemplo los bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos ⁽¹⁰⁾.

Durante varios años, los estudios se han centrado en los efectos beneficiosos de la terapia con bloqueadores β -adrenérgicos para tratar la sepsis ^(4,41), lo que sugiere que esta puede ser una intervención terapéutica prometedora.

La terapia con bloqueadores β controla la frecuencia cardíaca y atenúa los efectos perjudiciales de la estimulación del receptor β -adrenérgico en el shock séptico ⁽⁴²⁾.

Utilizar beta bloqueantes en la sepsis, parece algo paradójico, porque

sería romper con la respuesta adaptativa, pero por otro lado, sería interrumpir los efectos tóxicos de las catecolaminas. Morelli⁽⁴²⁾, demostró que en pacientes con shock séptico, el uso de esmolol redujo la mortalidad.

La microcirculación juega un rol importante en la sepsis, por lo que es importante comprender el rol de los betabloqueantes a ese nivel⁽⁴³⁾.

De todas formas, los resultados de los estudios ESMOSEPSIS (Esmolol Effects on Heart and Inflammation in Septic Shock) y THANE (Hemodynamic Tolerance and Anti-inflammatory Effects of Esmolol During the Treatment of Septic Shock), nos orientarán mejor si utilizaremos beta bloqueantes en la sepsis.

CONCLUSIONES

- Los receptores β están disminuidos por aumento de la actividad de las proteínas Gi.
- El tratamiento con bloqueadores β es prometedor, ya que atenúa los efectos de las catecolaminas.
- En el tratamiento de la Campaña de sobrevida a la sepsis, se encuentra el uso de antibióticos, fluidoterapia, uso de vasoactivos, etc. ¿Estarán dentro de las recomendaciones próximamente el uso de betabloqueantes?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B, CUB-Réa Network. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 15;168(2):165–72.
2. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *The Lancet*. 2005 Jan 1;365(9453):63–78.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
4. De Montmollin E, Aboab J, Mansart A, Annane D. Bench-to-bedside review: Beta-adrenergic modulation in sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2009;13(5):230.
5. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1546–54.
6. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003 Jan 9;348(2):138–50.
7. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med*. 2007 Jun;35(6):1599–608.
8. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 3;54(19):1747–62.

9. Tellioglu, T., & Robertson, D. Genetic or acquired deficits in the norepinephrine transporter: Current understanding of clinical implications. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 3(29), 1-10. 2001.
10. Barrese V, Taglialatela M. New advances in beta-blocker therapy in heart failure. *Front Physiol*. 2013;4:323.
11. Granneman JG. The putative beta4-adrenergic receptor is a novel state of the beta1-adrenergic receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 Feb;280(2):E199-202.
12. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care*. 2014 Aug;29(4):500–11.
13. Suzuki T, Suzuki Y, Okuda J, Kurazumi T, Suhara T, Ueda T, et al. Sepsis-induced cardiac dysfunction and β -adrenergic blockade therapy for sepsis. *J Intensive Care* [Internet]. 2017 Mar 3 [cited 2018 Nov 9];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5335779/>.
14. Pemberton P, Veenith T, Snelson C, Whitehouse T. Is It Time to Beta Block the Septic Patient? *BioMed Res Int*. 2015;2015:424308.
15. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock:

2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580–637.
16. Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart. *Br J Anaesth*. 2010 Jan 1;104(1):3–11.
17. Wallukat G. The beta-adrenergic receptors. *Herz*. 2002 Nov;27(7):683–90.
18. Zaugg M, Schaub MC, Pasch T, Spahn DR. Modulation of β -adrenergic receptor subtype activities in perioperative medicine: mechanisms and sites of action. *Br J Anaesth*. 2002 Jan 1;88(1):101–23.
19. Berg, J, Tymoczko J, Stryer L. *Biochemistry*. New York: W.H. Freeman. 2002.
20. Suzuki T, Morisaki H, Serita R, Yamamoto M, Kotake Y, Ishizaka A, et al. Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit Care Med*. 2005 Oct;33(10):2294–301.
21. Matsuda N, Hattori Y, Akaishi Y, Suzuki Y, Kemmotsu O, Gando S. Impairment of Cardiac β -Adrenoceptor Cellular Signaling by Decreased Expression of Gs α in Septic Rabbits. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2000 Dec 1;93(6):1465–73.
22. Sharshar T, Annane D, de la Grandmaison GL, Brouland JP, Hopkinson NS, Françoise G. The neuropathology of septic shock. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2004 Jan;14(1):21–33.
23. Sharshar T, Gray F, Lorin de la Grandmaison G, Hopkinson NS, Ross E, Dorandeu A, et al. Apoptosis of neurons in

cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet Lond Engl*. 2003 Nov 29;362(9398):1799–805.

24. Cariou A, Pinsky MR, Monchi M, Laurent I, Vinsonneau C, Chiche J-D, et al. Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? *Intensive Care Med*. 2008 May;34(5):917–22.
25. Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2013 May 27;17(3):R96.
26. Charpentier J, Luyt C-E, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):660–5.
27. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;100:483-90.
28. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, et al. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:1701-6.
29. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2009;37:441-7.

30. Furian T, Aguiar C, Prado K, et al. Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: Relation to endothelial function and mortality. *J Crit Care* 2012;27:319.e9-15
31. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J* 2012;33:895-903.
32. Pulido JN, Afessa B, Masaki M, Yuasa T, Gillespie S, Herasevich V et al. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clin Proc* 2012; 87:620-628.
33. Vallabhajosyula S, Jentzer JC, Geske JB, Kumar M, Sakhuja A, Singhal A et al. New-onset heart failure and mortality in hospital survivors of sepsis-related left ventricular dysfunction. *Shock* 2017; 19:doi: 10.1097/SHK.0000000000000952. [Epub ahead of print].
34. Vallabhajosyula S, Kumar M, Pandompatam G, Sakhuja A, Kashyap R, Kashani K et al. Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in sepsis and septic shock: an 8-year historical cohort study. *Ann Intensive Care* 2017; 7:94.
35. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care* 2011; 1:6.
36. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, Cecconi M. Diastolic dysfunction and mortality

in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41:1004-1013.

37. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, Levin PD, Goodman S, Abu-Baih A et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation*. *Crit Care Med* 2014; 42:790-800.
38. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, Augarde R, Prin S, Page B, Jardin F. Early preload adaptation in septic shock? Atransesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology* 2001; 94:400-406.
39. Authors/Task Force members. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35:2733–2779.
40. Chauvet JL, El-Dash S, Delastre O, et al. Early dynamic left intraventricular obstruction is associated with hypovolemia and high mortality in septic shock patients. *Crit Care* 2015; 19:262–266.
41. Rudiger A. Beta-block the septic heart. *Crit Care Med*. 2010 Oct;38(10 Suppl):S608-612.
42. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of heart rate control with esmolol

on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct 23;310(16):1683–91.

43. Dünser MW, Takala J, Brunauer A, Bakker J. Re-thinking resuscitation: leaving blood pressure cosmetics behind and moving forward to permissive hypotension and a tissue perfusion-based approach. *Crit Care Lond Engl*. 2013 Oct 8;17(5):326.

SECCIÓN III

TÓPICOS MISCELÁNEOS

MEGADOSIS DE ESTEROIDES EN EL ENFERMO CRÍTICO: ¿CUÁNDO ESTÁN INDICADOS?

MEGADOSIS OF STEROIDS IN THE CRITICAL
SICK: ¿WHEN ARE THEY INDICATED?

MEGADOSIS DE ESTERÓIDES NO DOENTE
CRÍTICO: ¿QUANDO SÃO INDICADOS?

Capítulo 6

Jorge Luis Velez. MD. MSc. PhD (c)

Fernando Martinez A. MD.

MEGADOSIS DE ESTEROIDES EN EL ENFERMO CRÍTICO: ¿CUÁNDO ESTÁN INDICADOS?

RESUMEN

Cada vez es más frecuente el ingreso de pacientes con enfermedades reumatológicas y autoinmunes descompensadas y con compromiso vital inminente a las unidades de cuidado intensivo, a más de soportar los fallos orgánicos que amenazan la vida de éstos pacientes, se debe procurar controlar y frenar la catástrofe orgánica establecida, para ello los esteroides son fármacos de primera línea, solos, o en conjunto con otros medicamentos inmunomoduladores/inmunosupresores. Sin embargo, ¿cuando recurrir a los esteroides a dosis convencionales por vía oral/intravenosa o cuando administrar pulsos (megadosis)?.

En esta revisión trataremos de contestar esta pregunta con la mejor evidencia disponible y tratar de entregar una herramienta para toma de decisiones para los médicos que atienden a estos pacientes.

Palabras claves: Esteroides, reumatología, vasculitis. (Fuente: DECS-BIREME).

ABSTRACT

Increasingly, patients with decompensated rheumatologic and autoimmune diseases and with imminent vital commitment to intensive care units are more frequent, in addition to supporting the organic failures that threaten the lives of these patients, care must be taken to control and stop the catastrophe established organic, for this

the steroids are first-line drugs, alone, or in conjunction with other immunomodulatory / immunosuppressive drugs. However, when resorting to steroids at conventional doses orally / intravenously or when administering pulses (megadoses)?.

In this review, we will try to answer this question with the best available evidence and try to deliver a decision-making tool for the physicians who care for these patients.

Key words: Steroids, rheumatology, vasculitis. (Source: MeSH-NLH).

RESUMO

Cada vez mais, os pacientes com doenças reumáticas e autoimunes descompensadas e com comprometimento vital iminente com unidades de terapia intensiva são mais frequentes, além de apoiarem as falhas orgânicas que ameaçam a vida desses pacientes, deve-se ter o cuidado de controlar e parar a catástrofe estabelecido orgânico, para isso os esteróides são fármacos de primeira linha, sozinhos, ou em conjunto com outras drogas imunomoduladoras / imunossupressoras. Contudo, quando recorrendo a esteróides em doses convencionais oralmente / intravenosamente ou administrando pulsos (megadoses)?

Nesta revisão, tentaremos responder a essa pergunta com as melhores evidências disponíveis e tentar fornecer uma ferramenta de tomada de decisão para os médicos que cuidam desses pacientes.

Palavras-chave: Esteróides, reumatologia, vasculite. (Fonte: DECS-BIREME).

CONTEXTO HISTÓRICO

En 1929, Hench observó que los pacientes con artritis reumatoidea (AR), que simultáneamente sufrían "hepatitis", o resultaban embarazadas, tenían gran mejoría de las manifestaciones inflamatorias de la AR, esto atribuible a la producción de un "compuesto X" durante estas situaciones.

En 1930 se aislaron seis compuestos cristalinos adrenocorticales: A, B, C, D, E y F. El E era el más promisorio. En la Clínica Mayo en 1948, se sintetizó el compuesto E o cortisona y se utilizó por primera vez para el tratamiento de la AR, sin embargo, hubo al poco tiempo decepción, dados sus innumerables efectos secundarios. En 1950, Hench, Kendall, Slocumb y Polley recibieron el premio Nobel de Medicina por este magno descubrimiento. De lo narrado en adelante, los glucocorticoides han sido un pilar farmacológico y tal vez una panacea médica, dada su indudable utilidad en enfermedades autoinmunes y otras, por ejemplo, en el manejo de la insuficiencia suprarrenal del enfermo crítico (antes insuficiencia suprarrenal relativa), su vía administración va desde la oral hasta la intravenosa en infusión continua o dosis de carga (pulsos).

En éste capítulo, nos enfocaremos en el uso de pulsos, estrategia iniciada de forma paralela al nacimiento de los trasplantes renales en la década de los 60 del siglo pasado, en donde, éstas megadosis fueron usadas para tratar los rechazos y ahora su indicación actual aplica al contexto autoinmune, considerándose emergencia reumatológica.

INTRODUCCIÓN

En el contexto de las enfermedades autoinmunes existen situaciones críticas que requieren tratamiento urgente y agresivo. Este escenario se reserva para situaciones agudas que comprometen la vida del individuo o la función de algún órgano, por ejemplo, la hemorragia pulmonar de origen autoinmune, la glomerulonefritis rápidamente progresiva o la anemia hemolítica autoinmune grave en pacientes con lupus eritematoso o vasculitis sistémica.

Los glucocorticoides son fármacos relevantes con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Dichas propiedades son atribuidas a tres efectos distintos: genómicos, no genómicos específicos y no genómicos inespecíficos ⁽¹⁾.

Los mecanismos genómicos son los más estudiados y mejor entendidos. Al ser sustancias lipofílicas, atraviesan fácilmente la membrana celular y se unen a receptores citosólicos, éste complejo glucocorticoide-receptor es traslocado al núcleo y se une a sitios específicos de ADN donde se inicia o inhibe la transcripción de genes; de esta manera ocurre la síntesis de proteínas ⁽¹⁾.

Los efectos no genómicos no son genéticos, se observan segundos después de la administración de grandes dosis de glucocorticoides (pulsos)⁽²⁾. Los pulsos de metilprednisolona actúan inhibiendo el ingreso de calcio y sodio a través de la membrana celular⁽²⁾; así interfieren con la activación de los linfocitos. Tradicionalmente se han

utilizado dosis 30 mg/kg/dosis de metilprednisolona en niños o dosis “estandarizadas”, máximo de 1 gramo conocidas como “pulsos de metilprednisolona”⁽³⁾; gracias a ello, conocemos de sus propiedades inmunosupresoras⁽⁴⁾.

Las dosis elevadas de esteroides por vía endovenosa difieren de las dosis orales en calidad y en cantidad. Los máximos efectos de supresión de los linfocitos en cultivos mixtos se alcanzan con concentraciones de 1 a 10 mg/mL de metilprednisolona; a las dos horas de administrar 1 gramo de metilprednisolona en el adulto⁽⁵⁾.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los efectos clínicos inmunosupresores observados cuando se administran dosis altas de glucocorticoides por vía intravenosa ocurren demasiado rápido para ser explicados solamente por el mecanismo de acción clásico (genómico). La evidencia sugiere que los altos niveles in vivo de esteroides obtenido por terapia de pulsos tienen efectos farmacológicos cualitativamente diferentes que los producidos en dosis más bajas. Dosis altas de inhiben la acción de FN kappa B (transrepresión) sólo con concentraciones dentro de la célula obtenidas por las dosis más altas orales o intravenosas⁽⁶⁾.

Se han postulado 3 efectos de los glucocorticoides en las células resultantes de diferentes concentraciones: (a) las bajas concentraciones median los efectos vía genómica; (b) las concentraciones medias se unen también a receptores de la superficie celular, que activan la transmisión de señal de membrana para eventos intracelulares

genómicos y no genómicos; y (c) las concentraciones muy altas se disuelven en la membrana de la célula dando como resultado una mayor estabilidad de la membrana y una función celular no genómica reducida⁽⁷⁾.

Una sola dosis alta de glucocorticoides tiene un fuerte efecto debido a la saturación del 100% de los receptores citosólicos; sin embargo, el efecto duraría sólo por un corto período de tiempo porque la ocupación del receptor vuelve rápidamente al valor original a menos que administre una nueva dosis⁽⁸⁾; por lo tanto, una sola dosis alta es poco probable que tenga un efecto sostenido.

En general, parece que los efectos de los pulsos incluyen la regulación a la baja de la activación de la respuesta inmune y de la producción de citoquinas proinflamatorias, llevando a la expresión reducida de moléculas de adhesión y movimiento reducido de neutrófilos a los sitios de inflamación. Estos efectos son cualitativamente similares a aquellos vistos con terapia anti-FNT-alfa⁽⁹⁾.

PULSOS DE GLUCOCORTICOIDES EN EL PACIENTE CRÍTICO

Las dosis altas de corticoides intravenosos han llegado a ser utilizados en una variedad de condiciones. Un estudio Latinoamericano de cohorte retrospectivo multicéntrico que incluyó 164 pacientes que recibieron pulsos de metilprednisolona en tres hospitales diferentes en Uruguay observó que las indicaciones incluyeron: enfermedades

neuroinmunes 92 (56.1%), enfermedades autoinmunes sistémicas 29 (17.5%), hematológicas 15 (9.1%), nefrológicas 12 (7.3%) y otras 16 (9.9%).

La dosis media para lograr una respuesta completa fue de 3.2 g (DE: 1.5); la dosis media en aquellos pacientes con efectos adversos fue de 3.4 g (DE 1.5) y la dosis mediana para aquellos que no experimentaron efectos adversos fue de 3.3 g (DE: 1.3) ($p > 0.05$). Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciosos (22/164, 13.4%). Se encontró que los diabéticos tienen la mayor incidencia de efectos adversos (13/16, 81%) en comparación con los no diabéticos, $p < 0.05$.⁽³⁰⁾

La administración de pulsos de glucocorticoides se reserva para la enfermedad activa con compromiso vital, el fallo de otras terapéuticas y la reactivación de la enfermedad tratada con corticoides orales, indicaciones que se discuten a continuación.

HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

Históricamente, se ha sugerido que los corticoides en dosis altas son la terapia principal para la Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) para neutralizar el insulto inflamatorio que se considera una causa subyacente de la hemorragia⁽¹²⁾, las estrategias de tratamiento varían ampliamente y el beneficio de las dosis altas de corticoides en pacientes con HAD críticamente enfermos sigue sin definirse⁽¹³⁻¹⁴⁾. Metcalf y colaboradores por primera vez informaron retrospectivamente varias dosis de esteroides y sus resultados en HAD ($n = 63$), y encontraron una mejor supervivencia en pacientes que recibieron >30 mg/día de

metilprednisolona en comparación con ningún esteroide⁽¹⁴⁾. Otro estudio de Afessa y colaboradores, estudiaron retrospectivamente a 36 pacientes con HAD con dosis variables de esteroides, pero a la inversa no encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre los grupos de dosificación de esteroides.⁽¹³⁾

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

Los mecanismos fisiopatológicos de la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) incluyen una serie de pasos complejos que implican múltiples interacciones inmunológicas. Los corticoesteroides continúan siendo la primera línea de tratamiento contra anemia hemolítica autoinmune primaria por anticuerpos calientes; aunque su uso se basa en la experiencia más que en estudios clínicos sólidos.

De hecho, existe poca información publicada sobre su efectividad⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. Por lo general se prescribe prednisona, a dosis inicial de 1.0-1.5 mg/kg/día de una a tres semanas hasta alcanzar concentraciones de hemoglobina superiores a 10 g/dL, en caso de cumplimiento deficiente de la administración oral, se utiliza metilprednisolona intravenosa (0,8-1,6 mg / kg / día); en casos graves, se puede indicar una dosis inicial más alta, es decir, metilprednisolona intravenosa 1-2 mg / kg cada 6-8 horas durante 1-3 días⁽²⁰⁾. La terapia con dosis de corticosteroides para la AHAI se ha descrito esencialmente como informes de casos⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Se espera que la terapia de primera línea con corticosteroides proporcione una respuesta en 70 a 85% de los pacientes; sin embargo, sólo 1 de cada 3 casos permanece en remisión a largo plazo una vez que se

suspende el medicamento, otro 50% requiere dosis de mantenimiento y aproximadamente 20-30% necesita terapias adicionales de segunda línea. No se sabe cuántos pacientes adultos se curan sólo con esteroides, pero se estima que ésto ocurre en menos del 20% de los pacientes ⁽¹⁹⁾.

VASCULITIS

Los pulsos de metilprednisolona en dosis altas fueron uno de los principales tratamientos para las vasculitis (AAV) asociadas a autoanticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA)⁽²²⁾. La justificación de pulsos de metilprednisolona se relacionó con sus rápidos efectos antiinflamatorios y contribuir a una rápida reducción de las células plasmáticas productoras de ANCA ⁽²³⁾. El único estudio aleatorio de pulsos de metilprednisolona (1000 mg por pulso por 3 pulsos) fue en el contexto del ensayo MEPEX, donde se comparó con la plasmaféresis como terapia complementaria a los corticosteroides orales y la ciclofosfamida oral ⁽²⁴⁾.

En ese ensayo, los pulsos de metilprednisolona fueron menos eficaz que la plasmaféresis para preservar la función renal. En otro estudio retrospectivo, cuyo objetivo fue analizar los efectos de las dosis altas de pulsos de metilprednisolona en pacientes chinos con AAV con lesión renal grave, así como conocer los factores que pueden afectar los efectos de los pulsos de metilprednisolona. Los resultados mostraron que la terapia con metilprednisolona intravenosa de 500 mg/d durante 3 días podría mejorar el resultado a largo plazo, en términos de independencia de diálisis en una mediana de seguimiento de 31 meses

en estos pacientes. Además, no hubo diferencia en la mortalidad ($p=0.056$) y eventos adversos entre grupos ⁽²⁵⁾.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El Lupus sistémico es la enfermedad autoinmune humana prototípica, es un caleidoscopio de autorreactividades, con indicaciones claras tanto de una base genética como ambiental. De hecho, es una enfermedad que puede manifestarse en prácticamente todos los tejidos y órganos. Una de las principales causas de morbilidad en el lupus sigue siendo la nefritis por lupus y ha habido un esfuerzo y estímulo significativos para comprender la patogénesis, la clasificación histológica renal y el uso de protocolos terapéuticos para inducir y mantener la remisión de la nefritis lúpica.

Los pulsos de metilprednisolona siguen siendo el protocolo estándar para el tratamiento de la nefritis lúpica durante décadas. Aunque se han introducido terapias alternativas, incluyendo el micofenolato mofetilo, azatioprina, etc⁽²⁶⁾. La posibilidad de administrar corticosteroides en dosis altas por vía intravenosa se desarrolló bajo la evidencia de prevenir la insuficiencia renal en pacientes con rechazo de aloinjerto ⁽²⁷⁾. Esto condujo a un estudio en el que los pulsos de metilprednisolona intravenosa (30 mg / kg de peso corporal / día, no superior a 1 g / día) se administró a siete pacientes con NL en un esfuerzo por abrogar el deterioro agudo de la función renal ⁽²⁷⁾. En cuanto a la eficacia en pacientes con nefritis lúpica, añadir pulsos de metilprednisolona, tanto al inicio del tratamiento como durante toda la fase de inducción

⁽²⁸⁾, puede mejorar el pronóstico a largo plazo, sin mayor incidencia de efectos adversos. En cuanto a las dosis de metilprednisolona que deben utilizarse, datos recientes sugieren que dosis inferiores a 1.000 mg/día son igual de efectivas en brotes graves de lupus con una menor frecuencia de infecciones asociadas ⁽²⁹⁾.

Aunque no hay grandes ensayos clínicos que respalden el uso de pulsos o megadosis de corticoides se consideran un pilar fundamental en el tratamiento de muchas enfermedades autoinmunes, Sin embargo, los efectos secundarios no deseados, como: la miopatía, la intolerancia a la glucosa, los trastornos psiquiátricos y el aumento de la susceptibilidad a las infecciones, obligan al uso juicioso de éstos.

Tabla 1. Indicaciones para el tratamiento con pulsos de corticoides.

SISTEMA	COMÚNMENTE INDICADO EN	USO POCO FRECUENTE EN
Enfermedades musculoesqueléticas	Artritis Reumatoide. Artritis reumatoide juvenil. (9)	Artritis psoriásica. Espondilitis anquilosante. (9)
Enfermedades vasculares del colágeno	Lupus eritematoso sistémico. Dermatomiositis sistémica (polimiositis). (36) Formas severas de vasculitis. (20-25)	Esclerosis sistémica. Enfermedad de Kawasaki. Púrpura de Schönlein de Henoch. (22)
Enfermedades renales	Síndrome nefrótico esteroide resistente. Nefritis lúpica. Glomerulonefritis crescentica. Vasculitis con nefritis activa. Rechazo agudo de aloinjerto. (10)(25)	Síndrome nefrótico esteroide sensible. (24)
Enfermedades dermatológicas	Pénfigo vulgaris. Dermatitis bullosa herpetiforme. Psoriasis severa. Alopecia total. (11)	Síndrome de Stevens-Johnson severo. Pioderma gangrenoso. Vitiligo con enfermedad rápidamente progresiva. Dermatitis exfoliativa. (11)
Enfermedades oftalmológicas	Neuritis óptica. Uveítis en la esclerosis múltiple. Rechazo de aloinjerto corneal. (31)	Neuropatía óptica traumática. Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. Uveítis del segmento posterior en la enfermedad de Behçet. (23)
Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica adquirida (autoinmune). Púrpura trombocitopénica idiopática. (15-20)	Anemia hemolítica autoinmune. Anemia aplásica adquirida. (15-20)
Enfermedades neurológicas	Encefalomiелitis aguda diseminada. Exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple. (33)	Miastenia gravis. (32)
Enfermedades pulmonares	Hemorragia alveolar difusa. (13)(14)	
Enfermedades gastrointestinales.	Rechazo celular hepático agudo. (35)	Colitis ulcerativa grave. (34)
Enfermedades neoplásicas		Manejo paliativo de la leucemia aguda. o linfoma no de Hodgkin. (36).

CONCLUSIÓN

El uso de pulsos de esteroides es una medida farmacológica efectiva, rápida y que es capaz de controlar emergencias reumatológicas que comprometen la vida del paciente, su mecanismo no genómico definitivamente es quién determina éste comportamiento, pero también no está exento de efectos secundarios graves.

En esta revisión se ha tratado de esclarecer en que situaciones deben ser indicados, sin embargo queda claro que su uso debe ser determinado por el criterio clínico del médico, después de un análisis riesgo – beneficio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buttgereit F, Brand MD, Burmester GR. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. *Biochem Pharm* 1999;58:363-9.
2. Buttgereit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. *Arthritis Rheum* 1998;41:761-7.
3. Buttgereit F, Da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002;61:718-22.
4. Mandell B. *Acute Rheumatoid and Immunological Diseases: management of the critically ill patient*. Marcel Dekker Inc. 1994;pp527-39.
5. Hirschberg T, Randazzo B, Hirschberg H. Effects of methylprednisolone on the in vivo induction and function on suppressor cells in man. *Scand J Immunol* 1980;12:33.
6. Stahn C, Lowenberg M, Hommes DW, Buttergeit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 275: 71–78.
7. Buttgereit F, Saag KG, Cutolo M, da Silva JA. The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis.

8. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormones; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2006; 1587-1612.
9. Smith MD, Ahern MJ, Roberts-Thomson PJ, Youssef PP. Similar effects of pulse corticosteroid and tumor necrosis factor alpha blockade in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 245-246.
10. Bertoni, M., Brugnolo, F., Bertoni, E., Salvadori, M., Romagnani, S., Emmi, L. Eficacia a largo plazo de pulsos de metilprednisolona intravenosos en dosis altas en la nefritis por lupus activa: un estudio prospectivo de 21 meses . *Scand J Rheumatol* . 2009 ; 23 : 82-86 .
11. Fa Kerdel, J Flores, Rs Kirsner y V Falanga (1997) Tratamiento con corticosteroides de pulso para enfermedades cutáneas, *Journal of Dermatological Treatment*, 8: 3, 153-159.
12. Majhail N , Parques K , Defor T , Weisdorf D . Hemorragia alveolar difusa y hemorragia alveolar asociada a infección tras trasplante de células madre hematopoyéticas: síndromes clínicos relacionados y de alto riesgo . *Trasplante de médula sanguínea Biol* 2006; 12 : 1038-1046.
13. Afessa B , Tefferi A , Litzow M , Peters S . Resultado de una

- hemorragia alveolar difusa en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas . *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 : 1364-1368.
14. Metcalf JP , Rennard SI , Reed EC , Haire WD , Sisson JH , Walter Tet al. Los corticosteroides como terapia complementaria para la hemorragia alveolar difusa asociada con el trasplante de médula ósea. Centro de Trasplante de Médula Ósea del Centro Médico de la Universidad de Nebraska . *Am J Med* 1994; 96 : 327-334.
15. Naithani R, Agrawal N, Mahapatra M, Kumar R, Pati HP, Choudhry VP. Anemia hemolítica autoinmune en niños. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 24 : 309-15.
16. Gupta V, Shukla J, Bhatia BD. Anemia hemolítica autoinmune. *Ind J Ped* . 2008; 75 : 451-4.
17. Meyer O, Stahl D, Beckhove P, Huhn D, Salama A. Dexametasona pulsada en dosis altas en la anemia hemolítica autoinmune crónica de tipo cálido . *Br J Haematol* . 1997; 98 : 860-2.
18. Ozsoylu F. Megadose metilprednisolona para el tratamiento de pacientes con síndrome de Evans . *Pediatr Hematol Oncol* . 2004; 21 : 739-40.
19. Lechner K, Jager U. Cómo trato las anemias hemolíticas autoinmunes en adultos . *La sangre* . 2010; 16 : 1831-8.
20. Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, et al. Diagnóstico y manejo

de la anemia aplásica adquirida en la infancia. Pautas del Grupo de Estudio de Insuficiencia Médica de la Asociación Italiana de Hemato-Oncología Pediátrica (AIEOP) Células de Sangre Mol Dis. 2015; 55 : 40–7.

21. Jennette JC, Falk RJ. Vasculitis de pequeños vasos. *Nueva Engl J Med.* 1997; 337 : 1512-1523. doi: 10.1056 / NEJM199711203372106.
22. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. Nomenclatura de Vasculitis de la Conferencia del Consenso Internacional de Chapel Hill revisada en 2012. *Arthritis reum.* 2013; 65 : 1–11. doi: 10.1002 / art.37715.
23. Kallenberg CGM. Patogenia de las vasculitis asociadas a ANCA. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 : 59–63. doi: 10.1136 / ard.2010.138024.
24. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Ensayo aleatorizado de intercambio de plasma o metilprednisolona en dosis altas como terapia complementaria para la vasculitis renal grave. *J Am Soc Nefrología.* 2007; 18, 2180-2188.
25. The impact of intravenous methylprednisolone pulses on renal survival in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with severe renal injury patients: a retrospective study. Ma Y et al. *BMC Nephrol.* 2017. doi: 10.1186/s12882-017-0782-4.

26. V.E. Pollak, C.L. Pirani, R.M. Kark, Effect of large doses of prednisone on the renal lesions and life span of patients with lupus glomerulonephritis, *J. Lab. Clin. Med.* 57 (1961) 495e511.
27. E.S. Cathcart, B.A. Idelson, M.A. Scheinberg, W.G. Couser, Beneficial effects of methylprednisolone “pulse” therapy in diffuse proliferative lupus nephritis, *Lancet* 1 (1976) 163e166.
28. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-57.
29. Gladman D, Urowitz M, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:1955-9.
30. Intravenous pulses of methylprednisolone to treat flares of immune-mediated diseases: how much, how long? A Danz, I Borgia, JI Narvaéz, A Baccelli, C Amigo, M Rebella and V Domínguez, Department of Clinical Medicine, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, accepted 8 March 2018. doi. <https://doi.org/10.1177/0961203318768888>.
31. Rajeev Philip, Sanjay Saran, Manish Gutch, Pushpaltha Agroyia,1 Rajiv Tyagi, and Keshavkumar Gupta, Pulse dexamethasone therapy versus pulse methylprednisolone therapy for treatment of Graves’s ophthalmopathy, *Indian J*

Endocrinol Metab. 2013 Oct; 17(Suppl1): S157–S159.doi: 10.4103/2230-8210.119556.

32.Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroides para la miastenia grave (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com>.

33.Ciccone A, Beretta S, Brusaferrì F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD006264. DOI: 10.1002/14651858.CD006264.pub2.

34.López San Román, Antonio, & Garrido, Elena. (2015). Esteroides en enfermedad inflamatoria intestinal. Revista Española de Enfermedades Digestivas, 107(9), 573. Recuperado en 01 de febrero de 2019, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082015000900011&lng=es&tlng=es.

35.Sgourakis G, Radtke A, Fouzas I, et al. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: a meta-analysis and meta-regression of outcomes. Transpl Int 2009; 22:892-905.

36.Barton S, Hawkes EA, Cunningham D, Peckitt C, Chua S, Wotherspoon A, et al. Rituximab, Gemcitabine,

Methylprednisolone (R-GEM-P) is an effective regimen in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Haematol. 2015;94 (3):219-26.

37.Van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, et al. Dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. Neuromuscul Disord 2010; 20: 382–89.

¿EL VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO ES UN PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES SÉPTICOS? REVISIÓN DE LA LITERATURA

¿THE MEAN PLATELET VOLUME IS A PREDICTOR
OF MORTALITY IN SEPTIC PATIENTS?
REVIEW OF THE LITERATURE

¿PLATELETER DE VOLUME MÉDIO É PREDITOR
DE MORTALIDADE EM PACIENTES SEPTICOS?
REVISÃO DE LITERATURA

Capítulo 7

Jorge Luis Vélez MD. MSc. PhD (c).

¿EL VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO ES UN PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES SÉPTICOS? REVISIÓN DE LA LITERATURA

RESUMEN

La sepsis es una de las causas más frecuentes que motivan el ingreso de pacientes al hospital y a las unidades de cuidados intensivos, tiene alto impacto en la morbilidad y mortalidad. Pese a los avances tecnológicos que han permitido mejorar el soporte de fallos orgánicos, no se ha logrado disminuir de forma importante sus complicaciones.

Por ello es importante tener herramientas que sean predictoras de severidad en esta patología; los biomarcadores (procalcitonina, proadrenomodulina, interleuquina ⁽⁶⁾, se han convertido en buenos índices de pronóstico y evolución, sin embargo, su disponibilidad ya sea por el costo o existencia de reactivos en los distintos laboratorios no es constante; es por ello que buscamos con ésta revisión determinar si el uso del volumen medio plaquetario, un biomarcador reportado en el hemograma común y que se viene usando con relativo éxito en patologías cardiovascular, metabólica e inflamatoria/infecciosa, como un indicador de pronóstico de severidad y mortalidad.

Palabras claves: Plaquetas, sepsis, biomarcadores, mortalidad.
(Fuente: Decs BIREME)

ABSTRACT

Sepsis is one of the most common causes of hospital admission to intensive care units and has a high impact on morbidity and mortality. In spite of the technological advances that have allowed improving the support of organic failures, it has not been possible to diminish of important form its complications. Therefore, it is important to have tools that are predictive of severity in this pathology, the biomarkers (procalcitonin, proadrenomedullin, interleukin⁽⁶⁾) have become good indicators of prognosis and evolution, however their availability either by cost or existence of reagents in the different laboratories is not constant; this is why we seek with this review to determine if determine if the use of mean platelet volume, a biomarker reported in the common hemogram and has been used with relative success in cardiovascular, metabolic and inflammatory / infectious pathology, as an indicator of prognosis of severity and mortality.

Key words: Platelets, sepsis, biomarkers, mortality. (Source: Mesh NLM)

RESUMO

A sepse é uma das causas mais frequentes que motivam a internação de pacientes no hospital e unidades de terapia intensiva, tem alto impacto na morbimortalidade. Apesar dos avanços tecnológicos que tornaram possível melhorar o suporte de falhas orgânicas, suas complicações não foram significativamente reduzidas.

Por conseguinte, é importante ter ferramentas que são preditivos da gravidade nesta doença, biomarcadores (procalcitonina, proadrenomodulina, Interleucina⁽⁶⁾) tornaram-se boas taxas de prognóstico e evolução, no entanto, a sua disponibilidade seja por custo ou existência de reagentes no laboratórios diferentes não é constante; É por isso que nós procuramos com esta revisão para determinar se qualquer uso do volume de plaquetas, um biomarcador relatado no hemograma comum e que tem sido utilizado com relativo sucesso em doenças cardiovasculares, metabólicas e inflamatórias / infecciosas, como um indicador de prognóstico de gravidade e mortalidade.

Palavras-chave: Plaquetas, sepse, biomarcadores, mortalidade. (Fonte: Decs BIREME)

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una patología altamente prevalente a nivel mundial, pocas medidas han podido disminuir su mortalidad, exceptuando el inicio temprano de la antibioticoterapia y el soporte de los fallos orgánicos adecuado, la posibilidad de determinar la severidad de ésta entidad es importante y se han conseguido avances con escalas y marcadores fisiológicos (escala APACHE II), bioquímicos (procalcitonina, interleucina ⁶, proteína C reactiva) y anatómicos, sin embargo muchos de ellos no son asequibles a la práctica clínica rutinaria ya sea por falta de disponibilidad o alto costo para realizarlo.

En este sentido, un biomarcador anatómico, el volumen medio plaquetario (VMP) medido en fentolitros (fL), poco utilizado, pero reportado en los hemogramas rutinarios, ha dado un rendimiento pronóstico adecuado en estados inflamatorios-trombóticos-metabólicos como el infarto agudo de miocardio, la diabetes mellitus y la enfermedad cerebro vascular isquémica, en ésta última su incremento es un fuerte predictor de mal pronóstico⁽¹⁾.

En la sepsis el VMP se ha estudiado como marcador pronóstico, son varios los trabajos sobre éste campo con resultados promisorios, su valor absoluto y el cociente del VMP y el recuento de plaquetas han resultado adecuados predictores de mala evolución; sin embargo han sido realizados con pocos pacientes y no se ha establecido un valor de corte referencial.

Recientemente un metaanálisis con más de 2000 pacientes encontró

útil su aumento de tamaño en el día 3 de evolución ⁽²⁾, sin embargo la heterogeneidad de los estudios utilizados no permite que sus resultados sean categóricos.

Por esta razón es necesario plenamente trabajar sobre este tema, ya que el validar al VMP como biomarcador pronóstico en sepsis, significaría tener una herramienta práctica, costo-efectiva y rápidamente disponible.

En este capítulo buscamos hacer una revisión de la literatura sobre la utilidad del volumen medio plaquetario como predictor de mortalidad en pacientes sépticos.

¿QUE ES EL VMP?

El VMP es la medición geométrica del tamaño de las plaquetas y tiene una relación inversa con el número de éstas, es además un indicador de la activación plaquetaria.⁽³⁾

No se cuenta con un punto de corte establecido porque los valores son cambiantes y varían de población en población de acuerdo con la técnica utilizada para medirlo y el tiempo de realización de la prueba; sin embargo, está establecido que los valores superiores a 9,5 (fL) se correlacionan con enfermedades que tienen como sustrato la inflamación, disfunción endotelial y un estado protrombótico.⁽³⁾

En el pasado el uso del VMP se limitaba al diagnóstico de alteraciones plaquetarias inusuales (trombocitopenias congénitas o autoinmunes), sin embargo, en la modernidad ha adquirido gran importancia en

patología clínica, siendo utilizado para determinar morbilidad y mortalidad en varias entidades nosológicas de diversa fisiopatología (infecciones, cardiovasculares, metabólicas).

La elevación del VMP se asocia con otros marcadores de actividad plaquetaria, incluyendo el incremento en la agregación plaquetaria, aumento en la síntesis del tromboxano, liberación de β -tromboglobulina y aumento en la expresión y adhesión de moléculas.⁽³⁾

Está demostrado que el incremento del VMP se asocia con mal pronóstico en pacientes con síndrome metabólico, diabetes mellitus, sepsis, enfermedades cardiovasculares, embolismo pulmonar, tabaquismo y enfermedades inmuno- inflamatorias.⁽³⁾

VMP Y EVENTOS TROMBÓTICOS

Un VMP elevado al ingreso del paciente con un evento trombótico agudo, así como su elevación en los días posteriores (los valores máximos de volumen plaquetario medio alcanzan sus valores al sexto día a partir del suceso cardiovascular), está asociado con aumento en la mortalidad posterior a un infarto agudo de miocardio y a reestenosis después de angioplastia coronaria.

El volumen plaquetario medio es un factor de riesgo independiente de isquemia y muerte. La evidencia científica sugiere al volumen plaquetario medio como un marcador pronóstico útil en pacientes con enfermedad cardiovascular, y su elevación se relaciona con eventos y desenlaces cardiovasculares adversos.⁽⁴⁾

En infarto agudo de miocardio un VMP superior a 9 fL se relacionó con un aumento estadísticamente significativo del riesgo no ajustado del punto final combinado de muerte, insuficiencia cardíaca o episodios isquémicos postinfarto (OR = 1,37; IC del 95%: 1,06-1,76, p = 0,01).⁽⁵⁾

Por un lado, el volumen plaquetario elevado se ha relacionado con pobres desenlaces en el evento vascular cerebral isquémico independientemente de otros parámetros, por otro lado, la cuenta plaquetaria se encuentra significativamente disminuida en pacientes con evento vascular cerebral isquémico con pobre pronóstico.⁽⁴⁾

VMP Y SEPSIS

En sepsis, investigadores de la Klinikum St. Georg (Leipzig, Alemania)⁽⁶⁾ realizaron un estudio con 191 pacientes (edad media 72 años, 38% mujeres) con sepsis documentada. Los investigadores evaluaron prospectivamente el VMP al momento de la admisión, en el inicio de la sepsis, en el diagnóstico de sepsis, y durante el curso de la enfermedad, como un marcador para la predicción de los resultados.

Estos datos fueron comparados con datos de 56 pacientes (edad mediana, 74 años, mujeres, 45,5%) con sangrado agudo gastrointestinal superior e inferior (GI), que sirvieron como controles. Al mismo tiempo, se recolectaron datos sobre otros biomarcadores estándar de laboratorio y de parámetros clínicos.⁽⁶⁾ Los resultados mostraron que el VMP en la admisión y al inicio de los síntomas se asoció fuertemente con mortalidad como desenlace. De 183 pacientes con

sepsis, 41 (21,5%) de los que murieron, tenían el VMP mayor al del de los supervivientes (9,6 vs 9,19 fL, respectivamente).

En el momento en que los hemocultivos fueron positivos, esos valores habían aumentado (11,2 vs 9,7 fL). Parámetros como la temperatura, el conteo de leucocitos, el lactato, la procalcitonina, y la proteína C-reactiva (PCR), por otro lado, no fueron del todo predictivos del resultado. Luego, los investigadores determinaron que el mejor predictor de muerte o de supervivencia fue cuando se utiliza un valor discriminatorio de VMP 8.7 fL.

En Ecuador Vélez y col, determinaron que el volumen medio plaquetario igual o mayor a 10 (7) y luego en un estudio con mayor número de pacientes, un VMP > 8,7 (AUC: 0,87)⁽⁸⁾, se asoció fuertemente con incremento en la mortalidad, los estudios fueron realizados en pacientes críticos con sepsis de cualquier etiología. Fue llamativo además, la asociación positiva entre el conteo leucocitario y volumen medio plaquetario reportado en los dos estudios.

Sánchez-Calzada y col⁽⁹⁾, en un estudio prospectivo con 202 pacientes, determinaron que el VMP inferior a 7,7 fL es una herramienta útil para descartar etiología infecciosa del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En 2015, Ates y col⁽¹⁰⁾ realizaron un estudio de casos y controles intentando determinar si el VMP y el ratio entre VMP/contejo plaquetario podían determinar si el síndrome de respuesta inflamatoria

sistémica se debía a procesos sépticos, sin éxito ya que los valores de sensibilidad y especificidad tanto del VMP y el ratio VMP/contejo plaquetario fueron bajos y sin significancia estadística.

En 2016, Oh GH y col⁽¹¹⁾, realizaron un estudio retrospectivo en 120 pacientes adultos con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico reanimados por una terapia guiada por objetivos y demostraron que el VMP y el conteo plaquetario por si solos, no eran buenos estimadores de mortalidad; sin embargo, el ratio VMP/ contejo plaquetario a la admisión y a las 24 horas fueron buenos predictores de mortalidad a los 28 días (> 3,71 al ingreso HR: 4,274; IC del 95%: 1,228 a 14,874; p = 0,023) y (> 6,49 a las 24 horas HR: 2,719; IC del 95%: 1,048-7,051; p = 0,04).

Tajarernmuang y col⁽²⁾, realizaron un meta-análisis de 11 estudios observacionales con 3274 pacientes, que no demostró que la del VMP inicial era un buen predictor de mortalidad; sin embargo, había mejor rendimiento de la prueba a partir del tercer día. La heterogeneidad de los estudios analizados es alta; por lo que las conclusiones son inciertas.⁽²⁾

Wang y col⁽¹²⁾, realizaron un estudio retrospectivo en pacientes con pancreatitis aguda, evaluaron el ancho de distribución plaquetario como factor predictor de disfunción orgánica, encontraron una sensibilidad de 0,867, especificidad de 0,771 y un área bajo la curva (AUC) de 0.87. En 2018, Yalavarthi S y col⁽¹³⁾ realizaron un

estudio sobre la utilidad de los índices plaquetarios (volumen medio plaquetario, conteo plaquetario, ancho de distribución) en tres tipos de pacientes, el grupo 1 incluye la trombocitopenia inmune, el grupo 2 con trombocitopenia de causas no inmunológicas (sepsis entre otras) y el grupo 3 incluye miscelaneas. En todos los grupos de trombocitopenia debido a destrucción acelerada de plaquetas, el MPV y P-LCR fueron significativamente más altos.

En 2018, Ji-Hoon et al estudiaron el comportamiento del volumen medio plaquetario en 235 pacientes con neumonía ingresados en una UCI médica, mediante un análisis retrospectivo entre 2010 y 2017 buscaron la utilidad del delta del VMP entre el día 1 y los días 2, 3, 4 y el alta hospitalaria.

Determinaron que para la mortalidad hospitalaria, los valores óptimos de Δ MPV fueron > 0.9 fL, $P = 0.020$; > 0.9 fL, $P < 0.001$; > 0.8 fL, $P < 0.001$; $y > 1.3$ fL, $P < 0.001$ en el día 2, día 3, día 4 y al alta, respectivamente. En conclusión, sus hallazgos demostraron que el Δ MPV durante el ingreso en la UCI se puede usar como un marcador pronóstico de la mortalidad en pacientes de la UCI con neumonía.

En la tabla 1, se resume los estudios publicados sobre el volumen medio plaquetario.

Tabla 1. Estudios publicados sobre el volumen medio plaquetario.

	AÑO	DISEÑO	NÚMERO DE PACIENTES	PARÁMETRO	DESENLACE
	2012	Cohortes Prospectiva	191	Útil con valor de 8,7 fl al ingreso y seguimiento	Mortalidad
Tajarernmuang y col. (2)	2016	Metanálisis (11 estudios)	3274	Útil VMP elevado al tercer día, no al ingreso. Heterogeneidad alta de estudios analizados.	Mortalidad
Sánchez-Calzada (9)	2015	Prospectivo	202	Útil VMP $< 7,7$ fl.	Determinar etiología no infecciosa
Vélez JL (7)	2012	Chorte Prospectiva	59	Útil VMP de 10 fl al ingreso.	Mortalidad
Vélez JL (8)	2014	Cohorte Prospectiva	87	Útil VMP de 8,7 fl al ingreso.	Mortalidad
Oh GH y col (11)	2016	Retrospectivo	120	No útil el VMP; si el Ratio VMP/conteaje ingreso ($>$) a las 24 horas ($> 6,493,71$).	Mortalidad
Ates y col (10)	2015	Casos Controles		No útil VMP y VMP/conteaje.	Uso para determinar si SIRS es infecciosa.
Wang y col (11)	2017	Retrospectivo	135	Utilidad ancha de distribución plaquetario (AUC: 0.87).	Progresión a DSMO
Yalavarthi y col (12)	2018	Prospectivo	175	VMP, conteo plaquetario y ancho de distribución.	Determinar etiología de la destrucción plaquetaria.
Ji-Hoon y cols (14)	2018	Retrospectivo	235	Determinar el valor del delta de VMP entre el día 1 con los días 2, 3, 4 y al alta.	Determinar que el delta del VMP es un biomarcador útil para determinar mortalidad en pacientes con neumonía.

Abrev. VMP: volumen medio plaquetario, AUC: área bajo la curva, DSMO: disfunción multiorgánica.

CONCLUSIONES

- La plaqueta ha dejado de ser un simple fragmento celular que interviene en la coagulación.
- Su implicación en estados inflamatorios trombóticos ha sido ampliamente validada.
- En la sepsis, pese a ser un fenómeno inflamatorio secundario a una etiología infecciosa, su rol está en investigación. El volumen medio plaquetario y el ratio entre volumen medio plaquetario/contaje plaquetario se han convertido en importantes biomarcadores, la literatura revisada orienta a su uso, pero la validación estadística no es contundente (estudios observacionales y metaanálisis con alta heterogeneidad). Se deberá seguir estudiando la utilidad del incremento del VMP al ingreso, 48 y 72 horas y del ratio al ingreso y a las 24 horas como predictores de mal pronóstico (mortalidad) en pacientes con severos estados sépticos.

ASPECTOS A FUTURO:

Es una línea de investigación interesante que implica un biomarcador anatómico de bajo costo y asequible, se requieren estudios con mayor número de pacientes que definan su potencial utilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kucukardali Y, Yalcin O, Hakan T. Mean Platelet Volumen (MPV) in Intensive Care Unit (ICU) pacientes: Is it a useful parameter in assessing prediction for mortality?. Journal of Medicine and Medical Science. 2010; 1(3): 061-064.
2. Tajarernmuang P, Phrommintikul A, Chittawatanarat K. The role of mean platelet volume as a predictor of mortality in critically ill patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Critical Research and Practice. 2016. falta volumen y números de páginas inicial y final
3. Gutierrez-Romero A, Gutierrez-Grobe Y, Cariilo-Esper R. Volumen Plaquetario Medio: el tamaño sí importa. Med Int Mex. 2013; 29: 3017-310.
4. Takatoshi K, Yusuque Y, Keita T. Changes in te Mean Platelets Volume Levels after bloodstream infections have Pronostic Value. Intern Med. 52: 1487-1493, 2013.
5. Pabón P, Ballesteros F, Moríñigo JL. Influencia del volumen plaquetario medio sobre el pronóstico a corto plazo del infarto agudo de miocardio. Revista Española de Cardiología. 1998.
6. Grunewald T, et al. Tamaño de plaquetas predice mortalidad en sepsis. Revista Hospimedica. 2012. Falta (citado el COLOCAR FECHA DE ACCESO); Disponible en: www.hospimedica.es/cuidados-criticos/articles/294742277/tamano-de-plaquetas-predice-mortalidad-en-sepsis.html.

7. Vélez JL, Bucheli R, Ramírez V. Volumen medio plaquetario: predictor de mortalidad en sepsis de pacientes críticos. *Revista Metrociencia*. 2015; 23: 40-43.
8. Vélez JL, Jara A, Vélez P. ¿Es el volumen medio plaquetario un predictor de mortalidad en sepsis?. de pacientes críticos. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*. 2017; 42 (1): 84-90.
9. Sánchez-Calzada A, Navarro JL, Delgado L. Mean platelet volumen a marker of sepsis in patients admitted to intensive therapy. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2015; 3(suppl 1):A871.
10. Ates S, Okzus H, Dogu B. Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systematic inflammatory response síndrome?. *Saudi Med J*. 2015 Oct;36(10):1186-90. doi: 10.15537/smj.2015.10.10718.
11. Oh GH, Chung SP, Park YS. Mean Platelet Volume to Platelet Count Ratio as a Promising Predictor of Early Mortlity in Severe Sepsis. *Shock*. 2017 Mar;47(3):323-330. doi: 10.1097/SHK.0000000000000718.
12. Shushma Y, Nirvana R, Aparna P. Utility of platelet indices in diagnosing the underlying cause of thrombocytopenia due to accelerated platelet destruction. www.pacificjournals.com/apalm

13. Hampton T. Platelets'role in adaptative immunity main contribute to sepsis and shock. *JAMA*, abril 2018, vol 319, num 13, págs 1311.
14. Lee J-H, Park M, Han S, Hwang JJ, Park SH, Park SY (2018) An increase in mean platelet volume during admission can predict the prognoses of patients with pneumonia in the intensive care unit: A retrospective study. *PLoS ONE* 13(12): e0208715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208715>.

ACERCA DE LOS AUTORES

JORGE LUIS VÉLEZ PÁEZ



0000-0002-6956-4475



<https://scholar.google.es/citations?user=fe2yfcgAAAAJ&hl=es>



https://www.researchgate.net/profile/Jorge_Luis_Velez_Paez

Doctor en Medicina y Cirugía Universidad Central del Ecuador. Especialista en Medicina Crítica Universidad San Francisco de Quito. Máster en Investigación Clínica y Epidemiológica Universidad San Francisco de Quito. Posgrado en Epidemiología Hospitalaria Universidad San Luis Gonzága. Doctor PhD (c) en Medicina Universidad Peruana Cayetano Heredia. Diplomado en Bioestadística e Investigación Científica. Instituto Universitario Tomas Garrigue Masaryk. Manejo avanzado del software SPSS. Escuela Politécnica Nacional del Ecuador (Quito) - Instituto Científico del Pacífico (Lima). Profesor Agregado de Medicina Interna – Cardiología en Universidad Central del Ecuador. Docente del posgrado de Medicina Crítica/ Terapia Intensiva y Emergencias/Desastres en Universidad Central

del Ecuador y Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Médico Intensivista en Hospital Pablo Arturo Suárez. Miembro de la Sociedad Ecuatoriana de Medicina Crítica. Reconocimiento Académico por ser un activo “PROMOTOR DE LA INVESTIGACIÓN CIENTIFICA” por la Sociedad Hispana de Investigadores Científicos. Varias publicaciones científicas a nivel nacional e internacional.

SANTIAGO XAVIER AGUAYO MOSCOSO



0000-0003-4919-5497

Su formación la realiza en la ciudad de Quito, cursando el pregrado en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y posteriormente el posgrado de Medicina Crítica en la Universidad San Francisco de Quito. Su dedicación en el área de cuidados intensivos lo realiza desde hace 11 años en la cual ha desarrollado habilidades para el diagnóstico y manejo del enfermo crítico. Tiene interés en el ámbito de la sepsis, metabolismo y microcirculación. Desde el año 2014, ejerce el cargo de Médico Intensivista en el Hospital Pablo Arturo Suárez del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Ha publicado libros y artículos científicos a nivel nacional e internacional.

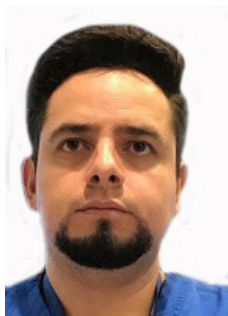
JORGE WASHINGTON VÉLEZ



0000-003-3728-672

Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Central del Ecuador. Especialidad en Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Universidad Internacional del Ecuador. Diplomado en Educación Superior en Salud. Universidad Central del Ecuador. Maestría en Investigación Clínica y Epidemiológica. Universidad Estatal de Guayaquil, Ecuador. Doctorado –PHD (c) en Ciencias de la Medicina. Universidad de Sao Paulo (USP). Brasil. Médico Intensivista del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Quito-Ecuador. Docente Titular de Clínica Médica e Internado Rotativo. Universidad Central del Ecuador.

RUBÉN MAURICIO NAVARRETE ARAUZ



0000-0002-2430-2076

Inmiscuido desde la adolescencia en el ámbito médico por tradición familiar, en variedad de instituciones sanitarias militares y civiles en nuestro Ecuador y posteriormente formado en la Escuela Latinoamericana de Medicina como Doctor en Medicina; he rotado por múltiples instituciones de Tercer y Cuarto nivel de La Habana y Santiago de Cuba, lo que posteriormente nos permitió entrenarnos formalmente como Médico Familiar en la hermana República Bolivariana de Venezuela, donde desde los primeros años de nuestra primera especialidad, tuvimos que desarrollar una estrecha relación de experiencia con el paciente politraumatizado desde el nivel básico de salud. Motivados por la basta casuística del trauma, decidimos desarrollarnos en el Postgrado de Medicina Crítica en el Hospital Universitario de Caracas, perteneciente a la Universidad Central de Venezuela; título que entraña una muy importante experiencia en el manejo no solo del paciente crítico en general sino sobre todo el paciente

politraumatizado grave. A la reinserción a nuestro sistema sanitario, se nos integró al equipo de tratantes de Medicina Crítica del Hospital Pablo Arturo Suarez de Quito, donde posteriormente se nos designó la coordinación del cuarto crítico de la Emergencia. Posteriormente mediante concurso de méritos y oposición, nos mantenemos aún en desarrollo constante, científico, técnico y administrativo en el Área de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín perteneciente al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, donde nos mantenemos el compromiso adquirido hace muchos años para con nuestro país y sobre todo para con nuestra gente.

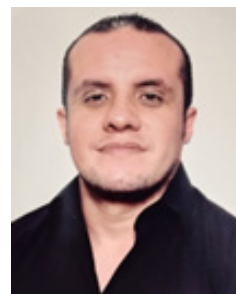
WENDY MILAGROS TERCERO MARTINEZ



 0000-0002-5207-7611

De origen hondureña con nacionalidad ecuatoriana, se titula en el 2006 como Doctora en Medicina, en La Habana, Cuba por la Escuela Latinoamérica de Medicina, mantiene experiencia múltiples centros públicos y privados en su ciudad natal Tegucigalpa; para luego iniciar sus estudios de postgrado en Medicina Familiar en el Instituto de Altos Estudios Dr. Arnoldo Gabaldón en Maracay, Venezuela. Se proyecta a su segunda Especialidad en Medicina Critica en el Hospital Universitario de Caracas, perteneciente a la Universidad Central de Venezuela. Por motivos familiares llega al Ecuador en el 2015 y se integra a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Pablo Arturo Suarez donde se desarrolla como Médico Tratante hasta la fecha.

PABLO ANDRES VÉLEZ PÁEZ



 0000-0002-6392-3895

 https://www.researchgate.net/profile/Pablo_Paez7

Médico egresado de la Universidad Central del Ecuador. Posgrado Medicina Crítica y Terapia Intensiva Universidad Central del Ecuador. (C) Diplomado en Bioestadística e Investigación Científica. Instituto Universitario Tomas Garrigue Masaryk (C) Experiencia profesional por 4 años en varias unidades de cuidados críticos de la ciudad de Quito. Autor y coautor de varias publicaciones científicas en revistas indexadas nacionales. Capacitación en varios cursos en Metodología de la Investigación y Redacción Científica.

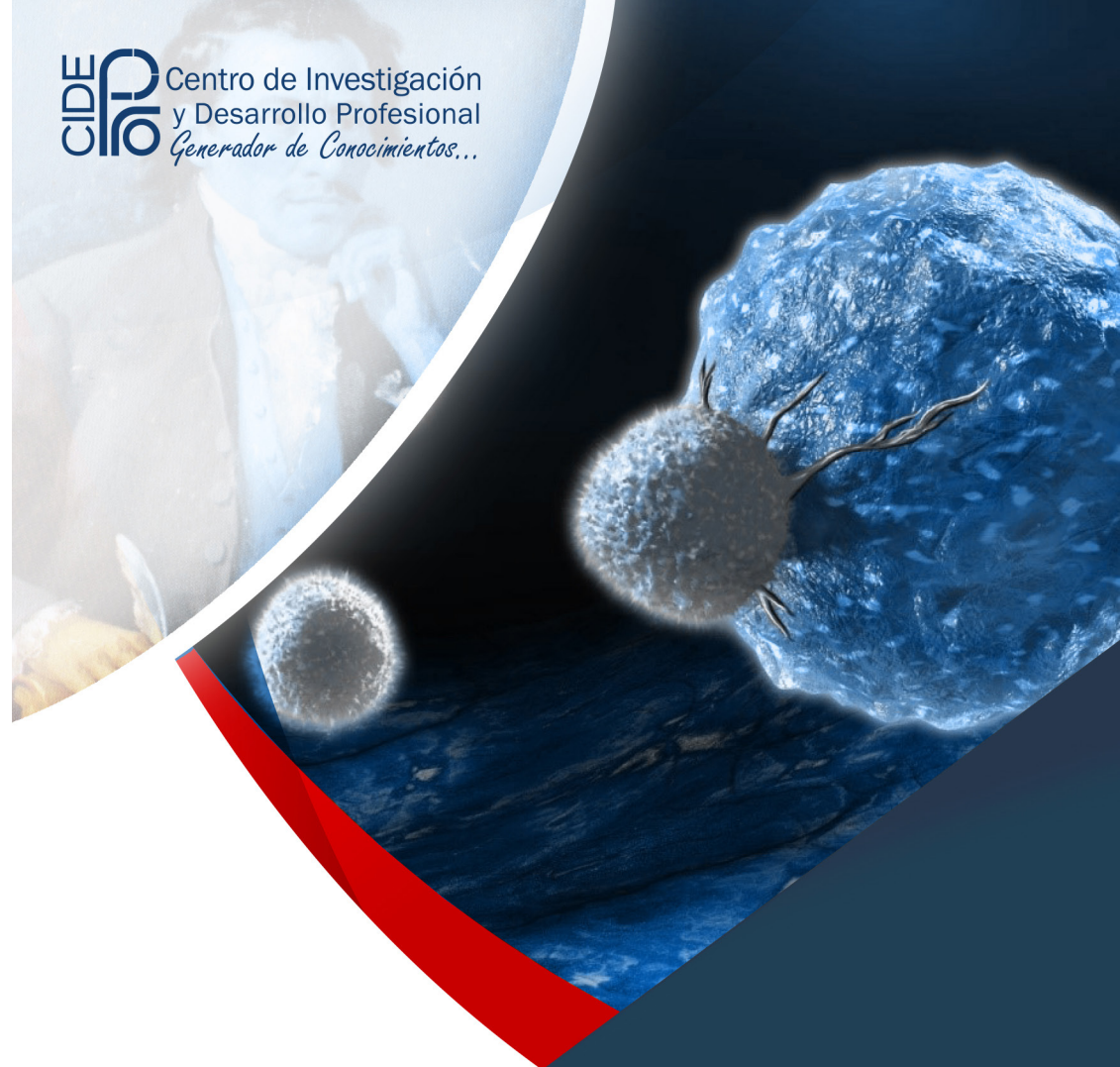
EDGAR FERNANDO LÓPEZ RONDÓN



ORCID  0000-0002-0968-6876

Médico Cirujano Universidad de los Andes Venezuela. Especialista en Cardiología Universidad Central de Venezuela. FellowShip Ecocardiografía Hospital Gregorio Marañón Madrid España. Docente durante 15 años en la Cátedra de Cardiología, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina José María Vargas. Pregrado y Postgrado Universidad Central de Venezuela. Tutor-Coordinador durante 15 años de curso de Ecocardiografía clínica para estudiantes de postgrado de Cardiología, Universidad Central de Venezuela. Coordinador del Servicio de Cardiología y Ecocardiografía del Hospital Pablo Arturo Suárez desde el 2016 hasta la fecha.

CIDE
Centro de Investigación
y Desarrollo Profesional
Generador de Conocimientos...



OTRAS OBRAS DE LOS AUTORES

CIDE
Editorial

