

REVISTA ARGENTINA DE TERAPIA INTENSIVA

ÓRGANO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE TERAPIA INTENSIVA

Volumen 34

Número 2

Año 2017



ISSN 2362-339X

Sumario

EDITORIAL

Fallecimiento del Dr. Francisco Maglio
Jorge Neira

EDITORIAL

Aporte proteico en el paciente crítico: ¿estamos dando lo suficiente?
Victoria Rebagliati, Fernando Rios

ORIGINALES

Falla de extubación en la Terapia Intensiva de un Hospital Universitario.
Estudio retrospectivo
Eduardo A. Pérez, Paola Bustamante, Florencia Jansma, Walter Tozzi, Mercedes Garello, Natalia Nicodemes, Pablo Beber, Emilio Dantaz, Ezequiel Bona, Juan Ignacio Campot, Martín Escobar, Verónica Jaritos, Santiago Fernández, Santiago Krittersson, Diana Walter, Melisa Kuszczak, Javier Armelino

ORIGINALES

Hipofosfatemia y su relación con el inicio del soporte nutricional en pacientes críticos
Victoria González, Esteban Asinari, Federico Viano, Silvia Barzón, Cayetano Galletti

ORIGINALES

Cambios en el pH sanguíneo en los pacientes críticos durante la hospitalización en Cuidados Intensivos
Mario Gómez-Duque, César Enciso-Olivera, Nicolás Moscote-Rivera, Justino Ochoa-Matute, Miguel Mora-Sanz

NOTAS CLÍNICAS

Megacolon tóxico en una paciente con colitis pseudomembranosa
Fernando D. Berdaguer Ferrari, Mariano A. Furche, Facundo Zechner, Paula Domínguez, María Claudia Zerpa Luna, María Fernanda Motta, Ernesto F. Guerra Arias, Sebastián P. Welsh, María Ximena Miranda, Emilio Valenzuela Espinoza, Paolo N. Rubatto Birri, Arnaldo Dubin, Fabio D. Masevicius, Alejandro Risso Vázquez

REVISIONES

Manejo del síndrome de abstinencia alcohólica en los pacientes críticos.
Revisión de la literatura
Rosa Reina, Christian Casabella, Daniela Olmos Kutscherauer, Federico Carini, Carla Garay, Adela Goldberg, María Cecilia Marchena, Marisol Sarubbio, María Julia Meschini, Karina Ferrari, Mariana Pedace, Susana Bottai, Silvia Fernández

REVISIONES

Uso de probióticos en pacientes críticos
Ana C. Vittal, Nazarena Asús

FE DE ERRATAS

info@sati.org.ar

www.sati.org.ar

Sociedad Argentina de
Terapia Intensiva

Personería Jurídica N° 2481

Cnel. Niceto Vega 4615/17
C.P. 1414 Buenos Aires, Argentina
Tel./Fax: (54-11) 4778-0571/0581

REVISTA ARGENTINA DE TERAPIA INTENSIVA

ÓRGANO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE TERAPIA INTENSIVA

Volumen 34
Número 2
Año 2017



ISSN 2362-339X

EDITOR

Fernando Ríos

EDITORES ASOCIADOS

Ladislao Diaz Ballve

Judith Sagardia

ASESORES EDITORIALES

Analía Fernández Parolín

CONSULTORES INTERNACIONALES

Andrés Esteban (España)

Francisco Javier Ruza Tarrio (España)

Augusto Sola (USA)

CORRECCIÓN

Marisa López

DIAGRAMACIÓN

Ángel Fernández

COMITÉ EDITORIAL

Cecilia Pereyra

María Laura Cabana

Héctor Canales

Mónica Capalbo

Eduardo Capparelli

Gustavo Sciolla

Guillermo Chiappero

María José Dibo

Daniel Duarte

Elisa Estenssoro

Rafael Fraire

Antonio Gallesio

Cayetano Galletti

Patricia Guimaraens

Vanina Kanoore Edul

Francisco Klein

María del Carmen La Valle

Damián Lerman

Ezequiel Monteverde

Gladys Palacio

Miriam Pereyro

Luis Perretta

Rossana Poterala

Gustavo Plotnikow

Alejandro Risso Vázquez

Sonia Beatriz Rodas

Nicolás Roux

Juan San Emeterio

Eduardo San Román

Sergio Sandes

Mariano Setten

Alejandro Siaba Serrate

Jorge Tavosnanska

Jorge Ubaldini

Daniela Vásquez



AUTORIDADES DE COMITÉS Y COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SATI

COMITÉS

ACLS

José Alberto Lozano

Asunto Laboral

Ignacio Previgliano

Bioética

Alejandra Juliarena

Certificación y Revalidación

Eduardo Capparelli

CODEACOM

Cayetano Galletti

Comité de Soporte Nutricional y Metabolismo

María Carignano

Ecografía en el Paciente Crítico

Emiliano Descotte

Editorial

Fernando Ríos

Emergencias y Respuesta Rápida

Luis Computaro

Enfermería en Cuidados

Darío Bejarano

Críticos - ECC

Darío Bejarano

PFCCS

Pascual Valdez

Gestión Control de Calidad y

Escopes

Sebastián Cosenza

Infectología Crítica

Cecilia Pereyra

Investigación Clínica

Eduardo San Román

Nefrología Crítica

Pablo Klin

Neonatología Crítica

Jorge Tavosnanska

Neumonología Crítica

Martín Lugaro

Neurointensivismo

Matías Casanova

Obstetricia Crítica

Graciela Zahalik

Oncología Crítica

Sahar Tal Benzecry

PALS

Gustavo Sciolla

Patología Crítica Cardiovascular

Salvador de Francesca

Patología Digestiva en Pacientes

Críticos

Fernando Lipovestky

Pediátrico de Neumonología

Crítica

Virginia Altuna

PFCCS

Haide Amaro

SAD

Christian Casabella

Seguimiento y Rehabilitación

Andrea Das Neves

Shock y Sepsis

Pablo Comignani

Shock Pediátrico

Gustavo González

Soporte Vital Extracorpóreo

Christian Casabella

Trasplantes

Francisco Klein

Trauma

Viviana Wolanow

Vía Aérea

Gerardo Filippa

COMISIÓN DIRECTIVA (2015-2017)

Presidente

Rolando Alfredo Gimbernat

Vicepresidente

José Luis Golubicki

Secretario

Rosa Reina

Prosecretario

Laura Isabel De Rosa de Vidal

Tesorero

Ramiro Gilardino

Protesorero

Claudia Elisabet Kecskes

Director de Publicaciones

Analía Fernández

Director de Sistemas y Tecnología

Francisco Edgardo González

Director de Departamento Docencia

Guillermo Ricardo Chiappero

Vocales Titulares

Fernando Gabriel Baccaro

Julio César Barolo

Rodolfo Eduardo Buffa

Graciela Raquel Zahalik

Tomás Federico Diez

Silvia Filomena Vilca

Jorge Marcelo Prochasko

Alejandro Daniel Duarte

Vocales Suplentes

Adelina Badolatti

Ramón Montenegro Arrigoni

Guillermo Adrián Scaglioni

Angela María Magalí Sánchez

Claudio Jesús Settecase

María Luisa del Valle Maroco

Viviana Soledad Nicolás

Gerardo Carlos Filippa

Revisores de Cuentas Titulares

María Cristina Orlandi

Cecilia Florencia Pereyra

Jorge Eduardo Leiva

Revisores de Cuentas Suplentes

Pablo José Schoon

Marcelo Fabio Morales

Cecilia Inés Loudet

Fallecimiento del Dr. Francisco Maglio

(24 de abril de 1935 – 16 de mayo de 2017)

Doctor en Medicina
Diplomado en Salud Pública y Especialista en Enfermedades Infecciosas
Jefe de Terapia Intensiva del Hospital “Francisco J. Muñiz”
Profesor Titular de la Maestría de Ética en Investigación de la UAI
Presidente de la Sociedad Argentina de Medicina Antropológica
Doctor Honoris Causa de la UNER
Miembro de Honor de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva

Querido Paco,

Nos conocimos hace 42 años, cuando te apareciste desde tu apreciado Hospital Muñiz en la residencia de Clínica Médica del Hospital Fernández, que compartíamos con nuestro querido Daniel Ceraso. Venías por las tardes como consultor de Infectología de la residencia. A veces lo hacías con tus hijas, Tuti y Paula, que esperaban, pacientemente sentadas en un banco de la sala, que te presentáramos nuestros pacientes.

Rápidamente, te transformaste, no solo en nuestro interlocutor sino en nuestro maestro por tu facilidad para establecer vínculos afectivos y tu enorme conocimiento infectológico. Al poco tiempo eras uno más entre nosotros y nosotros nos sentíamos incorporados a tu entorno. Me parece que allí comenzó mi (nuestra, como el “yo plural” del Poema de los Dones de Borges) admiración por lo que significabas como modelo de profesional de la medicina.

En una de las tantas ocasiones en las que tuve que hablar de mis maestros, donde vos liderabas la lista, comentaba que un maestro no es solo quien enseña una ciencia, un arte o un oficio, sino fundamentalmente el que guía, el que enseña el camino.

Nada más cercano a tus enseñanzas que lo que decía José Martí, sobre los maestros ambulantes y es que “debían llevar no sólo explicaciones...; sino la ternura, que hace tanta falta y tanto bien a los hombres”, complementado por Gregorio Marañón quien enfatizaba que: “El profesor sabe y enseña. El maestro sabe, enseña y ama. Y sabe que el amor está por encima del saber, y que sólo se aprende de verdad lo que se enseña con amor”.

Tuve (tuvimos, otra vez el yo plural, en este caso de muchos profesionales del equipo de salud de mi generación y de las siguientes) la oportunidad de escucharte, casi con fervor religioso, cada vez que participabas en actividades científicas vinculadas con la sepsis. Era admirable reconocer como cautivabas al auditorio con tu sabiduría y tu claridad intelectual, siempre con una

sonrisa. Llegó un momento en que me parecía que podía anticipar lo que ibas a decir, porque ya te lo había escuchado tantas veces antes, pero siempre aportabas algo nuevo que me maravillaba como la primera vez. Fuiste siempre muy generoso con todos nosotros en cuanto a tus conocimientos. Querías que realmente aprendiéramos medicina crítica y estoy convencido de que lo lograste con creces.

Coincidimos en la actividad pública como funcionarios de la MCBA, con la que nos sentíamos comprometidos. Tuviste a Lucas, que tiene la misma edad que mi hijo mayor. Compartimos actividades con el equipo de la “Terapia Intensiva del Hospital Muñiz”. Permitime recordarlos a todos a través del Toto Enrico y de Jorge San Juan.

Un día, conversando en Quintino (tu casa de siempre) con vos y Adelita, nos dijiste que ibas a dejar la infectología. Primero no te lo creímos, creo que por el miedo que nos generaba la pérdida de tu liderazgo, pero luego comprendimos que tu decisión, como muchas otras decisiones de tu vida, había sido largamente meditada.

Fue cuando decidiste jubilarte. A partir de allí, dedicaste toda tu actividad a jerarquizar los aspectos humanos que la buena medicina debe contemplar. Edmund Pellegrino decía que “la medicina es la más humana de las ciencias y la más científica de las humanidades” y vos nos fuiste guiando en nuestra actividad a ser cada vez mejores médicos y mejores personas.

El romano Escribonio Largo, en el siglo I de nuestra era, definía al médico como un “vir bonus medendi peritus plenus misericordia et humanitas”, una buena persona, experto en el arte de cuidar, pleno de misericordia y humanidad. Vos nos enseñaste la diferencia entre la “teckné” y el “medeos”, entre el interrogatorio y el “escuchatorio”, la importancia de reconocer la dignidad del otro, a aprender de los pacientes y tantas otras que quedaron grabadas a fuego en nosotros. Nos revelaste que “yo no soy el otro, pero no puedo ser sin

el otro”, como diría Levinas. Cada vez que releo tus libros me parece que escucho tu voz, que veo tus gestos y, sobre todo, que me acompaña tu mirada amistosa y bonachona.

Recuerdo con mucha nostalgia, cuando organizábamos alguna actividad en tu escritorio de Quintino, escoltados por tus objetos queridos, con la compañía de Adelita e intercambiando una copa de licor, vos ginebra y yo pernaud. En muchas oportunidades fui testigo de las invitaciones que te hacían para disertar en algunos lugares de los más recónditos que vos aceptabas con la misma generosidad y naturalidad que si te hubieran llamado para dar una charla en la Sorbona.

Compartiste con nosotros en Fundación Trauma una actividad que desarrollaste, en conjunto con un fiel y dignísimo representante de la dinastía Maglio, en este caso en las ciencias jurídicas, Ignacio “Nacho Maglio”. Recorrían los hospitales para ayudarnos a difundir la importancia de la atención del equipo de salud basada en el paciente y su familia. Fue maravilloso comprobar que tu capacidad de convocatoria y tu liderazgo se mantenían intactos.

Nos enseñaste a darle un sentido a nuestra vida profesional y personal y nos hiciste reflexionar en la muerte, en su proceso y en su acompañamiento. Montaigne decía que “filosofar es aprender a morir” y así fuiste planeando cómo una “muerte digna” es solo (y, nada menos que) el fin de una vida digna. Dejaste tus directivas anticipadas y fuiste tan coherente en tus últimos momentos que Juan Videla, tu médico, me decía que se sentía con vos como “un colaborador”. Te fuiste acompañado de los tuyos y con el recuerdo de todos nosotros.

Me recordó mucho a como Raymond Carver, relata la muerte de Chejov (médico, como nosotros que falleció de tuberculosis a los cuarenta años). “Su médico el Dr. Schwöhrer le ofreció una copa de champagne, Chejov... se llevó la copa a los labios y bebió. Hacía tanto tiempo que no bebía champán”. Uno o dos minutos después, Olga le retiró la copa vacía de la mano... Chejov se dio vuelta en la cama y se quedó tendido de lado. Cerró los ojos y suspiró. Un minuto después dejó de respirar. Olga... se sentó en un taburete y cogió su mano. De cuando en cuando le acariciaba la cara. “No se oían voces humanas, ni sonidos cotidianos. Solo existía la belleza, la paz y la grandeza de la muerte”.

Vamos a extrañar tu presencia física, pero vas a estar permanentemente en nuestro recuerdo y en nuestras convicciones que fueron tuyas pero que compartiste generosamente con nosotros.

Dice Philippe Claudel, “muerto Eugene, comprendí hasta que punto nuestra amistad era una amistad de palabras y como, durante años, esas palabras intercambiadas habían representado para mí el armazón de la casa que todos intentamos construir con esfuerzo y paciencia y que se llama vida. La muerte de Eugene interrumpió la obra. Si bien algunas habitaciones están acabadas y me gustan, otras muchas necesitan trabajos más o menos importantes o se encuentran todavía en boceto en la mesa del arquitecto”.

Hasta que nos veamos de vuelta. Con la zurda, que es la del corazón, como diría Pichuco.

Jorge Neira
Ex Presidente SATI

Aporte proteico en el paciente crítico: ¿estamos dando lo suficiente?

VICTORIA REBAGLIATI,* FERNANDO RIOS**

* Nutricionista de Cuidados Críticos, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Profesora Titular, Universidad Católica de La Plata, Buenos Aires

** Terapia Intensiva, Hospital Nacional "Prof. Alejandro Posadas", El Palomar, Buenos Aires
Jefe de Terapia Intensiva, Sanatorio Las Lomas, San Isidro, Buenos Aires

Introducción

En los últimos años, varios estudios han tenido por objetivo los efectos moleculares y biológicos de los nutrientes en el mantenimiento de la homeostasis de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).¹ El paciente crítico suele presentar una respuesta inflamatoria exacerbada después de una lesión. Esto lo conduce a una situación de estrés metabólico acompañada de un intenso catabolismo proteico. Es frecuente el rápido desarrollo de un déficit proteico, que se traduce en pérdida de masa muscular, disminución en la capacidad de síntesis proteica, falta de cicatrización de heridas y alteración de la función inmune. A su vez, la pérdida de masa proteica se asocia a debilidad muscular y dificultad en el destete de la ventilación mecánica, también a una mayor estancia en la UCI y a un incremento en la morbimortalidad.¹ Existe evidencia proveniente de estudios observacionales que asocia una mayor masa muscular al ingreso en la UCI con resultados más favorables.² Asimismo, la depleción de proteínas musculares en el curso de la enfermedad crítica se asocia con una mayor mortalidad y una peor calidad de vida después de la UCI.³ La depleción proteica es más pronunciada en la fase temprana de la enfermedad crítica; por ello, los esfuerzos para atenuar la pérdida de masa muscular podrían ser más beneficiosos en este período.^{4,5}

El deterioro nutricional que sufren los pacientes críticos va más allá de su estado nutricional antes de su admisión en la UCI. En 10 días, pueden perder entre el 10% y el 25% de sus proteínas corporales, y el deterioro es más pronunciado en pacientes con falla multiorgánica.⁶ Durante la enfermedad crítica, se produce un aumento en la síntesis proteica, pero está orientado a procesos que son fundamentales en la respuesta al daño, como el sistema inmunológico,

el hígado, la reparación en el lugar de la lesión, etc.⁷ Al mismo tiempo, a fin de proveer los aminoácidos necesarios para la síntesis de proteínas de fase aguda y la gluconeogénesis, hay un incremento en la degradación de proteínas, principalmente en el músculo esquelético.⁸ La provisión de una nutrición adecuada es clave en la modulación de la respuesta metabólica al estrés, contribuye a la prevención de la lesión celular oxidativa y modula positivamente las respuestas inmunes.

Soporte nutricional, recomendaciones actuales

El objetivo principal de la terapia nutricional es atenuar la respuesta metabólica al estrés y proveer las proteínas necesarias para prevenir o bien tratar el catabolismo proteico, logrando un balance de nitrógeno neutro.

En cuanto al requerimiento calórico del paciente crítico, por muchos años, se recomendaron aportes calóricos muy elevados, se llegó a proporcionar hasta 4000 kcal diarias. Hoy se desaconseja la sobrealimentación por sus consecuencias metabólicas, como el aumento en la producción de dióxido de carbono, hiperglucemias, esteatosis hepática, etc.

En la actualidad, para calcular el requerimiento calórico, se recomienda el uso de calorimetría indirecta, como "patrón de referencia", es la forma de establecer el gasto energético en reposo con mayor exactitud. En nuestro país, son pocos los centros que cuentan con tal herramienta; por ello, en la mayoría, se utilizan ecuaciones predictivas. Según las últimas guías de ASPEN 2016, se sugiere utilizar una fórmula basada en el peso y proveer un rango de 25-30 kcal/kg/día.¹

En cuanto al aporte de proteínas, las últimas guías sugieren que el aporte proteico debería ser 1,2-2,0 g/kg/día. Y este aporte deberá evaluarse utilizando el análisis del balance de nitrógeno e intentar alcanzar un balance neutro. Además, destacan que el requerimiento de proteínas es proporcionalmente más alto que el de calorías, para la mayoría de los pacientes críticos.¹

Nueva evidencia

En los últimos años, la evidencia sobre la importancia de las proteínas en el soporte nutricional de los pacientes críticos ha aumentado. Las proteínas parecen ser el macronutriente de mayor importancia para este grupo de pacientes. Son necesarias para la cicatrización de heridas, la función inmune y para mantener la masa magra, y son especialmente importantes en pacientes que requieren ventilación mecánica prolongada. Todo indicaría que el aporte proteico podría ser más importante que la ingesta calórica. Estudios observacionales muestran que un alto aporte de proteínas está asociado a mejor supervivencia y días libres de asistencia respiratoria mecánica. Song et al realizaron un estudio observacional que incluyó 211 pacientes en asistencia respiratoria mecánica y los dividieron en tres grupos según su ingesta calórico-proteica: el primero de “adecuada ingesta proteica” (>90% para 1,2 g/kg/día), independientemente del aporte calórico; el segundo de “ingesta proteica insuficiente y adecuado aporte calórico” (>90% para 25 kcal/kg/día) y el tercer grupo de “inadecuada ingesta calórica y proteica”. Encontraron que el grupo que recibió un adecuado aporte proteico tuvo menor mortalidad (en la UCI y hospitalaria), esta diferencia fue estadísticamente significativa al compararla con los grupos de ingesta proteica insuficiente. También, el destete de la asistencia respiratoria mecánica resultó significativamente mayor en el grupo de adecuado aporte proteico. El análisis multivariado mostró que los pacientes que no recibieron un adecuado aporte proteico durante la primera semana, en la UCI tuvieron mayor riesgo de muerte y no lograron el destete de la asistencia respiratoria mecánica.⁹

En una revisión de 2012, en la que se analizaron 13 estudios, aunque con diseño o metodología subóptimos, todos coincidían que el aumento en el aporte proteico mejoraba el balance nitrogenado, el catabolismo proteico y los resultados clínicos. Esto sugiere que un aporte proteico de 2-2,5 g/kg/día de proteínas es seguro y podría ser óptimo para la mayoría de los pacientes críticos.¹⁰

En otro estudio observacional y prospectivo, Weijs et al analizaron 886 pacientes y los categorizaron en cuatro grupos según si alcanzaban o no el objetivo calórico o proteico. El grupo que sólo alcanzó el aporte

calórico y no el objetivo proteico no obtuvo beneficios clínicos.¹¹

En un siguiente estudio, el mismo grupo de investigadores evaluó a 843 pacientes sépticos y no sépticos, y analizó el aporte calórico y proteico en los primeros cuatro días de admisión en la UCI. Allí la ingesta de proteínas >1,2 g/kg/día se asoció significativamente con una menor mortalidad en comparación con una ingesta <1,0 g/kg/día. Pero es destacable que, en el mismo estudio, un déficit energético del 10-20% en relación con el gasto energético medido, se asoció con una menor mortalidad.¹²

Una separación similar entre la ingesta de calorías y el aporte de proteínas sobre la mortalidad se informó recientemente en un estudio observacional multicéntrico, en el que una ingesta superior al 80% de las proteínas prescritas (alrededor de 1,0 g/kg/24 h), pero con una menor ingesta de energía, se asoció con una menor mortalidad.¹³

En una segunda publicación, los mismos investigadores encuentran este beneficio más evidente entre los sujetos que permanecen más de 12 días y con un alto puntaje de riesgo nutricional, según el Nutric Score; la mortalidad descendió significativamente en un 6,6% por cada 10% de aumento en el aporte proteico.¹⁴

Estudios de las proteínas corporales totales, utilizando la activación de neutrones demuestran que una ingesta de proteínas de 1,47 g/kg/día es mejor que 1,14 g/kg/día.¹⁵ En cuanto a los resultados sobre la mortalidad, se informa que 1,46 g/kg/24 h son ventajosos comparados con 1,06 g/kg/día y 0,79 g/kg/día.¹⁶ Además, estudios sobre el balance de nitrógeno informan que una ingesta de proteínas de 1,7-2,2 g/kg/día es superior a una ingesta más baja, y una ingesta de 2,7 g/kg/día puede incluso alcanzar el equilibrio en el balance de nitrógeno en sujetos gravemente enfermos.¹⁷ Una mejoría en la mortalidad se observó asociada a una mayor ingesta de calorías y proteínas, tanto para sujetos con bajo y con alto índice de masa corporal.¹⁸

Un aspecto de interés, respecto al aporte proteico, es la presencia de disfunción renal. En un estudio, con el propósito de prevenir la lesión renal, los pacientes críticos fueron asignados al azar para recibir aminoácidos extra por vía intravenosa, y se comparó entre 0,75 y 1,75 g/kg/día de ingesta de proteínas.¹⁹ Este estudio no reveló diferencias entre los dos grupos en términos de duración de la insuficiencia renal o cualquier otro resultado de los parámetros relacionados con la enfermedad crítica.

Conclusiones

Durante la fase temprana de la enfermedad crítica, la prioridad para el cuerpo es la síntesis proteica central a expensas del catabolismo proteico muscular. El aporte exógeno de proteínas en este período pue-

■ Aporte proteico en el paciente crítico: ¿estamos dando lo suficiente?

de incrementar la síntesis proteica levemente, lo que beneficiaría al paciente para contribuir a preservar su masa magra.

Las guías 2017 de la European Society of Intensive Care Medicine sugieren que una alimentación hipocalórica parece ser segura.²⁰ En la misma dirección, recientes estudios señalan que la alimentación hipocalórica no sería dañina, mientras se cubran los requerimientos proteicos. Esto sugiere que el aporte de proteínas es más importante que la adecuación calórica. La evidencia actual demuestra que un aporte de 2 g/kg/día sin importar el aporte calórico en la primera semana, en la UCI lograría mejores resultados clínicos, sin riesgos asociados. Aunque debemos ser prudentes, ya que la recomendación para incrementar el aporte de proteínas en pacientes críticamente enfermos proviene de estudios observacionales y no de estudios prospectivos aleatorizados. Si bien para la mayoría de estos pacientes, la duplicación de la ingesta proteica recomendada de 1,2-1,5 g/kg/día a 2,0-3,0 g/kg/día puede no ser perjudicial, su eficacia debe ser demostrada en estudios prospectivos aleatorizados específicos.

En conclusión, parecería ser más importante alcanzar la meta proteica lo antes posible sin llegar al aporte calórico, al menos, en la primera semana de enfermedad aguda grave.

Cabe destacar que estas necesidades no son fácilmente cubiertas con las fórmulas enterales actualmente disponibles en el mercado de nuestro país; por ello, serían de utilidad los módulos de proteínas para alcanzar la meta proteica. Futuros estudios deberían investigar también cuál es la ruta de administración más efectiva para el aporte de proteínas exógenas en la síntesis proteica. A fin de lograr evidencia suficiente para cambiar las guías actuales de nutrición en pacientes críticos.

Bibliografía

1. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 159-211.
2. Weijs PJ, Looijaard WG, Dekker IM, et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2014; 18: R12.
3. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1293-1304.
4. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013; 310: 1591-600.
5. Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Cortell-Ballester J, Perez-Quilis C. Prevention of acute skeletal muscle wasting in critical illness. *Minerva Anesthesiol* 2014; 80: 748.
6. Koekkoek KW, van Zanten AR. Nutrition in the critically ill patient. *Curr Op Anaesth* 2017; 30: 178-185.
7. Essen P, McNurlan MA, Gamrin L, et al. Tissue protein synthesis rates in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 92-100.
8. Rooyackers O, Kouček-Zadeh R, Tjader I, Norberg A, Klaude M, Wernerman J. Whole body protein turnover in critically ill patients with multiple organ failure. *Clin Nutr* 2015; 34: 95-100.
9. Song JH, Lee HS, Kim SY, et al. The influence of protein provision in the early phase of intensive care on clinical outcomes for critically ill patients on mechanical ventilation. *Asia Pac J Clin Nutr* 2017; 26: 234-240.
10. Hoffer LJ, Bistran BR. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 591-600.
11. Weijs PJ, Stapel SN, de Groot SD, et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 60-68.
12. Weijs PJ, Looijaard WG, Beishuizen A, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2014; 18: 701.
13. Nicolo M, Heyland DK, Chittams J, Sammarco T, Compher C. Clinical outcomes related to protein delivery in a critically ill population: a multicenter, multinational observation study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 45-51.
14. Compher C, Chittams J, Sammarco T, Nicolo M, Heyland DK. Greater protein and energy intake may be associated with improved mortality in higher risk critically ill patients: a multicenter, multinational observational study. *Crit Care Med* 2017; 45: 156-163.
15. Ishibashi N, Plank LD, Sando K, Hill GL. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Crit Care Med* 1998; 26: 1529-1535.
16. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr* 2012; 31: 462-468.
17. Dickerson RN, Pitts SL, Maish GO, 3rd, et al. A reappraisal of nitrogen requirements for patients with critical illness and trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 549-557.
18. Alberda C, Gramlich L, Jones N, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1728-1737.
19. Doig GS, Simpson F, Bellomo R, et al. Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1197-1208.
20. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 2017; 43: 380-398.

Falla de extubación en la Terapia Intensiva de un Hospital Universitario. Estudio retrospectivo

EDUARDO A. PÉREZ, PAOLA BUSTAMANTE, FLORENCIA JANSMA, WALTER TOZZI, MERCEDES GARELLO, NATALIA NICODEMES, PABLO BEBER, EMILIO DANTAZ, EZEQUIEL BONA, JUAN IGNACIO CAMPOT, MARTÍN ESCOBAR, VERÓNICA JARITOS, SANTIAGO FERNÁNDEZ, SANTIAGO KRITTERSON, DIANA WALTER, MELISA KUSZCZAK, JAVIER ARMELINO

División de Kinesiología, Fisiatría y Rehabilitación, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Correspondencia:

Lic. Eduardo A. Pérez
eduardoperez@hotmail.com.ar

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Falla de extubación
- Destete
- Ventilación mecánica
- Reintubación

Resumen

Introducción: Aproximadamente un 40% del tiempo que un paciente está en ventilación mecánica corresponde al proceso de destete. La tasa de falla de extubación planeada es del 2-25%. La reintubación y su demora se asocian a complicaciones que incrementan la tasa de mortalidad y de la estancia en las Unidades cerrada y hospitalaria.

Objetivo: Conocer la tasa de falla de extubación y analizar las características de estos pacientes en la Terapia Intensiva de un Hospital universitario.

Pacientes y Métodos: Se incluyeron pacientes >18 años que ingresaron en la Terapia Intensiva del Hospital de Clínicas "José de San Martín" entre junio de 2013 y mayo de 2014, que fueron extubados de forma planeada y recibieron ventilación mecánica invasiva, por lo menos, 12 horas.

Resultados: Se analizaron 139 pacientes. La tasa de falla de extubación fue del 14,4%. El grupo que falló presentó una media de tiempo hasta la reintubación de 18,2 h (DE ± 13.4). La neumonía asociada a la ventilación mecánica fue mayor en el grupo de falla ($p = 0,001$), al igual que los días de ventilación mecánica ($p = 0,05$), la estancia en terapia intensiva ($p = 0,05$), la mortalidad en terapia intensiva ($p = 0,008$) y hospitalaria ($p = 0,003$).

Conclusiones: La tasa de falla de extubación coincide con lo reportado en la bibliografía. Los pacientes que fallaron tuvieron tasas mayores de neumonía asociada a la ventilación mecánica, de días de ventilación mecánica, de estancia en terapia intensiva, y de mortalidad en terapia intensiva y hospitalaria.

Key words

- Extubation failure
- Weaning
- Mechanical ventilation
- Reintubation

Abstract

Introduction: Approximately 40% of the time that a patient is mechanically ventilated is dedicated to the weaning process. The failure rate of planned extubation is 2-25%. Reintubation delay and extubation failure are associated with poor clinical outcomes, including an increase in the mortality rate and prolonged hospital and Intensive Care Unit stay.

Objective: To analyze the extubation failure rate and determine the impact of extubation failure on patient outcomes in a University Hospital.

Patients and Methods: Patients >18 years old admitted to Hospital de Clínicas "José de San Martín", between June 2013 and May 2014, who have receive mechanic ventilation for more than 12 hours, and with planned extubation.

Results: A total of 139 patients were studied. Extubation failure rate was 14.4%. The mean time to reintubation of the group that failed was 18.2 hours (SD \pm 13.4). Mechanical ventilation-associated pneumonia was greater in the failure group ($p = 0.001$), as well as days with the mechanical ventilation ($p = 0.05$), the Intensive Care Unit stay ($p = 0.05$), the Intensive Care Unit mortality rate ($p = 0.008$) and the hospital mortality rate ($p = 0.003$).

Conclusions: The extubation failure rate coincides with that reported in the literature. Patients who failed had greater rates of mechanical ventilation-associated pneumonia, mechanical ventilated days, intensive care unit stay, and Intensive Care Unit and hospital mortality.

Introducción

El proceso de destete de la ventilación mecánica (VM) se inicia con el adecuado reconocimiento de la recuperación de la insuficiencia respiratoria aguda que llevó a iniciar la VM. Puede definirse como el proceso de retirada gradual o súbito del soporte ventilatorio en pacientes críticamente enfermos y representa uno de los retos más importantes en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). En pacientes con VM invasiva, esto implica su interrupción y la eliminación de la vía aérea artificial.¹

Se estima que un 40% del tiempo que un paciente está en VM corresponde al de destete.^{1,2} La identificación del momento adecuado para la extubación es de gran importancia y se basa en el equilibrio de la decisión clínica para evitar tanto la prolongación innecesaria de la VM, como la extubación prematura, ya que ambos aspectos se relacionan con un mayor riesgo de complicaciones en los pacientes críticos.^{3,4}

Si bien, en la bibliografía, existe un consenso para clasificar el destete, no hay acuerdo sobre la definición de falla de extubación. Para algunos autores se puede definir como la necesidad de reintubación dentro de las 48 horas, mientras que otros consideran 72 horas luego de una extubación planeada.⁴⁻⁹

La tasa reportada de falla de extubaciones planeadas es del 2% al 25%, incluso en pacientes que

cumplen todos los criterios de destete y realizan, con éxito, una prueba de respiración espontánea.^{1,4,10-12} Esta tasa puede variar según la gravedad del cuadro, las comorbilidades o una nueva enfermedad en proceso no conocida.¹³

Las complicaciones en la falla de extubación pueden estar ligadas a características propias del paciente o a consecuencias directas de la estancia en la UTI y la reintubación, la VM prolongada o el deterioro clínico que se produce entre la extubación y la reintubación.^{10,11,14,15}

La reintubación y su demora están asociadas a complicaciones que generan un incremento de la tasa de mortalidad (del 25% al 50%), de las estancias en la UTI y hospitalaria.^{10,13-17}

En el Hospital de Clínicas "José de San Martín", existe un registro de datos con el seguimiento de todos los pacientes que ingresan en la UTI; sin embargo, en esta institución, no se han realizado estudios que evalúen la falla de extubación y las características de los pacientes que la presentaron. El análisis de dicha información nos permitirá implementar medidas que optimicen el manejo de los pacientes en esta Unidad. Por este motivo, decidimos llevar a cabo un estudio de observación, analítico y retrospectivo con el objetivo de conocer la tasa de falla de extubación y las características de estos pacientes.

Materiales y Métodos

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas “José de San Martín”, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes >18 años que ingresaron en la UTI, entre el 1 de junio de 2013 y el 31 de mayo de 2014, con VM invasiva y que fueron extubados.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes que requirieron VM invasiva <12 horas y aquellos extubados de forma no planeada.

Para el análisis, se tuvo en cuenta sólo la primera extubación en quienes fueron extubados más de una vez.

Los kinesiólogos de la División de Kinesiología, Fisiatría y Rehabilitación llevaron a cabo un estudio analítico, de observación y retrospectivo con el objetivo de conocer la tasa de falla de extubación y las características de estos pacientes en la UTI del Hospital de Clínicas “José de San Martín”.

La UTI de este hospital es una terapia médico-quirúrgica y está organizada en dos salas de internación que cuentan con 12 camas habilitadas para las que se dispone de ventiladores Dräger (Savina y Evita XL) y Maquet Servo-s v3.2, con una relación enfermero:paciente de 1:2 y un kinesiólogo de guardia las 24 horas.

La institución posee un protocolo de destete con el cual los pacientes son evaluados diariamente para decidir cuándo comenzar, a través de un control diario, que considera los siguientes parámetros: motivo de la VM resuelto o en vías de resolución, *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) < -2 y >2, o Escala de Coma de Glasgow >8, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 >150$ con $\text{FiO}_2 <50\%$ y presión positiva al final de la espiración de $5 \text{ cmH}_2\text{O}$, requerimiento de dopamina o dobutamina <5 gammas, adrenalina >0,05 gammas o noradrenalina <2 gammas, temperatura entre 35° y 38°C ; hemoglobina >8 g/dl. Una vez superada la pesquisa diaria, el paciente realiza una prueba de respiración espontánea durante 30 minutos, donde se controlan la frecuencia respiratoria, que debe ser de entre 12 y 35 respiraciones por minuto; la frecuencia cardíaca, de entre 60 a 140 pulsaciones por minuto o una diferencia entre inicio y fin de la prueba <20%; la tensión arterial sistólica >80 y <120 mmHg; la saturación de $\text{O}_2 >90\%$; también se registran el volumen corriente, el volumen minuto y la mecánica respiratoria, que se clasifica en sincrónica, asincrónica o paradójica.

Los parámetros medidos para decidir la extubación son la Escala de Coma de Glasgow, la presión máxima en la vía aérea, la cual debe ser >40 mmHg y la cantidad de secreciones (clasificada en escasas, moderadas o abundantes).

Un grupo de cinco kinesiólogos se encargó de revisar las fichas de recolección de datos diarios de los

pacientes que ingresaron en la UTI, durante el período de estudio, a fin de identificar a quienes cumplían los criterios de inclusión. Una vez reunidos, los datos se volcaron a una planilla Excel para el análisis de las variables.

Para el reporte de este trabajo se siguieron las directrices de la declaración STROBE.¹⁸

Variables del estudio

Datos filiatorios y antecedentes personales: nombre y apellido, edad, sexo, antecedentes personales (según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10^a ed., Organización Mundial de la Salud)¹⁹ y el puntaje APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) al ingresar en la UTI.

VM invasiva:

Motivos de inicio:^{2,20,21}

- Insuficiencia respiratoria crónica reagudizada: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma u otras.
- Insuficiencia respiratoria aguda: síndrome de dificultad respiratoria aguda, posoperatorio, insuficiencia cardíaca congestiva, aspiración, neumonía, sepsis, politraumatismo, paro cardíaco u otros.
- Coma: metabólico, intoxicación, accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico u otros.
- Enfermedad neuromuscular.

Días de VM invasiva hasta la extubación: se calcularon desde la instauración de la VM (día 0) hasta la extubación planeada.

Destete:

- Tipo: simple, dificultoso y prolongado.⁵
- Tiempo de destete: se calculó como el cociente entre días de VM utilizados para el destete y días totales de VM.

Extubación:

- Falla de extubación: cuando el paciente requirió reintubación dentro de las 48 horas posteriores a la extubación.^{2,6,8,9,20,21}
- Motivos de falla: considerando la obstrucción de la vía aérea: aumento del trabajo respiratorio, falla hemodinámica, mal manejo de secreciones, deterioro del sensorio u otros.²¹

Intercurrencias:

- Delirio: utilizando la evaluación del Confusion Assessment Method Intensive Care Unit (CAM-ICU) según la validación chilena,²² constatado en la historia clínica.
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto: considerado según los criterios establecidos por la American-European Consensus Conference sobre este síndrome,²³ constatado en la historia clínica.
- Neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV-M): según diagnóstico establecido por el Servicio de Infectología, el cual la define como un nuevo infiltrado pulmonar más evidencia clínica de que el

infiltrado es de origen infeccioso. La presencia de un infiltrado radiográfico nuevo o progresivo más, al menos, dos de tres características clínicas (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$, leucocitosis o leucopenia y secreciones purulentas). La causa etiológica de la neumonía se define por cultivos con examen microscópico.²⁴

Estancia:

- En la UTI: se calculó desde el día de ingreso (día 0) hasta el alta médica de dicha Unidad, el fallecimiento o el traslado a otra Unidad o institución.
- Hospitalaria: se contabilizó desde el día de ingreso en el hospital (día 0) hasta el alta médica, el fallecimiento o el traslado a otra institución.

Mortalidad:

- En la UTI: los pacientes que fallecieron en dicha Unidad.
- Hospitalaria: los pacientes que fallecieron en el nosocomio.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como media y desviación estándar (DE), mediana y rango intercuartílico (RIC), y número absoluto de presentación y porcentaje, según lo apropiado.

Se utilizaron el test t de Student o el test U de Mann-Whitney para comparar las variables continuas, y la prueba de la χ^2 al cuadrado o el test exacto de Fisher para comparar proporciones, según lo apropiado.

Para estimar los efectos simultáneos de múltiples variables en la falla de extubación planeada se llevó a cabo un análisis multivariado utilizando un modelo de regresión logística. Se evaluaron factores de confusión e interacción entre ellas. Se seleccionó un umbral de significancia de 0,10 para incluir a las variables en el modelo. Se calcularon los cocientes de posibilidades (*odds ratio*) con los correspondientes intervalos de confianza al 95%.

Para indicar significancia estadística se consideraron aquellos valores $p < 0,05$.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU.).

Resultados

Durante el período de estudio, 379 pacientes con VM invasiva ingresaron en la UTI, de ellos 139 cumplieron con los criterios de inclusión (Figura).

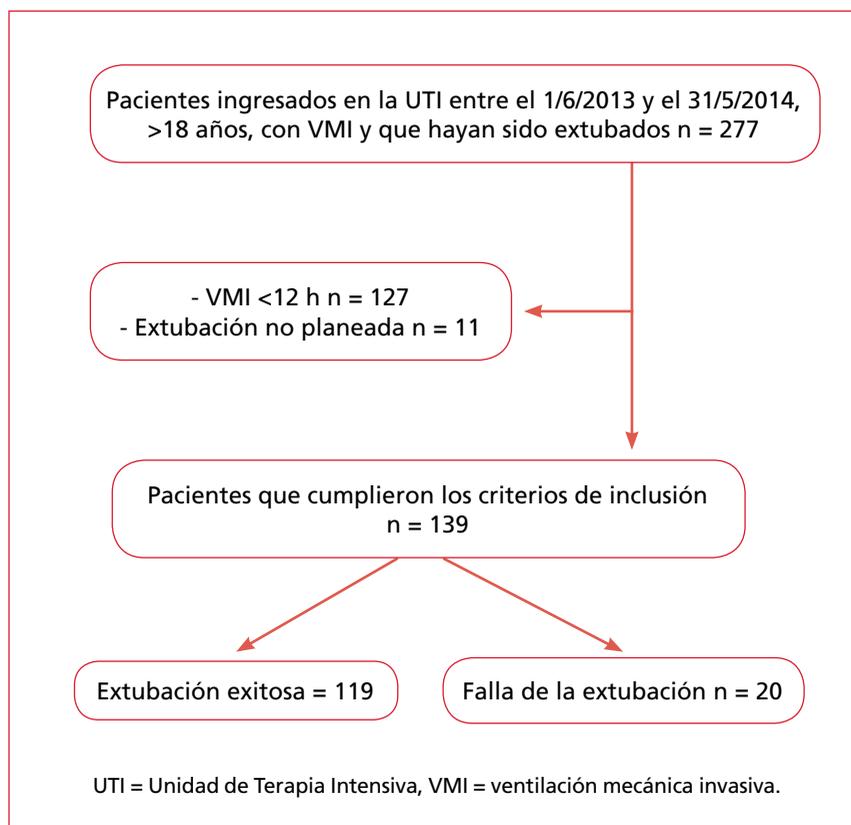


Figura. Flujograma.

La mediana de edad fue de 69 años (RIC 65-81) y la media del puntaje APACHE II al ingresar, de 23 (DE \pm 8,7). Entre los pacientes analizados, en 20 falló la extubación, la tasa de falla fue del 14,4%. En la Tabla 1, se detallan las características de los pacientes.

La mediana de los días de VM hasta la extubación planeada fue de 10.5 (RIC 6,5-14) para el grupo de falla de extubación y de 2 (RIC 1-6) para el grupo que no falló, con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p = 0,05$).

El tiempo de destete representó un 46% del total de días de VM en el grupo que falló y un 38,5% en el grupo que no. El destete fue simple en el 64% (89 pacientes), dificultoso en el 23,7% (33 pacientes) y prolongado en el 12,2% (17 pacientes).

El grupo de falla presentó una media de tiempo hasta la reintubación de 18.2 horas (DE \pm 13,4). En 15 de los 20 pacientes que fallaron, se registró el motivo de la falla, el más frecuente fue el aumento del trabajo respiratorio, que representó un 60% (9/15).

Con respecto a las interurrencias, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de NAVM entre los grupos ($p = 0,001$) (Tabla 2).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad en la UTI ($p = 0,008$) y hospitalaria ($p = 0,003$) entre los grupos (Tabla 2).

En el análisis univariado, se observaron cinco variables que mostraron diferencias ($p < 0,01$) entre los pacientes que fallaron y aquellos que fueron extubados exitosamente: sexo, edad ≥ 70 años, enolismo, cuatro o más antecedentes y días de VM hasta la extubación planeada (Tabla 1).

Discusión

En este estudio, la tasa de falla de extubación se ubica dentro de lo descrito en la bibliografía (2-25%).^{4,6,8,9} Esta variabilidad podría deberse a los diferentes tiempos utilizados para definir la falla. No obstante, está dentro de la tasa de falla aceptable descrita por Thille et al.⁷

El motivo de VM más frecuente fue el posoperatorio; sin embargo, este no se asoció al aumento en la tasa de falla de extubación, a diferencia de lo publicado por algunos autores, lo que podría estar relacionado con el pequeño tamaño de nuestra muestra.¹³

En la mayoría de los casos, el destete fue simple, seguido del destete dificultoso y, luego, del prolongado. Estos datos son similares a los descritos por Boles et al, quienes reportan un 69% de destetes simples, un 31% de destetes dificultosos y prolongados; Funk et al comunican valores del 59%, 26% y 14%, respectivamente.²⁵

TABLA 1
Características de la población

	Totales (n =139)	Fallaron (n =20)	No fallaron (n =119)	p*
Sexo, n (%)				
Masculino	56 (40,3)	12 (60)	44 (37)	0,05
Edad, mediana (RIQ), años	69 (65-81)	62.5 (47-69)	72 (56-81)	0,04
Edad >70 años, n (%)	65 (46,8)	4 (6,2)	61 (93,8)	0,01
APACHE II, media (DE), puntos	23 (8,7)	24 (8,8)	22,73 (8,73)	0,55
Antecedentes, n (%)				
≥ 4 antecedentes	34 (24,5)	9 (26,5)	25 (73,5)	0,04
Hipertensión	62 (44,6)	9 (45)	53 (44,5)	0,97
Cardiopatía	31 (22,3)	7 (35)	24 (20,2)	0,15
Tabaquista	53 (38,1)	6 (30)	47 (39,5)	0,42
Oncológicos	30 (21,6)	5 (25)	25 (21)	0,77
EPOC	20 (14,4)	4 (20)	16 (13,4)	0,49
Enolismo	10 (7,2)	4 (20)	6 (5)	<0,01
Asma	6 (4,3)	2 (10)	4 (3,4)	0,21
Motivo de VM, n (%)				
Posoperatorio	47 (33,8)	8 (40)	39 (32,8)	--
Neumonía	14 (10,07)	3 (15)	11 (9,2)	--
Sepsis	12 (8,63)	1 (5)	11 (9,2)	--
Insuficiencia cardíaca	10 (7,2)	1(5)	9 (7,6)	--
Enfermedad neuromuscular	1 (0,72)	1(5)	0 (0)	--

RIQ = rango intercuartílico, DE = desviación estándar, EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

* Comparación entre el grupo de falla de la extubación y aquel con extubación exitosa.

TABLA 2
Resultados

Resultados	Fallaron (n = 20)	No fallaron (n = 119)	p*
Intercurrencias, n (%)			
Delirio (68/117)	11/17 (64,7)	57/100 (57)	0,55
NAVM (19/139)	8 (40)	11 (9,2)	<0,01
SDRA (1/139)	0 (0)	1 (0,8)	1.0
Estancia, mediana (RIQ)			
Unidad de Terapia Intensiva	20 (11,75-28)	7 (4-14)	<0,01
Hospitalaria	37,5 (21,2-48,2)	25 (15-43)	0,06
Mortalidad, n (%)			
Unidad de Terapia Intensiva	10 (50)	23 (19,3)	<0,01
Hospitalaria	13 (65)	37 (31,1)	<0,01

RIQ = rango intercuartílico, NAVM = neumonía asociada a la ventilación mecánica, SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda.

* Comparación entre grupo de falla de la extubación y aquel con extubación exitosa.

Se observó que los días de VM hasta la extubación fueron más en el grupo de falla, con una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo extubado exitosamente, lo que coincide con lo publicado por El Solh et al y Epstein et al.^{4,15}

Los datos comunicados sobre el tiempo hasta la reintubación varían según el autor. Frutos-Vivar et al y Mokhlesi et al informan 13 horas, El Solh et al reportan 21 horas y, en nuestro estudio, registramos una media de 18 horas, lo que se ubica dentro de lo descrito por otros autores.^{6,15,26}

Con respecto a las interurrencias, la tasa de NAVM fue más alta en el grupo que falló la extubación, comparable a los resultados del estudio de Torres et al (10% y 47%, respectivamente).²⁷

La estancia en la UTI de los pacientes que no fallaron fue similar a la comunicada por otros autores, que varía entre 12 y 26 días en pacientes que fallaron y entre 4 y 14 días en los que no. En cuanto a la estancia hospitalaria en nuestra institución, se registró un valor mayor a lo reportado por El Solh et al y Epstein et al.^{4,15} No sabemos cuál es el motivo, pero creemos que puede estar relacionado con la dificultad que existe en nuestro hospital para realizar derivaciones a centros de tercer nivel y altas por razones sociales.

Al evaluar la mortalidad en la UTI en los pacientes que fallaron vemos que nuestros resultados son similares a los informados por Thille et al, con una mortalidad del 50% en el grupo de falla. Esta diferencia estadísticamente significativa que relaciona la falla de extubación con la mortalidad coincide con lo descrito en la bibliografía.

Por otro lado, la mortalidad hospitalaria registrada en nuestro trabajo fue superior a los datos reportados por Torres et al y Seymour et al, lo que podría deberse a que nuestra población tiene una edad y un

puntaje APACHE II mayores a los estudios mencionados.^{4,12,27}

Entre las limitaciones más importantes, podemos mencionar que, a causa del diseño del estudio, faltaron algunos datos, lo que podría haber influido en los resultados. Por otro lado, la asociación entre algunas variables no fue posible a causa del tamaño de la muestra. Esto se debe a que nuestra UTI es predominantemente quirúrgica, donde el tiempo de VM aplicada en estos pacientes es menor al requerido para ingresar en el estudio.

Conclusiones

En este estudio, la tasa de falla de extubación está dentro de lo reportado en la bibliografía. La tasa de NAVM, la estancia en la UTI, las tasas de mortalidad en la UTI y hospitalaria fueron mayores. Consideramos que, aunque la tasa de falla fue aceptable según lo reportado, es necesario realizar estudios focalizados en la implementación de estrategias que disminuyan las complicaciones, ya que la mortalidad es alta.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Abelardo Capdevila, a la Dra. Celica Irrazabal, a la Lic. Nochetto Ana y al Lic. Mauro Andreu por su inestimable colaboración.

Bibliografía

- Peñuelas O, Thille AW, Esteban A. Discontinuation of ventilatory support: new solutions to old dilemmas. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 74-81.

2. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(2): 170-177.
3. Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Fernandez C, et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(4): 430-437.
4. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* 1997; 112: 186-192.
5. Boles JM, Bion J, Connors A, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007; 29(5): 1033-1056.
6. Mokhlesi B, Tulaimat A, Gluckman T, Wang Y, Evans A, Corbridge T. Predicting extubation failure after successful completion of spontaneous breathing trial. *Respir Care* 2007; 52(12): 1710-1717.
7. Thille AW, Harrois A, Schortgen F, Brun Buisson C, Brochard L. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2011; 39(12): 2612-2618.
8. Valverdú I, Calaf N, Subirana M, Net A, Benito S, Mancebo J. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour t piece mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1855-1862.
9. Esteban A, Alía I, Gordo F, Fernández R, Solsona J, Vallverdú I. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 459-465.
10. Thille AW, Boissier F, Razazi K, Mekontso-Dessap A, Gheza-la HD, Brun-Buisson C. Risk factors for and prediction by caregivers of extubation failure in ICU patients: a prospective study. *Crit Care Med* 2015; 43: 613-620.
11. Rothaar RC, Epstein Sk. Extubation failure: magnitude of the problem, impact on outcomes, and prevention. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 59-66.
12. Krinsley JS, Reddy PK, Iqbal A. What is the optimal rate of failed extubation? *Crit Care* 2012; 16: 111.
13. Seymour CW, Martinez A, Christie JD, Fuchs BD. The outcome of extubation failure in a community hospital intensive care unit: a cohort study. *Crit Care* 2004; 8: R322-R327.
14. Gowardman JR, Huntington D, Whiting J. The effect of extubation failure on outcome in a multidisciplinary Australian intensive care unit. *Crit Care Resusc* 2006; 8: 328-333.
15. El Solh A, Bhat A, Gunen H, Berbary E. Extubation failure in the elderly. *Respir Med* 2004; 98: 661-668.
16. Daley BF, Garcia-Perez F, Ross SE. Reintubation as an outcome predictor in trauma patients. *Chest* 1996; 110: 1577-1580.
17. Rello J, Sonora R, Jubert P. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 111-115.
18. Vandebroucke JP, Von Elm E, Altman DG, et al. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración, Elsevier; 2007.
19. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades, CI-10; 2009.
20. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287(3): 345-355.
21. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Penuelas O, Abaira V. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(2): 220-230.
22. Tobar E, Romero C, Galleguillos T, et al. Método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos para el diagnóstico de *delirium*: adaptación cultural y validación de la versión en idioma español. *Med Intensiva* 2010; 34(1): 4-13.
23. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824.
24. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 388-416.
25. Funk GC, Anders S, Breyer MK, et al. Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Respir J* 2010; 35: 88-94.
26. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care* 2011; 26: 502-509.
27. Torres A, Gatel JM, Aznar E, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Care* 1995; 152: 137-141.

Hipofosfatemia y su relación con el inicio del soporte nutricional en pacientes críticos

VICTORIA GONZÁLEZ, ESTEBAN ASINARI, FEDERICO VIANO, SILVIA BARZÓN,
CAYETANO GALLETI

Unidad de Terapia Intensiva, Sanatorio Allende, Córdoba

Correspondencia:

Mgtr. Victoria González

victoriacgonzalez@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Hipofosfatemia
- Soporte nutricional
- Pacientes críticos

Resumen

Objetivos: Establecer la relación entre el inicio del soporte nutricional y el desarrollo de hipofosfatemia. Determinar la incidencia de hipofosfatemia, evaluar el desarrollo de hipofosfatemia en pacientes clasificados "en riesgo" de desarrollar síndrome de realimentación según la guía NICE, relacionar hipofosfatemia y gravedad de la enfermedad mediante el puntaje APACHE II.

Materiales y Métodos: Estudio analítico, observacional y retrospectivo, que evaluó la determinación plasmática seriada antes del inicio del soporte nutricional y al primer día de este, en 61 enfermos críticos. Los pacientes fueron clasificados como "con riesgo" o "sin riesgo" de desarrollar síndrome de realimentación según la guía NICE y se calculó el puntaje APACHE II. El análisis se llevó a cabo con las prueba t de Student y correlación lineal para datos cuantitativos, y ji al cuadrado para datos cualitativos. Se consideraron estadísticamente significativos valores $p < 0,05$.

Resultados: El nivel de fosfato del día 0 sin alimentación al día 1 del soporte nutricional disminuyó significativamente ($p = 0,001$). La incidencia de hipofosfatemia al día 1 fue del 6% y la de hipofosfatemia grave, 2,6%. La clasificación mediante la guía NICE no produjo diferencia significativa en el valor de fosfato ($p = 0,103$). No se halló asociación entre hipofosfatemia y puntaje APACHE II ($p = 0,73$).

Conclusiones: La disminución del nivel de fosfato en pacientes críticos al comienzo del soporte nutricional manifiesta la relación de este ion con el inicio de la alimentación. La hipofosfatemia no fue condicionada por la clasificación "en riesgo" según la guía NICE o la gravedad de la enfermedad por APACHE II. Estos hallazgos confirman la importancia del monitoreo periódico de los valores de fosfato y de aquellos factores de riesgos que puedan conducir a su disminución.

Key words

- Hypophosphatemia
- Nutritional support
- Critically ill patients

Abstract

Objectives: Establish the relationship between onset of nutritional support and development of hypophosphatemia. To determine the incidence of hypophosphatemia and assess development of hypophosphatemia in patients classified as "at risk" of refeeding syndrome according to NICE guide. To relate hypophosphatemia and severity of the disease through APACHE II score.

Materiales and Methods: Analytical, observational and retrospective study to evaluate the serial laboratory results before nutritional support and the first day of it in 61 critically ill patients. Patients were classified as "at risk" or "not at risk" of developing refeeding syndrome according to NICE guide and APACHE II score. Analysis of quantitative data was performed using Student t test and linear correlation; chi-squared test was used for qualitative data. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Phosphate level without food on day 0 to day 1 of nutritional support decreased significantly ($p = 0.001$). The incidence of hypophosphatemia to day 1 was 6% and that of severe hypophosphatemia was 2.6%. NICE guide classification produced no significant difference in the level of phosphate ($p = 0.103$). No association between hypophosphatemia and APACHE II score ($p = 0.73$) was found.

Conclusiones: The decreased level of phosphate found at the start of nutritional support in critically ill patients shows the relationship of this ion with the start of feeding. Hypophosphatemia was not conditioned by "at risk" classification according to the NICE guide or the severity of the disease according to APACHE II score. These findings confirm the importance of regular monitoring of phosphate and those risk factors that could lead to its decline.

Introducción

La hipofosfatemia en pacientes críticos tiene una alta prevalencia que obedece a una combinación de factores, y se asocia a un incremento de la mortalidad. El 45% de las hipofosfatemias hospitalarias ocurren en pacientes bajo cuidados intensivos, causada por tres mecanismos diferentes: disminución de la absorción intestinal, incremento en la excreción renal y redistribución interna del fosfato inorgánico. La redistribución celular es la causa más común de hipofosfatemia en Terapia Intensiva y puede ser provocada por alcalosis respiratoria, administración de glucosa e insulina o inicio de la alimentación al promover la estimulación del metabolismo hidrocarbonado.

Los altos niveles circulantes de catecolaminas exógenas o endógenas originan una disminución del fosfato circulante por inducción de la glucólisis o incremento de su excreción renal (traumas, quemados). Otras causas comunes son la acidosis metabólica y la hipotermia.^{1,2} También se ha descrito una menor absorción de fósforo por antiácidos y un incremento de su excreción urinaria por diuréticos.^{3,4}

En pacientes con sepsis y bacteriemias por microorganismos gramnegativos, la hipofosfatemia se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, con

una mortalidad aumentada ocho veces en pacientes sépticos con concentraciones de fósforo < 1 mg/dl (cociente de posibilidades [odds ratio, OR] 7,98; intervalo de confianza del 95% [IC95%] 2,3-27,6; $p = 0,001$).⁵

La hipofosfatemia también puede ser inducida por la expansión de volumen que incrementa el aclaramiento de fosfato a nivel renal; por drogas, como la ifosfamida, o por la rápida proliferación de células hematopoyéticas.³ Por otro lado, el inicio del soporte nutricional (SN), tanto oral, como la nutrición enteral (NE) o nutrición parenteral (NP), manifiesta esta característica.

El síndrome de realimentación (SR), que aparece dentro de los 2-5 días de iniciar el SN, se acompaña de una serie de anormalidades metabólicas en las que se observa la disminución del nivel plasmático no solo de fósforo, que se considera la característica más significativa, sino también de potasio, magnesio, sodio y calcio, e hiperglucemia y déficit de tiamina.^{1,3,6-10}

Algunos pacientes experimentan una disminución asintomática del fósforo y anormalidades del laboratorio como las ya nombradas, acompañadas de alteraciones en el equilibrio de fluidos, debido a la menor excreción de agua y sodio, lo que genera complicaciones, tales como edema agudo de pulmón, arritmia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva.^{1,4,6,11} La reintroducción de la nutrición conlleva a un descenso

de la neoglucogénesis y del metabolismo anaerobio. La secreción de insulina secundaria a la ingesta de carbohidratos incrementa la captación de fosfato y de otros iones (potasio, magnesio) por la célula originando su descenso plasmático. Dentro de la célula, el fosfato es vital para algunas vías metabólicas, además de la producción de energía en forma de adenosín trifosfato.^{1,6,7,10-12}

El *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) ha desarrollado una guía "Nutrition support in adults" con criterios para determinar el riesgo de desarrollar SR y pautas sobre cómo iniciar y progresar con el SN. Considera que aquellos pacientes clasificados "en riesgo" deben ser atendidos por profesionales que estén capacitados y posean conocimientos sobre las necesidades nutricionales y el SN.¹³

Los síntomas de hipofosfatemia se manifiestan con valores <1,5 mg/dl o con concentraciones superiores si el descenso es rápido, son muy evidentes con niveles <1 mg/dl que pueden provocar complicaciones respiratorias, cardiovasculares, neurológicas, musculares o hematológicas.^{10-12,14}

El objetivo principal de este estudio fue establecer la relación entre el inicio del SN y el desarrollo de hipofosfatemia. Los objetivos secundarios fueron: 1) determinar la incidencia de hipofosfatemia, 2) evaluar el desarrollo de hipofosfatemia en pacientes clasificados "en riesgo" de SR según la guía NICE y 3) relacionar hipofosfatemia y gravedad de la enfermedad mediante el puntaje APACHE II.

Materiales y Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico, retrospectivo, cuyo protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Salud del Sanatorio Allende. Se incluyó a pacientes adultos (>18 años de edad) de ambos sexos, internados en la Unidad de Terapia Intensiva del Sanatorio Allende, un centro polivalente de tercer nivel, del 1 de abril de 2013 al 31 de diciembre de 2014, por patologías médicas o quirúrgicas, y que hubieran recibido SN enteral o parenteral y contaran con determinación plasmática de la fosfatemia de 24 a 48 horas antes de iniciar el SN y luego al primer día de iniciado. Se excluyó a pacientes <18 años, aquellos con hipofosfatemia antes de comenzar el SN, con enfermedades que limitan la absorción (Crohn, síndrome de intestino corto, radiación), diabéticos insulino dependientes, consumidores crónicos de alcohol, en hemodiálisis o con insuficiencia renal aguda (aclaramiento de creatinina <60 ml/min), aquellos tratados con fármacos, como antiácidos con aluminio o magnesio, de uso prolongado, diuréticos, como acetazolamida.

En primer lugar, se buscó en las fichas de pacientes del Servicio de Soporte Metabólico y Nutricional a aquellos con análisis bioquímicos seriados de 24-48

horas antes de iniciar el SN (día 0) y el día 1, y que cumplieran con los criterios de inclusión. Luego, se los clasificó como: "con riesgo" o "sin riesgo" de desarrollar SR, según los criterios de la guía NICE.¹³

1. Pacientes con uno o más de los siguientes criterios que determinan riesgo de SR:
 - índice de masa corporal <16 kg/m²
 - pérdida de peso intencional >15% en los últimos 3-6 meses
 - baja o nula ingesta nutricional >10 días
 - bajos niveles de fósforo, potasio o magnesio antes de la realimentación
2. Pacientes con dos o más de los siguientes criterios que determinan un riesgo de SR:
 - índice de masa corporal <18,5 kg/m²
 - pérdida de peso intencional >10% en los últimos 3-6 meses
 - baja o nula ingesta nutricional >5 días
 - antecedente de abuso de alcohol o drogas, incluye insulina, quimioterapia, antiácidos o diuréticos

Además, se calculó la gravedad de la enfermedad con el puntaje APACHE II, y si el valor era ≥20, se consideró que el riesgo de muerte estaba aumentado de manera significativa.¹⁵ Todos fueron evaluados nutricionalmente utilizando como herramienta la valoración global subjetiva, y se los clasificó como: bien nutridos (A), sospecha de desnutrición o desnutrición moderada (B) y desnutrición severa (C).¹⁶ Para el SN se utilizaron productos enterales poliméricos con fibras o sin ellas, normocalóricos (1 kcal/ml) o hipercalóricos (1,5 kcal/ml), con un aporte promedio de 4 mEq de fósforo/100 ml, según el requerimiento de cada uno. La alimentación parenteral se efectuó con bolsas 3 en 1, con un aporte de fósforo de 10 mEq/l y 900 kcal/l.

En la Figura 1, se muestra el esquema de reclutamiento, análisis y exclusión de los pacientes.

Extracción de muestras biológicas

Las muestras de sangre se obtuvieron durante los controles de rutina solicitados por el médico interviniente. Se tomaron muestras de sangre por venopunción según la técnica habitual del Laboratorio Central.

Determinaciones analíticas

En el laboratorio del Sanatorio, se realizaron las determinaciones bioquímicas de rutina con analizadores Roche/Hitachi; las muestras de plasma se recogieron en tubos Vacutainer™ para determinar fósforo, magnesio, potasio, glucemia y creatinina.

Los valores de los iones fueron clasificados en: hipofosfatemia leve-moderada <2,5- >1,5 mg/dl o grave <1,5 mg/dl, hipomagnesemia leve-moderada 1-1,5 mg/dl o grave <1 mg/dl e hipopotasemia leve-moderada <3,5-2,5 mEq/l o grave <2,5 mEq/l.

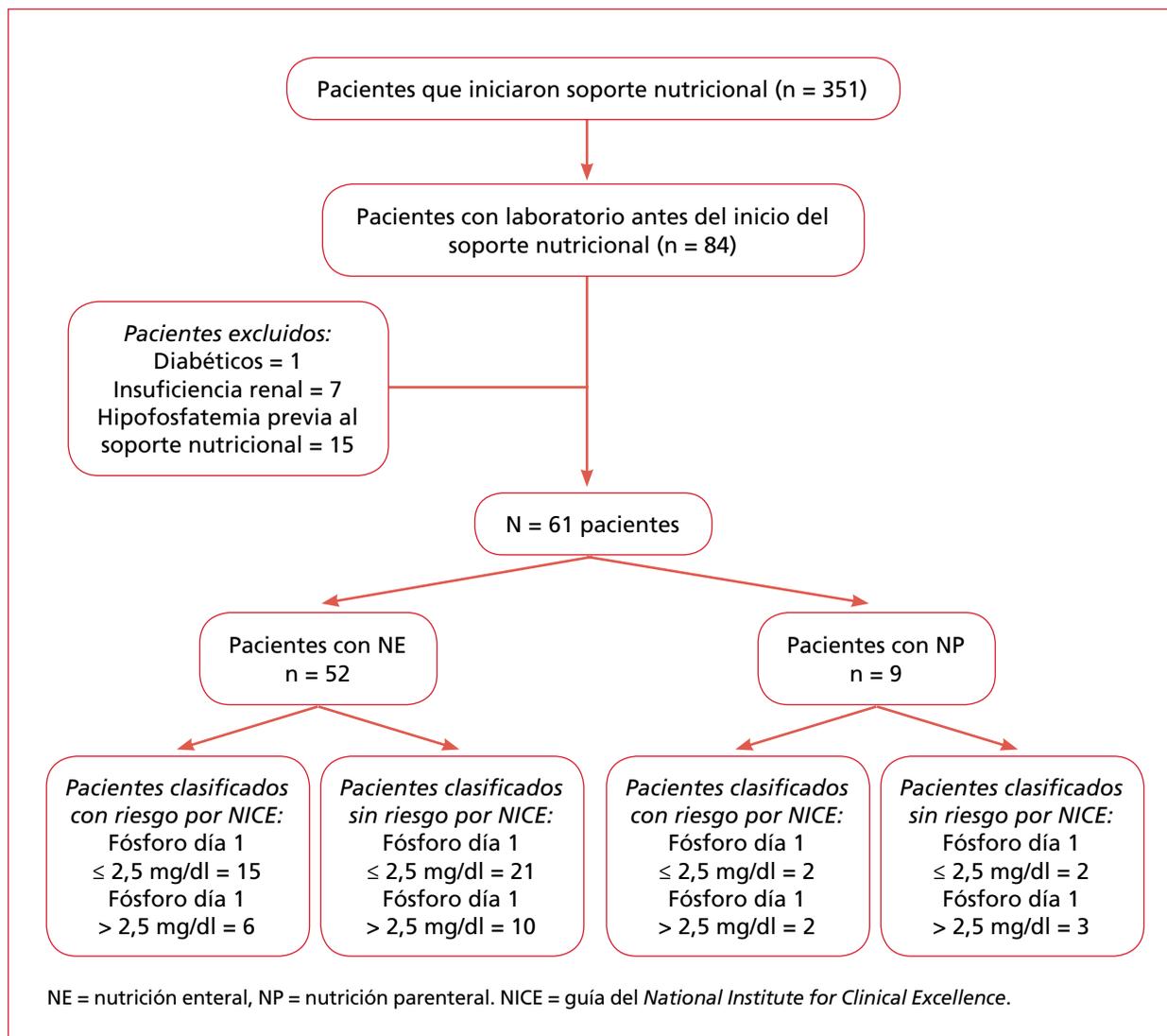


Figura 1. Número de participantes en cada etapa del estudio y estratificación.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados estadísticamente con el programa InStat 3, versión 1. Las características generales de la muestra en estudio se analizaron de manera descriptiva. Los datos cuantitativos se analizaron con la prueba t de Student para muestras apareadas y correlación lineal para medir asociación. Para el análisis de datos cualitativos, se utilizó la prueba ji al cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

Resultados

La muestra quedó constituida por 61 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. El 43% eran

mujeres ($n = 26$) y el 57% ($n = 35$), hombres, con una media de edad de 59 años ($\pm 20,6$) y 55 años ($\pm 18,6$), respectivamente. Según la patología de ingreso, el 33% eran pacientes quirúrgicos. El 85% ($n = 52$) recibió nutrición enteral y el 15% ($n = 9$), nutrición parenteral; el 33% ($n = 20$) de la muestra tenía una clasificación B y C, según la valoración global subjetiva (Tabla 1). Al analizar el nivel de fosfato entre el día 0 sin alimentación y el día 1 con alimentación, se encontraron diferencias significativas ($p = 0,001$). Con respecto al magnesio y al potasio, iones descritos dentro del SR, se halló una diferencia significativa de sus niveles entre el día 0 y el día 1 de alimentación ($p = 0,007$; $p = 0,008$; respectivamente) (Tabla 2, Figura 2). Tanto el fosfato como el potasio disminuyeron, a diferencia del magne-

■ Hipofosfatemia y su relación con el inicio del soporte nutricional en pacientes críticos

TABLA 1
Características de la muestra

	Nº de pacientes (n = 61)	Porcentaje (%)
Mujeres	26	43
Hombres	35	57
Por edad		
Mujeres	59	
Hombres	54	
Diagnóstico		
Quirúrgico	20	33
Trauma	5	8
Respiratorio	8	13
Hepático	10	16
Páncreas	2	3
Cáncer	7	12
Neurológico	8	13
Sepsis	1	2
Mortalidad	13	21
Tipo de soporte nutricional		
Enteral	52	85
Parenteral	9	15
Valoración global subjetiva		
Clasificación A	41	67
Clasificación B + C	20	33

TABLA 2
Media de iones

Iones	Media Día 0	Media Día 1	Diferencia	p
Fósforo mg/dl	3,6	2,9	0,66	0,001
Magnesio mg/dl	1,9	2,1	-0,13	0,007
Potasio mEq/l	4,1	3,9	0,2	0,008

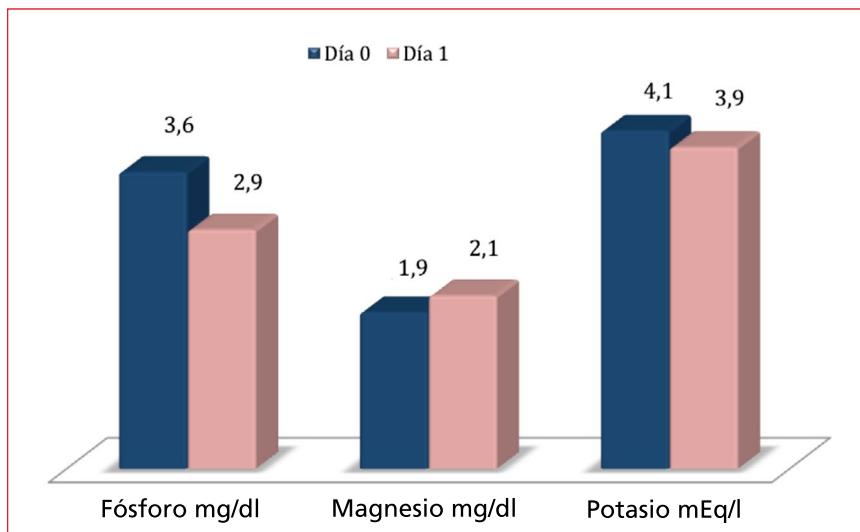


Figura 2. Media de iones el día 0 sin alimentación y el día 1 de alimentación.

sio que tuvo un aumento de 0,13 mg/dl. La incidencia de hipofosfatemia al día 1 fue del 6% (n = 21) y la de hipofosfatemia grave, del 2,6% (n = 9). Al clasificar a los pacientes, según la guía NICE, como “con riesgo” y “sin riesgo” de desarrollar SR, ambos grupos mostraron una reducción significativa del fosfato al inicio del SN ($p = 0,0008$ y $p = 0,01$; respectivamente), no se observó una diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0,103$). La correlación lineal no fue significativa entre hipofosfatemia y puntaje APACHE II ≥ 20 ($r = -0,008$; $p = 0,95$) y tampoco mostró relación entre la concentración de fosfato el día 1 y el puntaje APACHE II ($r = 0,06$; $p = 0,64$).

Discusión

En este estudio, se demostró la asociación entre hipofosfatemia e inicio del SN, este ion disminuyó desde el primer día de alimentación. Al mismo tiempo, se apreció una disminución significativa del nivel plasmático de potasio y un aumento del magnesio, manifestaciones clínicas descritas del SR. Ambos iones son repuestos sistemáticamente en los planes de hidratación de la Unidad, lo que pudo haber influido en los resultados. A pesar de ello, concluimos en que el potasio es el segundo ion afectado por el inicio del SN, datos que coinciden con la bibliografía.^{7,11,14,17}

Los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos tienen un mayor riesgo de desarrollar hipofosfatemia y esta se asocia con un aumento de la mortalidad. Shor et al⁵ encontraron un OR de 8 (IC95% 2,3-27,6) para mortalidad en pacientes sépticos con hipofosfatemia grave. La disminución grave de este ion reduce las funciones de quimiotaxis, fagocitosis y bactericida de granulocitos, lo que sugiere que la depleción del ATP en estas células tendría una relación con la hipofosfatemia. Camp et al¹⁸ evaluaron, en 10.197 pacientes, el riesgo relativo de desarrollar hipofosfatemia grave asociada al diagnóstico médico y hallaron un riesgo relativo de 6,4 (IC95% 1,9-18,9) en pacientes sépticos y de 60,7 (IC95% 31,4-117,5) en los desnutridos. La mortalidad se cuadruplicó en pacientes con hipofosfatemia grave. En nuestra población, la incidencia de hipofosfatemia fue del 6% y el 2,6% desarrolló hipofosfatemia grave. Nuestros resultados son inferiores a los comunicados por Barsi et al,¹⁹ cuya incidencia fue del 29% y 25%, respectivamente, en pacientes críticos. En nuestro trabajo, solo nueve pacientes desarrollaron hipofosfatemia grave, lo que puede deberse a la forma en que se efectúa el seguimiento de los enfermos cuando inician el SN. En nuestra Unidad, este ion es medido el día 1 de alimentación, y el inicio y la progresión del SN se realizan de manera escalonada y con control estricto de la fosfatemia, tal como se recomienda en la guía

NICE para el tratamiento de pacientes con riesgo de desarrollar SR.

Algunos de los factores causales más comunes de disminución del fosfato plasmático son la administración de dextrosa por vía endovenosa, antiácidos, diuréticos y esteroides, los cuales fueron responsables del 82% de las hipofosfatemias, según Halevy et al.²⁰ En nuestro estudio, se excluyeron aquellos pacientes con indicación de antiácidos y diuréticos, como acetazolamida, el cual se describe con un mayor efecto fosfatúrico,¹² y no se encontraron diferencias significativas entre hidratación con solución fisiológica o dextrosa antes de iniciar el SN y disminución del fosfato. Por ende, suponemos que, en nuestra población de estudio, los factores causales pudieron ser las catecolaminas, tanto endógenas, como exógenas, y el inicio de la alimentación. No se halló una relación entre disminución del valor plasmático de fósforo y el tipo de SN (enteral o parenteral). El escaso número de pacientes con nutrición parenteral (n = 9) no permitió medir tal asociación.

Todos los pacientes de la Unidad fueron evaluados nutricionalmente a través de la valoración global subjetiva. No hubo una diferencia significativa entre desarrollo de hipofosfatemia y diagnóstico nutricional, posiblemente debido al escaso número de enfermos con clasificación B y C (n = 20).

Respecto al desarrollo de hipofosfatemia en aquellos clasificados de acuerdo con la guía NICE como “con riesgo” o “sin riesgo” de desarrollar SR, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Nuestros resultados concuerdan con los de Zeki et al,⁸ quienes concluyen en que la guía NICE tiene una moderada especificidad y una pobre sensibilidad para el desarrollo de SR manifestado como hipofosfatemia en pacientes clasificados “con riesgo”.

Como último objetivo, nos propusimos determinar la asociación entre hipofosfatemia y gravedad de la enfermedad mediante el puntaje APACHE II, tomando como punto de corte un valor ≥ 20 , para clasificar a los pacientes con un aumento significativo del riesgo de muerte. No se halló una asociación entre estas variables, quizás debido al escaso número de pacientes con puntaje APACHE II ≥ 20 (n = 7).

Consideramos que nuestros resultados son relevantes; no obstante, reconocemos sus limitaciones. Se trata de un estudio en un centro privado, con una muestra de pacientes principalmente quirúrgicos; por lo tanto, no pueden generalizarse los resultados y deben ser interpretados con precaución. Debido a las características de la población en estudio y al tamaño de la muestra, no se logró detectar diferencias significativas, lo que limitó llegar a conclusiones sobre la relación entre hipofosfatemia, estado nutricional y puntaje APACHE II. La fortaleza del trabajo fue el criterio diagnóstico estandarizado.

Conclusiones

A pesar de las limitaciones descritas, nuestros resultados contribuyen a la bibliografía actual al demostrar una asociación entre hipofosfatemia e inicio de SN. La hipofosfatemia no fue condicionada por la clasificación “en riesgo” de desarrollar SR según la guía NICE o la gravedad de la enfermedad según el puntaje APACHE II.

La incidencia de hipofosfatemia fue inferior a la publicada. Este resultado confirma la importancia de identificar a los individuos en riesgo de desarrollar hipofosfatemia y la monitorización al inicio del SN y periódica de los valores de fosfato, y de los factores que puedan conducir a su disminución plasmática para prevenir las complicaciones descritas. Esto debe estar a cargo del trabajo multidisciplinario del equipo de SN.

Bibliografía

1. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE. Treatment of hypophosphatemia in the Intensive Care Unit: a review. *Crit Care* 2010; 14(4): R147.
2. Paleologos M, Stone E, Braude S. Persistent, progressive hypophosphataemia after voluntary hyperventilation. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98: 619-625.
3. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *Q J Med* 2010; 103: 449-459.
4. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(3): 136-148.
5. Shor R, Halabe A, Rishver S, et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36(1): 67-72.
6. Crook MA, Hally B, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition* 2001; 17: 632-637.
7. Skipper A. Refeeding syndrome or refeeding hypophosphataemia: a systematic review of cases. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 34-40.
8. Zeki S, Culkin A, Gabe SM, Nightingale JM. Refeeding hypophosphataemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. *Clin Nutr* 2011; 30: 365-368.
9. Mehanna M, Nankivell P, Moledina J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008; 336: 1495-1498.
10. Martínez Núñez M^ªE, Hernández Muniesa B. Prevención del síndrome de realimentación. *Nutrición Hospitalaria* 2010; 25(6): 1045-1048.
11. Fernández López MT, López Otero MJ, Álvarez Vásquez P, Arias Delgado J, Correa Varela JJ. Síndrome de realimentación. *Farmacia Hospitalaria* 2009; 33(4): 183-193.
12. Bugg NC, Jones JA. Hypophosphataemia: pathophysiology, effects and management on the intensive care unit. *Anaesthesia* 1998; 53: 895-902.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Nutrition support in adults, Clinical Guidelines 32. Disponible en www.nice.org.uk/CG032.
14. Martínez MJ, Martínez MA, Montero M, Campelo E, Castro I, Inaraja MT. Hypophosphataemia in postoperative patients with total parenteral nutrition: influence of nutritional support teams. *Nutrición Hospitalaria* 2006; 21: 657-660.
15. Huang HH, Hsu CW, Kang SP, Liu MY, Chang SJ. Association between illness severity and timing of initial enteral feeding in critically ill patients: a retrospective observational study. *Nutr J* 2012; 11: 30-38.
16. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN* 1987; 11(1): 8-13.
17. Khan L, Ahmed J, Khan S, Macfie J. Refeeding syndrome: a literature review. *Gastroenterol Res Pract* 2011.
18. Camp MA, Allon M. Severe hypophosphataemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab* 1990; 16: 365-368.
19. Barsi MN, Janattul AJ, Azrina MR, Abdul Hadi M. Hypophosphatemia in the Intensive Care Unit: incidence, predictors and management. *International Medical Journal Malaysia* 2012; 11(1): 31-36.
20. Halevy J, Bulvik S. Severe hypophosphataemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 153-155.

Cambios en el pH sanguíneo en los pacientes críticos durante la hospitalización en Cuidados Intensivos

MARIO GÓMEZ-DUQUE, CÉSAR ENCISO-OLIVERA, NICOLÁS MOSCOTE-RIVERA, JUSTINO OCHOA-MATUTE, MIGUEL MORA-SANZ

Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, Hospital San José, Bogotá, Colombia

Correspondencia:

Dr. César Enciso Olivero

cesar.enciso@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Cuidados críticos
- Concentración de iones de hidrógeno
- Acidosis
- Alcalosis
- Sepsis

Resumen

Objetivo: Determinar los cambios que se desarrollan en el pH sanguíneo de pacientes críticos en Cuidados Intensivos, según el tipo de trastorno.

Diseño: Estudio cuantitativo, de observación, analítico, de tipo cohorte retrospectivo.

Ámbito: Unidad de Cuidados Intensivos polivalente.

Participantes, intervenciones y variables: 753 pacientes con pH normal, después de excluir a aquellos con registros insuficientes o antecedente de acidosis tubular renal. Se analizó la información de la base de datos clínica durante 21 meses. Mediante un análisis de supervivencia, se observó el cambio del pH, estratificando grupos de acuerdo con la alteración primaria y, luego, por morbilidad de ingreso. Se estimó la diferencia entre los grupos mediante la prueba del rango logarítmico. Los factores determinantes de acidemia metabólica se evaluaron mediante regresión de Cox.

Resultados: Se evaluó a 753 pacientes (mediana de la edad 60 años [RIQ: 40-71]). La mediana de estancia fue de 8 días (RIQ: 6-13). El 42% tenía alteración del pH. Predominó la acidemia, con más frecuencia en pacientes sépticos. La causa principal de acidemia parece ser la hipoperfusión. El desenlace es similar en pacientes alcalémicos.

Conclusiones: Durante la estancia en la UCI, es frecuente el cambio del pH con igual proporción de acidemia y alcalemia. La mortalidad fue similar en pacientes con ambos trastornos. En pacientes acidémicos, la hipoperfusión parece ser el factor desencadenante más importante.

Key words

- Critical care
- Hydrogen ion concentration
- Acidosis
- Alkalosis
- Sepsis

Abstract

Objective: To determine which changes are seen in serum pH in critical care patients, during their stay in the Intensive Care Unit, stratifying findings according to the main disorder.

Design: Quantitative, observational, analytical study of a retrospective cohort.

Setting: Polyvalent Intensive Care Unit.

Patients, interventions, variables: 753 patients with normal pH after excluding those with insufficient records and history of tubular acidosis. Data was gathered from the clinical database during a 21-month interval. Using a survival analysis, serum pH changes were stratified in their relation to the basic alteration and morbidity. Difference between groups was estimated using the log-rank test. In patients with metabolic acidosis Cox regression was used to search for determining factors.

Results: A total of 753 patients were evaluated (median age: 60 years [IQR: 40-71]). The median length of stay was 8 days (IQR: 6-13). pH was abnormal in 42% of the population. Metabolic acidosis was the predominant finding being more frequent in septic patients. The main cause of acidosis seems to be hypoperfusion; outcomes were similar in alkalotic patients.

Conclusions: Changes in pH are frequent in patients admitted to intensive care unit, with an equal proportion of acidosis and alkalosis. Mortality was similar in both disorders. pH can be related with a negative outcome in both alkalosis and acidosis. In the latter group hypoperfusion seems to be the major trigger.

Introducción

La evaluación del equilibrio ácido-base es un componente muy importante para el seguimiento clínico de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).^{1,2} Durante los últimos años, se han propuesto diferentes estrategias para su análisis, con la observación del pH como una variable común, a partir de la cual se inicia la interpretación.³⁻⁵

A pesar de que existe un mayor conocimiento de la fisiopatología, no se ha logrado definir que el cambio en el pH tenga una relación directa con la mortalidad; por el contrario, los eventos primarios que desvían su valor de la normalidad, entre ellos, la hipoperfusión, la insuficiencia renal y las intoxicaciones, parecen ser el foco principal de intervención, en donde se debe centrar el plan de manejo de un paciente crítico.⁶⁻⁹

En la UCI, diferentes condiciones propias de la enfermedad y de su tratamiento pueden modificar el equilibrio ácido-base, incluso es frecuente que la alteración del pH se identifique como el motivo principal de ingreso.^{6,10-12} El análisis de estos cambios es bastante complejo, debido a los múltiples procesos bioquímicos relacionados y a la dificultad para obtener una expresión matemática precisa que pueda repre-

sentar las ecuaciones que dan explicación a cada uno de ellos.¹³

Se han propuesto tres modelos teóricos para explicar los cambios en el equilibrio ácido-base, cuya diferencia más importante corresponde a la definición de las variables que son independientes y aquellas que cambian como consecuencia de las primeras.^{14,15} Una es la descripción de Henderson-Hasselbalch, en la cual se establecen como variables independientes las concentraciones de CO₂ y HCO₃, reguladas por el pulmón y el riñón.¹⁶ Luego, aparece la propuesta de Van Slyke, que incluye el análisis del exceso de base estándar como elemento fundamental para determinar el componente metabólico y, finalmente, la propuesta de Stewart, fundamentada en la disociación del agua y en tres leyes, a saber: la electroneutralidad propuesta por Pauling, la conservación de la materia y el equilibrio de las masas.^{14,17}

Bajo este último enfoque, se determina, con mayor frecuencia, la participación de los cambios en el cloro como causa de acidemia y se descarta la utilidad de administrar bicarbonato de sodio para corregir el trastorno ácido-base. La combinación de los tres modelos existentes favorece una mejor estrategia de abordaje.^{7,17,18}

Se ha definido que la administración excesiva de cloro es la causa más frecuente de cambio en el pH durante la reanimación volumétrica de los pacientes atendidos en la UCI, dadas las características de las soluciones cristaloides empleadas, las cuales contienen una proporción mayor de este ion en relación con la sangre.^{19,20} Además de modificar el pH, las consecuencias de la hipercloremia no han sido definidas con precisión.²¹⁻²³

En este estudio, se evaluó el comportamiento del equilibrio ácido-base en una población de pacientes críticos, mediante el seguimiento del pH. Se describe la variación en el tiempo, por medio de un análisis de supervivencia y se evalúan las diferencias en relación con la morbilidad principal de ingreso. En los pacientes con acidemia metabólica, se buscó determinar la causa probable del trastorno.

Materiales y Métodos

Se desarrolló un estudio con enfoque cuantitativo analítico de tipo cohorte retrospectiva, tomando como población a todos los pacientes adultos atendidos en una UCI polivalente, durante 21 meses, entre junio de 2014 y marzo de 2016. Los datos fueron extraídos de la base de datos clínica Vesalius®.

Para el cálculo del tamaño de la muestra, se estimó la diferencia en la incidencia de alteraciones del pH entre la población hospitalizada fuera de la UCI y los pacientes críticos que ingresan en Terapia Intensiva, con un pH de entre 7,35 y 7,45.

Se estimó un 5% de alteración fuera de la UCI y un 20% en la UCI, y así con un error α del 5% y un poder del 90%, se determinó un valor de 101 pacientes para cada grupo.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos, de ambos sexos, con patologías de manejo médico o quirúrgico, quienes tenían un pH al ingreso de entre 7,35 y 7,45.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con antecedente de acidosis tubular renal o con un registro clínico incompleto que impidiera una adecuada clasificación o no permitiera estratificar, con precisión, el grupo de diagnóstico.

Se obtuvo la información de la evolución principal del día durante todos los días de estancia en la UCI.

Los pacientes fueron clasificados en grupos, según el diagnóstico principal: grupo 1, pacientes cardiovasculares; grupo 2, pacientes con sepsis; grupo 3, pacientes neurocríticos; grupo 4, pacientes con choque de otras causas y grupo 5, pacientes con falla ventilatoria.

Para establecer estos grupos de morbilidad se revisó el diagnóstico principal de ingreso, así como el diagnóstico de las evoluciones de cada día. Cuando se consideró que la clasificación no era satisfactoria, se

evaluaron las notas de evolución y el plan de manejo, hasta lograr la mayor precisión en la asignación de cada caso.

En los pacientes seleccionados, se evaluó el registro diario del pH hasta el décimo día, considerando un valor de estancia doble al promedio de la institución, que es de 5 días. Para el análisis del equilibrio ácido-base se definió una estrategia que tomaba variables del modelo de Stewart y de Henderson-Hasselbalch.

El algoritmo para la interpretación se inició con la observación del valor del pH, seguido del análisis del CO_2 y, posteriormente, de las variables de bicarbonato y exceso de base. En los pacientes con $\text{pH} < 7,35$ o $> 7,45$, se calculó la diferencia de iones fuertes aparente (DIFa) con un valor mínimo determinado en 35.

Luego de clasificar a los pacientes según el trastorno en el equilibrio ácido-base, se analizó, de forma independiente, la cohorte clasificada con acidemia metabólica y, en este grupo, se determinó la posible causa de acuerdo con la DIFa, resultado de la ecuación: (sodio + potasio) – cloro.

Adicionalmente se buscó identificar, en el mismo grupo, a los pacientes con signos de hipoperfusión, determinando como parámetro gasométrico, la saturación venosa central de oxígeno, con un punto de corte de 70%. Las cifras inferiores a este valor se consideraron positivas para hipoperfusión dentro del análisis de variables asociadas.

Análisis estadístico

La información consignada en la base de datos fue extraída mediante consultas estructuradas a través de SQL y se consignó en tablas Excel® para ser analizadas en el programa Stata 14.0® y R, versión 3.1.1®.

Las variables descriptivas se presentan por medio de medidas de tendencia central y dispersión, con la media y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) de acuerdo con la comprobación de la distribución de cada una de ellas. A estos datos se les practicó la prueba de Wilcoxon (U de Mann-Whitney) o una prueba de Kruskal-Wallis, cuando se compararon más de dos grupos. Un valor $p < 0,05$ se consideró el umbral para descartar la hipótesis nula y confirmar la diferencia.

Para el análisis de la aparición de trastornos del pH en el tiempo, se calculó la función de supervivencia mediante la técnica de Kaplan-Meier, definiendo como fallo la disminución del pH por debajo de 7,35 o su incremento sobre un valor de 7,45, durante los primeros 10 días de hospitalización.

Todos los pacientes fuera del tiempo máximo de observación se definieron como censuras para el análisis. El mismo procedimiento de análisis de supervivencia se llevó a cabo para el análisis independiente del evento acidemia y alcalemia.

Se estratificó el resultado en cada grupo de diagnóstico y se comprobó la significancia mediante una prueba del rango logarítmico (*log-rank test*) o una prueba de Breslow (test de Wilcoxon), de acuerdo con la distribución.

El análisis de factores asociados a la aparición de acidemia metabólica se llevó a cabo mediante regresión, incorporando una variable de tiempo a través del cálculo de riesgo proporcional de Cox, con las variables de hipoperfusión e hipercloremia como factores independientes y, como variable de desenlace, la acidemia metabólica.

El protocolo fue evaluado por el Comité de Ética, que consideró, de acuerdo con la reglamentación en nuestro país, que correspondía a un estudio con un riesgo mínimo, por lo cual no se solicitó el consentimiento informado.

Respeto de la confidencialidad de la historia clínica, la identificación de cada paciente se realizó mediante un número interno en el protocolo, el cual no forma parte del registro clínico y no permite, bajo ninguna condición, determinar la identidad de los sujetos.

Resultados

En el período de estudio, ingresaron 1877 pacientes en la UCI, 753 de ellos tenían un pH dentro de límites normales el primer día de hospitalización en la Unidad.

La mediana de la edad fue de 60 años (RIQ: 40-71) y, en su mayoría, los participantes eran hombres (51,4%). El principal diagnóstico fue sepsis (40,4%). La mediana calculada para la estancia fue de 8 días

(RIQ: 6-13 días). En la Tabla 1, se detallan las características de los pacientes.

La mortalidad global fue del 12%, con una mayor frecuencia en el grupo neurocrítico (17,2%), seguido de los pacientes cardiovasculares (16,2%), sépticos (12,8%), con falla ventilatoria (8,2%); la menor mortalidad se observó en los pacientes con choque de un origen diferente de sepsis o choque cardiogénico (3,6%).

El análisis del equilibrio ácido-base demostró que hubo una alteración durante la estancia en la UCI en 316 pacientes (42%), con diagnóstico de acidemia en el 21,7% y de alcalemia en el 20,3%.

En el análisis estratificado por grupo de diagnóstico, se observó que la alteración del pH fue más frecuente en el grupo con falla ventilatoria (53%), seguido de los pacientes con choque de otro origen (44,5%), los del grupo cardiovascular (43,6%), con sepsis (39,4%) y, finalmente, los pacientes neurocríticos (33%) (Tabla 2).

En la población con diagnóstico de acidemia, el análisis de la presión parcial de CO₂, el bicarbonato, el exceso de base y la diferencia de iones fuertes permitió identificar que el trastorno era metabólico en el 49,7%, respiratorio en el 41,7% y mixto en el 8,6%. En este grupo, la mediana de la edad fue de 59 años (RIQ: 43-71); la mediana de la estancia, de 6 días (RIQ: 5-9) y la mortalidad, del 19%.

El análisis de supervivencia para acidemia permitió determinar que el evento se inicia entre los días 3 y 4 de la estancia en la UCI. La estratificación por grupos de diagnósticos demuestra una diferencia estadísticamente significativa, con mayor frecuencia de acidemia en el grupo de pacientes sépticos ($p = 0,0087$) (Figura 1).

TABLA 1
Características demográficas

	n = 753	(%)
Edad, mediana (RIQ)	60	(40-71)
Sexo		
Femenino	366	(48,6)
Masculino	387	(51,4)
Grupos de diagnósticos		
Cardiovasculares	142	(18,9)
Sépticos	304	(40,4)
Neurocríticos	99	(13,2)
Choque	110	(14,6)
Falla ventilatoria	98	(13,0)
Estancia, mediana (RIQ)	8	(6-13)

RIQ = rango intercuartílico.

TABLA 2
Alteraciones del pH en los grupos de diagnósticos

	Acidemia n = 163 (21,7)	Normal n = 437 (58,0)	Alcalemia n = 153 (20,3)
Edad, mediana (RIQ)	59 (43-71)	59 (40-70)	61 (42-74)
Estancia, mediana (RIQ)	6 (5-9)	9 (6-14)	9 (6-14)
Grupos de diagnósticos			
Cardiovasculares	24 (14,7)	80 (18,3)	38 (24,8)
Sépticos	74 (45,4)	184 (42,1)	46 (30,1)
Neurocríticos	12 (7,4)	66 (15,1)	21 (13,7)
Choque	23 (14,1)	61 (14,0)	26 (17,0)
Falla ventilatoria	30 (18,4)	46 (10,5)	22 (14,4)
Condición al egreso			
Vivo	132 (81,0)	405 (92,7)	125 (81,7)
Muerto	31 (19,0)	32 (7,3)	28 (18,3)

RIQ = rango intercuartílico.

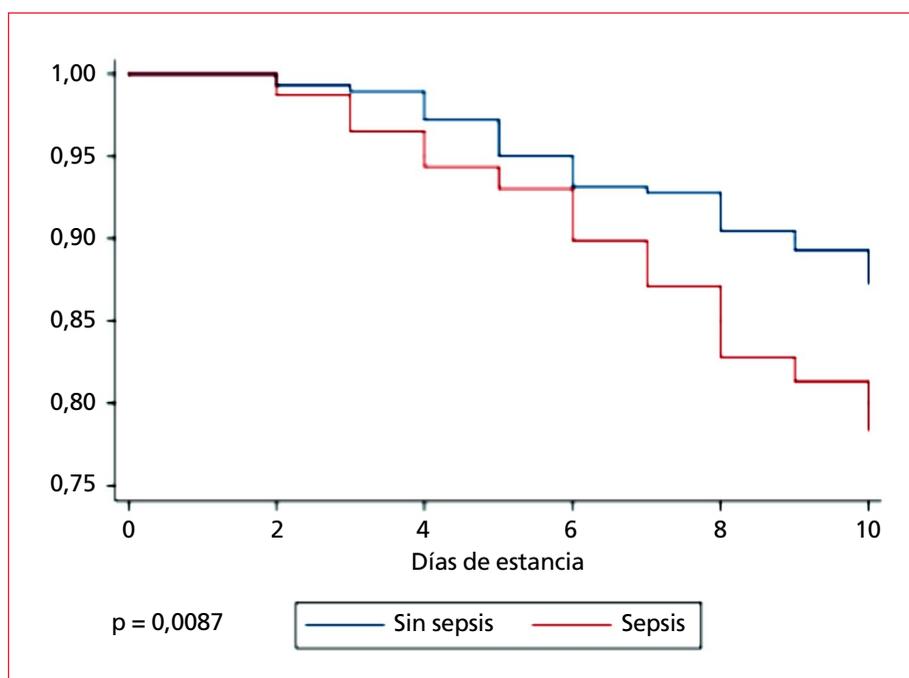


Figura 1. Tiempo de aparición de la acidemia en pacientes sépticos.

En los pacientes neurocríticos, el evento se presentó con menor frecuencia en relación con los demás grupos, con un valor $p = 0,012$ en la prueba del rango logarítmico (Figura 2). Los demás grupos no mostraron diferencias significativas.

En el extremo contrario de los valores del pH, se identificaron los pacientes con alcalemia, en quienes se definió el proceso como respiratorio en el 61%, me-

tabólico en el 33% y mixto en un 6%. En este grupo, la mediana de la edad fue de 61 años (RIQ: 42-74); la mediana de estancia, de 9 días (RIQ: 6-14) y la mortalidad, del 18,3%.

La mortalidad de los dos grupos con trastornos del equilibrio ácido-base fue más alta que en la población normal: 18,7% en pacientes con trastornos del equilibrio ácido-base y 7,32% en pacientes sin

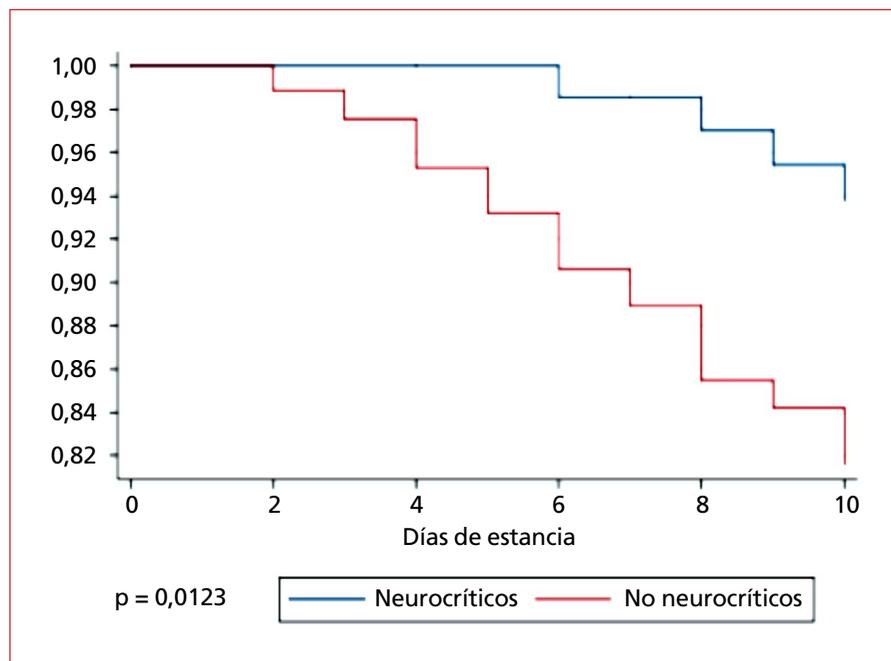


Figura 2. Tiempo de aparición de la acidemia en pacientes neurocríticos.

trastorno, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,000$).

Para establecer la posible causa de alteración primaria en pacientes con acidemia, se evaluaron dos factores principales: la hipercloremia y la hipoperfusión. A fin de determinar la participación de la hipercloremia, se analizó la DIFa, a partir de la fórmula antes descrita. Un valor inferior a 35 se consideró anormal para la población en estudio, refleja una elevación en la proporción de cloro frente a los cationes.

La variable de perfusión se analizó mediante el seguimiento de la saturación venosa central de oxígeno. Se estableció un valor inferior al 70% como anormal. Otros factores determinantes que se han propuesto como marcadores de perfusión, por ejemplo, el gradiente de hidrógeno, la diferencia venoarterial de CO_2 o el lactato, no estaban disponibles en todos los pacientes, razón por la cual no se incluyen en la ecuación.

El análisis se desarrolló mediante un modelo de regresión, con la propuesta del riesgo proporcional de Cox.

El factor que más peso tuvo en el desarrollo de acidemia metabólica fue la saturación venosa central de oxígeno $<70\%$, considerada para efectos clínicos como hipoperfusión con un cociente de riesgo (*hazard ratio*) de 2,05 (intervalo de confianza del 95% 1,19-3,53; $p = 0,009$).

De otro lado, el cociente de riesgo para la DIFa <35 fue de 1,48 (intervalo de confianza del 95% 0,89-2,53; $p = 0,127$). Las alteraciones se hicieron evidentes en el segundo día de estancia y no hubo diferencia signi-

ficativa en el tiempo de aparición del trastorno entre los grupos de diagnósticos ($p = 0,06$).

Discusión

La complejidad en la homeostasis que rige el equilibrio ácido-base se manifiesta en la gran dificultad que ha existido para unificar los conceptos fundamentales de la fisiología, la química y la física en los diferentes procesos de compensación frente a los cambios producidos por la enfermedad.²⁴

Determinar cuáles variables son independientes y cuáles cambian como consecuencia de las primeras, no ha sido fácil y representa la principal diferencia conceptual entre los defensores de los tres modelos de análisis, a saber, los propuestos por Henderson-Hasselbalch, Van Slyke y Stewart.^{16,17,25}

Las alteraciones del pH en los pacientes críticos, como representante de la concentración de hidrógeno, aparecen aún como objetivo principal de intervención en algunos estudios, mientras que, en otros estudios, solo se describe como un elemento que facilita el diagnóstico y el seguimiento de una alteración primaria que debe ser tenida en cuenta como la meta principal de tratamiento.²⁶

En el seguimiento de nuestra cohorte, pudo definirse la elevada frecuencia de alteraciones en el pH que ocurren durante la atención de los pacientes en la UCI.

El planteamiento inicial buscaba identificar factores relacionados con la terapéutica, entre los cuales la modificación de los valores de cloro, por la administración de soluciones cristaloides, se suponía era el más frecuente.

La incidencia del 42% para alteraciones en el pH parece superior a la de otras series,^{27,28} teniendo en cuenta que, por la metodología del estudio, se descartaron al ingreso todos los pacientes con una alteración definida, y se mantuvo únicamente a quienes presentaron el cambio durante la hospitalización en la UCI.

Por otro lado, es elevada la frecuencia de alcalemia en la serie y hemos considerado relevante la mortalidad en este grupo, similar a la del grupo de acidemia.

Se resaltó como un resultado significativo, al tener en cuenta, que dentro del seguimiento clínico, la acidemia siempre es estimada como un signo de alarma que amerita seguimiento e intervención, mientras que la alcalemia parece un dato de menor gravedad, con el potencial de generar eventos asociados a ella, tales como hipoxia tisular, alteraciones en el sensorio, riesgo de convulsiones y arritmias cardíacas.

En el análisis de la causa de la acidemia metabólica, llama la atención que la posibilidad de hipoperfusión supera a los trastornos del cloro. Por las características y el volumen administrado de las soluciones cristaloides durante la reanimación se planteó la hipótesis de que la situación sería contraria y que la hipercloremia representaría la mayor proporción. En otros estudios, se han detectado altos niveles de cloro e incluso se ha descrito la asociación de hipercloremia con trastornos del metabolismo celular y elevación de la temperatura, con estrategias de atención, dirigidas a un manejo racional de los líquidos y el desarrollo de soluciones con una menor concentración de cloro que eviten el cambio en la proporción entre sodio y cloro como causa de alteraciones en el pH.

En representación de la hipoperfusión, se presentó la caída de la saturación venosa cuyo seguimiento forma parte de los protocolos de atención en la UCI. Por corresponder a una cohorte retrospectiva, no fue posible documentar otro tipo de biomarcadores de perfusión, como el lactato, tampoco se disponía de la concentración de CO₂ venoso y arterial de todos los pacientes, a fin de estimar su diferencia.

La baja participación de la hipercloremia como factor determinante de acidemia metabólica podría estar relacionada con el hecho de que la estrategia de reposición de volumen siguió una dinámica racional en el uso de cristaloides durante la reanimación. Todos los líquidos de reposición en los pacientes analizados fueron cristaloides y solo se empleó solución salina normal o Ringer lactato.

El incremento de la mortalidad en el grupo de pacientes con trastornos del pH parece ser consecuencia de la gravedad de la enfermedad y el cambio en el pH, corresponde a una consecuencia de la movilización

de diferentes iones en compensación por los cambios en la homeostasis en estos pacientes; sin embargo, el cambio en este desenlace en los pacientes con alcalemia amerita un seguimiento prospectivo que evalúe variables relacionadas con la ventilación mecánica, la disnatremia y la deshidratación, las cuales por el diseño del estudio no son posibles de asociar.

Las fortalezas de este estudio son el número de pacientes incluidos y el soporte en un registro electrónico estandarizado para la inclusión de variables fisiológicas con un seguimiento en el tiempo que facilita la identificación de los cambios. Así mismo, la metodología de análisis con base en la supervivencia facilita la interpretación del comportamiento de las variables y la demostración de diferencia entre los grupos.

El principal sesgo está determinado por el carácter retrospectivo, con una mayor facilidad de perder información necesaria para el análisis.

Conclusiones

Los trastornos del equilibrio ácido-base en los pacientes críticos son frecuentes y parecen estar asociados a múltiples factores. Pese a que, por lo general, la atención se dirige hacia la acidemia; en este estudio, la alcalemia tuvo una elevada participación, con una tasa de mortalidad similar. Se necesitan nuevos estudios para ampliar la información a este respecto.

En la población analizada, a diferencia de otras series, la hipoperfusión parece ser la principal causa de acidemia por encima de la administración de cloro, presente en la mayoría de las soluciones utilizadas durante la reanimación; la alcalemia amerita un análisis prospectivo que permita identificar, con precisión, sus causas y el peso dentro de un análisis multivariado de la mortalidad.

Agradecimientos

A la División de Investigaciones de la Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Hospital San José.

Bibliografía

1. Robbins MR, Smith RS, Helmer SD. Serial pH measurement as a predictor of mortality, organ failure, and hospital stay in surgical patients. *Am Surg* 1999; 65(8): 715-9.
2. Hynes D, Bates S, Loughman A, Klim S, French C, Kelly AM. Arteriovenous blood gas agreement in intensive care patients with varying levels of circulatory compromise: a pilot study. *Crit Care Resusc* 2015; 17(4): 253-256.
3. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R. Strong ions, weak acids and base excess: a simplified FencI-Stewart approach to clinical acid-base disorders. *Br J Anaesth* 2004; 92(1): 54-60.
4. FencI V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6): 2246-2251.

5. Mallat J, Barrailler S, Lemyze M, et al. Use of sodium-chloride difference and corrected anion gap as surrogates of Stewart variables in critically ill patients. *PLoS One* 2013; 8(2): e56635.
6. Gennari FJ. Acid-base status and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(3): 383-385.
7. Gomez H, Kellum JA. Understanding acid base disorders. *Crit Care Clin* 2015; 31(4): 849-860.
8. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2015; 373(6): 548-559.
9. Deitmer JW, Theparambil SM, Ruminot I, Becker HM. The role of membrane acid/base transporters and carbonic anhydrases for cellular pH and metabolic processes. *Front Neurosci* 2014; 8: 430.
10. Collawn JF, Matalon S. CFTR and lung homeostasis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 307(12): L917-923.
11. Henriksen JH, Bendtsen F, Møller S. Acid-base disturbance in patients with cirrhosis: relation to hemodynamic dysfunction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27(8): 920-927.
12. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases* 2014; 2(10): 488-496.
13. Crimi E, Taccone FS, Infante T, Scolletta S, Crudele V, Napoli C. Effects of intracellular acidosis on endothelial function: an overview. *J Crit Care* 2012; 27(2): 108-118.
14. Häubi C, Moreno A, Diaz de Leon M, Briones C, Meneses J, Orenday M. Teoría ácido-básico de Stewart, un nuevo paradigma en medicina crítica. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2006; 29(4): 240-244.
15. Carrillo Esper R, Visoso Palacios P. Equilibrio ácido-base. Conceptos actuales. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva* 2006; 20(4): 184-192.
16. Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *N Engl J Med* 2014; 371(15): 1434-1445.
17. Fidkowski C, Helstrom J. Diagnosing metabolic acidosis in the critically ill: bridging the anion gap, Stewart, and base excess methods. *Can J Anaesth* 2009; 56(3): 247-256.
18. Gunnerson KJ. Clinical review: the meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit part I - Epidemiology. *Crit Care* 2005; 9(5): 508-516.
19. Besen BA, Gobatto AL, Melro LM, Maciel AT, Park M. Fluid and electrolyte overload in critically ill patients: an overview. *World J Crit Care Med* 2015; 4(2): 116-129.
20. Kaplan LJ, Kellum JA. Fluids, pH, ions and electrolytes. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(4): 323-331.
21. Scialla JJ. The balance of the evidence on acid-base homeostasis and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88(1): 9-11.
22. Masevicius FD, Vazquez AR, Enrico C, Dubin A. Urinary strong ion difference is a major determinant of plasma chloride concentration changes in postoperative patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25(3): 197-204.
23. Zhang Z, Xu X, Fan H, Li D, Deng H. Higher serum chloride concentrations are associated with acute kidney injury in unselected critically ill patients. *BMC Nephrol* 2013; 14: 235.
24. Berend K. Acid-base pathophysiology after 130 years: confusing, irrational and controversial. *J Nephrol* 2013; 26(2): 254-265.
25. Smuszkiewicz P, Szrama J. Theoretical principles of fluid management according to physicochemical Stewart approach. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2013; 45(2): 99-105.
26. Zampieri FG, Kellum JA, Park M, et al. Relationship between acid-base status and inflammation in the critically ill. *Crit Care* 2014; 18(4): R154.
27. Szrama J, Smuszkiewicz P. An acid-base disorders analysis with the use of the Stewart approach in patients with sepsis treated in an intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2016; 48(3): 180-184.
28. Jung B, Rimmelé T, Le Goff C, et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care* 2011; 15(5): R238.

Megacolon tóxico en una paciente con colitis pseudomembranosa

FERNANDO D. BERDAGUER FERRARI, MARIANO A. FURCHE, FACUNDO ZECHNER, PAULA DOMÍNGUEZ, MARÍA CLAUDIA ZERPA LUNA, MARÍA FERNANDA MOTTA, ERNESTO F. GUERRA ARIAS, SEBASTIÁN P. WELSH, MARÍA XIMENA MIRANDA, EMILIO VALENZUELA ESPINOZA, PAOLO N. RUBATTO BIRRI, ARNALDO DUBIN, FABIO D. MASEVICIUS, ALEJANDRO RISSO VÁZQUEZ

Servicio de Terapia Intensiva, Sanatorio Otamendi y Miroli, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Correspondencia:

Dr. Alejandro Riso Vázquez

rissovazqueza@sanatorio-otamendi.com.ar

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Megacolon
- Colitis pseudomembranosa
- Terapia Intensiva

Resumen

La colitis pseudomembranosa es una patología relacionada con el uso de antibióticos. En raras ocasiones, evoluciona a megacolon tóxico que podría requerir resolución quirúrgica. Comunicamos el caso de una mujer de 22 años, que recibió amoxicilina/ácido clavulánico unos días antes de la consulta. Presentó diarrea, fiebre y vómitos. Radiografía y tomografía computarizada de abdomen: distensión de colon derecho >6 cm. Toxina para *Clostridium*: positiva. Comienza con el tratamiento médico y requiere cirugía por megacolon tóxico.

El megacolon tóxico es una complicación infrecuente de la colitis pseudomembranosa. Es rara en pacientes jóvenes y sin comorbilidades. Se llega al diagnóstico mediante los criterios de Jalan. La tasa de mortalidad se aproxima al 70%. Se debe mantener alto nivel de alerta ante signos de toxicidad sistémica y la dilatación colónica es diagnóstica de la entidad. El uso indiscriminado de antibióticos constituye un serio factor de riesgo.

Key words

- Megacolon
- Pseudomembranous colitis
- Intensive Care

Abstract

Pseudomembranous colitis is a condition associated with the use of antibiotics. On rare occasions, it evolves to toxic megacolon which may require surgical resolution. We report the case of a 22-year-old woman who received amoxicillin/clavulanic acid a few days before the consultation. She referred diarrhea, fever and vomiting. Radiography and computed tomography of abdomen: distension of the right colon >6 cm. Clostridium toxin: positive. Medical treatment is administered and surgery is needed for toxic megacolon.

Toxic megacolon is an infrequent complication of pseudomembranous colitis. It is rare in young patients without comorbidities. The diagnosis is reached using the Jalan criteria. The mortality rate approaches 70%. A high level of alertness should be maintained for signs of systemic toxicity and colonic dilation is diagnostic of the entity. Indiscriminate use of antibiotics is a serious risk factor.

Introducción

La colitis pseudomembranosa es una patología que se relaciona directamente con el uso de antibióticos,¹ y también con pacientes >65 años, antecedente de internación en el último año² o tratamiento en curso con inhibidores de la bomba de protones.³ Se puede clasificar como una infección adquirida en el ámbito hospitalario. En la Tabla 1, se detallan las características de las infecciones extrahospitalarias.

En la mayoría de los pacientes, el cuadro clínico tiene una buena evolución solo con tratamiento antibiótico (vancomicina por vía oral). En raras ocasiones, puede evolucionar hacia un megacolon tóxico con necesidad de resolución quirúrgica.^{4,5}

Comunicamos un caso de megacolon tóxico por colitis pseudomembranosa en una paciente joven, sin comorbilidades, con antecedente de antibioticoterapia en los días previos.

Presentación del caso

Mujer de 22 años que había recibido tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico por una extracción dental, unos días antes de la consulta. Refiere que, al concluir el antibiótico y durante una semana, tuvo diarrea líquida, sin sangre, moco ni pus, hasta con tres deposiciones diarias, fiebre de hasta 38,5°C y vómitos.

Parámetros al ingresar en la Guardia: tensión arterial 90/60 mmHg, frecuencia cardíaca 100/min, frecuencia respiratoria 20/min, temperatura axilar 35,6°C. Lúcida. Dolor abdominal en la fosa ilíaca derecha.

Los resultados de los análisis bioquímicos fueron: hematocrito 36%, hemoglobina 12,5 g/dl; glóbulos blancos 10.800/mm³, plaquetas 223.000/mm³, urea 52 mg/dl, creatinina 1,25 mg/dl; Na 122 mEq/l,

K 5,2 mEq/l; Cl 84 mEq/l, albúmina 3,1 g/dl; LDH 234 UI/l, láctico 3,1 mmol/l.

En las Figuras 1 y 2, se muestran la radiografía y las imágenes por tomografía computarizada de abdomen. Se observa distensión del marco colónico derecho >6 cm.

Se solicita toxina para *Clostridium* en materia fecal. Se utiliza la prueba C.DIFF QUIK CHEK COMPLETE® (TechLab®), con resultado positivo.

Junto con el Servicio de Infectología, se le indica tratamiento con vancomicina por vía oral y metronidazol por vía endovenosa.

La paciente evoluciona con abdomen agudo, taquicardia y oliguria con requerimiento de expansión de 30 ml/kg. Repite registros febriles de hasta 38,5°C.

Los análisis bioquímicos indican: glóbulos blancos 16.600/mm³, eritrosedimentación 26 mm, albúmina 1,9 g/dl; Na 117 mEq/l.

Se la traslada a la Unidad de Terapia Intensiva, donde se decide la conducta quirúrgica por megacolon tóxico. Puntaje APACHE II de ingreso: 10, puntaje SOFA de ingreso: 2.

Se realiza hemicolectomía derecha con anastomosis ileocolónica latero-lateral y sutura mecánica. Dentro de la cavidad abdominal, se detecta abundante líquido libre, del cual no se obtiene ningún desarrollo bacteriológico.

La paciente cumple tratamiento simultáneo con piperacilina/tazobactam por vía endovenosa, durante 7 días, metronidazol por vía endovenosa y vancomicina por vía oral (14 días). Se inicia la alimentación enteral a las 72 h de la cirugía.

Anatomía patológica

Macroscópicamente: serosa lisa en sectores congestiva. A la apertura, se observa mucosa de colora-

■ Megacolon tóxico en una paciente con colitis pseudomembranosa

TABLA 1
Características de las infecciones extrahospitalarias por *Clostridium*.

Representa cerca del 40% de los casos.
Por lo general, en mujeres jóvenes.
El 75% tiene antecedente de antibioticoterapia en las últimas 12 semanas.
En el 0,4-3% de los casos, se puede complicar con un megacolon tóxico.
Evolución a megacolon tóxico: 50% de mortalidad.



Figura 1. Radiografía de abdomen.



Figura 2. Tomografía computarizada de abdomen.

ción parduzca y superficie irregular, con áreas elevadas y deprimidas. En cortes histológicos, se observa mucosa colónica en sectores necrótica, con presencia de membrana fibrinoleucocitaria. En estas áreas y a nivel de la submucosa, se reconoce intenso edema y vasocongestión.

Discusión

La colitis pseudomembranosa asociada a tratamientos con antibióticos es un cuadro muy conocido, su incidencia aumenta exponencialmente según distintos estudios retrospectivos, la población más vulnerable son los pacientes hospitalizados y ancianos, quienes son más propensos a recibir tratamiento antibiótico empírico.^{6,7}

Los antibióticos producen una alteración de la microflora colónica habitual, lo que favorece la colonización por *Clostridium difficile*. Este libera toxinas de acción local (enterotoxina o A) y sistémica (citotoxina o B), que provocan la lesión y la inflamación de la mucosa intestinal. Los pacientes pueden presentarse hasta con 15 episodios de diarrea por día, dolor abdominal y bajo grado de fiebre, y leucocitosis. El diagnóstico está dado por la toxina positiva para *Clostridium difficile* en materia fecal o la detección por videocolonoscopia de ulceraciones que liberan proteínas séricas, mucus y células inflamatorias, estas tienen un aspecto amarillento-blanquecino opaco y son conocidas como pseudomembranas. La anatomía patológica podrá determinar la extensión y el grado evolutivo del tejido en sus distintas porciones alteradas.^{8,9}

El tratamiento inicial para la colitis no grave consiste en vancomicina por vía oral o metronidazol por vía endovenosa, durante 10-14 días.^{10,11} Según las últimas guías europeas de tratamiento de infecciones asociadas a *Clostridium difficile*, el tratamiento de elección es vancomicina por vía oral para casos leves y por vía endovenosa para casos graves.¹¹

No obstante, se considera que algunos pacientes, por su presentación clínica, sufren una forma grave de la enfermedad, lo que se correlaciona con un peor pronóstico. Por lo general, en estos casos, se observan manifestaciones de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, junto con una imagen que revela dilatación del marco colónico. Este cuadro se denomina megacolon tóxico. Para arribar al diagnóstico de megacolon tóxico, se utilizan los criterios de Jalan (Tabla 2).¹²

El tratamiento inicial consiste en el esquema antibiótico antes mencionado. Cabe señalar que estos pacientes deben ser controlados celosamente durante las primeras 48 horas por el médico tratante y el cirujano, ya que, si no hay respuesta al tratamiento médico o sobreviene alguna complicación agregada, por ejemplo, perforación de un asa, el tiempo hasta la cirugía no debe dilatarse. La técnica quirúrgica recomendada, por lo general, consiste en la desfuncionalización del tubo digestivo mediante una colostomía.¹³

La tasa de mortalidad registrada en pacientes con diagnóstico de colitis pseudomembranosa llega al

35% en casos leves y al 70% en pacientes que desarrollan megacolon tóxico.^{5,14} Esto está determinado por la gravedad del cuadro clínico y la demora en el tratamiento.

Conclusiones

El diagnóstico de colitis pseudomembranosa en pacientes con diarrea asociada a tratamiento antibiótico o luego de este, es esencial en estos casos, dado que estos pacientes evolucionan rápidamente a cuadros graves si no reciben el tratamiento adecuado. Por lo tanto, es importante iniciar el tratamiento antibiótico en forma temprana.

Cuando la enfermedad evoluciona a un megacolon tóxico, la reanimación agresiva y la cirugía no deben dilatarse, porque el riesgo de muerte es alto. El uso indiscriminado de antibióticos es un factor de riesgo para el desarrollo de esta entidad, que puede, inclusive, provocar la muerte.

Los pacientes jóvenes y sin factores de riesgo no están exentos de evolucionar hacia las formas graves de colitis pseudomembranosa. El megacolon tóxico es una patología con alta mortalidad; por ello, se debe sospechar ante cuadros de diarrea en los pacientes de Terapia Intensiva.

Nuestra paciente tuvo una buena evolución quirúrgica y cumplió con el tratamiento antibiótico.

TABLA 2
Criterios de Jalan y criterios diagnósticos de la paciente

Criterios de Jalan	Paciente
Radiografía de abdomen:	
Dilatación colónica (6 cm)	Dilatación colónica (6,8 cm)
Al menos, tres de los siguientes:	
Temperatura >38°C	Temperatura 38,5°C
Frecuencia cardíaca >120/min	Frecuencia cardíaca 120/min
Leucocitos >15.000	Leucocitos 16.600
Anemia	Hemoglobina 12,5 - Hematocrito 36%
Al menos, uno de los siguientes:	
Deshidratación	Sí. Asociada a oliguria
Alteración del sensorio	No. Lúcida
Alteración electrolítica	Na 122 mEq/l
Hipotensión	Sí. Con respuesta expansión de 30 ml/kg/h

Bibliografía

1. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*—associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006; 145(10): 758-764.
2. Pépin J, Valiquette L, Cossette, B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*—associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *Can Med Assoc J* 2005; 173(9): 1037-1042.
3. Dial S, Delaney JC, Schneider V, et al. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *Can Med Assoc J* 2006; 175(7): 745-748.
4. Rubin MS, Bodenstern LE, Kent KC. Severe *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38(4): 350-354.
5. Berman L, Carling T, Fitzgerald TN, et al. Defining surgical therapy for pseudomembranous colitis with toxic megacolon. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(5): 476-480.
6. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *Can Med Assoc J* 2004; 171(5): 466-472.
7. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *New Engl J Med* 2015; 372(9): 825-834.
8. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*—more difficult than ever. *New Engl J Med* 2008; 359(18): 1932-1940.
9. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA* 2015; 313(4): 398-408.
10. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infection Control* 2010; 31(5): 431-455.
11. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(Suppl 2): 1-26.
12. Jalan KN, Sircus W, Card WI, et al. An experience of ulcerative colitis. I. Toxic dilation in 55 cases. *Gastroenterology* 1969; 57(1): 68-82.
13. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 2002; 235(3): 363-372.
14. Trudel JL, Deschênes M, Mayrand S, et al. Toxic megacolon complicating pseudomembranous enterocolitis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38(10): 1033-1038.

Manejo del síndrome de abstinencia alcohólica en los pacientes críticos. Revisión de la literatura

ROSA REINA, CHRISTIAN CASABELLA, DANIELA OLMOS KUTSCHERAUER, FEDERICO CARINI, CARLA GARAY, ADELA GOLDBERG, MARÍA CECILIA MARCHENA, MARISOL SARUBBIO, MARÍA JULIA MESCHINI, KARINA FERRARI, MARIANA PEDACE, SUSANA BOTTAIA, SILVIA FERNÁNDEZ

Comité de Sedación, Analgesia y Delirium (SAD), Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia:

Dra. Rosa Reina
rosireina@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Síndrome de abstinencia alcohólica
- Tratamiento
- Unidad de Cuidados Intensivos
- Delirium tremens
- Benzodiazepinas

Resumen

El manejo del síndrome de abstinencia alcohólica es un desafío en los pacientes críticos. Con frecuencia, se desconocen los antecedentes de consumo de alcohol o este dato es incompleto, lo que limita la identificación de quienes pueden desarrollar este síndrome. El cese abrupto del consumo de alcohol coloca a estos pacientes en alto riesgo de sufrir síndrome de abstinencia alcohólica grave. Típicamente, las benzodiazepinas son consideradas las drogas de primera línea para el manejo de estos casos. Sin embargo, si el paciente progresa a un estado más grave con convulsiones o delirium tremens, puede ser necesario administrar medicación adyuvante a las benzodiazepinas, como el propofol o la dexmedetomidina, o emplear estas últimas drogas como terapias alternativas en aquellos que no responden a las benzodiazepinas. La aparición de convulsiones representa un fuerte factor de riesgo para la progresión a un síndrome de abstinencia alcohólica grave, con el desarrollo posterior de delirium tremens hasta en el 30% de los casos. El delirium tremens es el cuadro más grave y ocurre en el 5-20% de los pacientes con este síndrome, con una mortalidad hasta del 25% sin tratamiento y que se reduce al 0-1% con tratamiento. Es importante conocer el antecedente del consumo de alcohol para evitar el síndrome de abstinencia alcohólica o tratar rápidamente sus síntomas más graves, y mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Key words

- Alcohol withdrawal syndrome
- Treatment
- Intensive Care Unit
- Delirium tremens
- Benzodiazepines

Abstract

Alcohol withdrawal syndrome (AWS) is a well-known and a challenging condition occurring in critically ill patients. Frequently, history of alcohol abuse is unknown when the patient is admitted to the intensive care unit, limiting the identification of those who could develop AWS. The abrupt cessation of a heavy or constant drinking put these patients in high risk of suffering from this syndrome in its severe form. Typically, benzodiazepines are considered the first line of treatment. However, if clinical conditions progress to epileptic seizures or delirium tremens or are refractory to benzodiazepines, adjuvant drugs like propofol or dexmedetomidine might be an option to control the severe symptoms. Delirium tremens can occur in up to 30% of patients; it is the most severe picture with a mortality of 25% without treatment and that can be reduced to almost 0-1% with treatment. It is important to appropriately identify alcohol abuse in order to avoid the early clinical manifestations of AWS or rapidly treat its most severe symptoms and improve survival.

Introducción

El abuso de sustancias es un problema creciente que afecta a las personas y al sistema de salud. Es cada vez más frecuente el ingreso de estos pacientes en las Unidades de Cuidados Críticos (UCI) o en el Departamento de Emergencia, a causa del efecto directo del abuso de sustancias (por intoxicación o por síndrome de abstinencia) o de otras patologías (trauma, después de una cirugía, etc.), a las cuales se suma el síndrome de abstinencia si no se conocen los antecedentes de abuso. En las UCI, es muy frecuente perder o desconocer los antecedentes alcohólicos de los pacientes por la dificultad de comunicarse, debido a la sedación, la asistencia respiratoria mecánica y el delirium. Además, los médicos en las UCI suelen no preguntar lo suficiente sobre la ingesta de drogas y de alcohol, en particular. Aunque hay abundantes datos publicados que exploran el impacto y la carga del uso abusivo de alcohol sobre la salud pública y la sociedad, el impacto que representa en las áreas críticas no se ha definido adecuadamente.¹⁻⁵

Materiales y Métodos

Para esta revisión no sistemática se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva, desde 2000 hasta 2016, para identificar los artículos relevantes sobre el tema. La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: EMBASE, PUBMED y LILACS. Los términos de búsqueda fueron: *alcohol withdrawal syndrome*, *AWS*, *alcohol withdrawal*, *alcohol use disorder*, *alcohol abuse*, *at-risk drinking*, *alcoholic*, *alcohol dependency*, *delirium tremens*, e *ICU* o *intensive care unit*, *critical care unit*, *critically ill*. También se efectuó una búsqueda manual de las citas de cada artículo

seleccionado para adicionar aquellos que cumplieran con los términos de búsqueda. Los artículos que no involucraron pacientes críticamente enfermos o internados en una terapia intensiva como población de muestra fueron excluidos. Se seleccionaron 101 artículos, que fueron predominantemente sobre tratamiento farmacológico (40), incluidos un metanálisis y dos revisiones sistemáticas. Los restantes artículos incluían estudios de observación (22), herramientas y escalas de predicción (5), revisiones (26), y cartas y comentarios (8).

Epidemiología

Los diferentes estudios demuestran que aproximadamente el 7-33% de los pacientes que ingresan en las UCI es consumidor crónico de alcohol y corre el riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia alcohólica (SAA). Muchos de los pacientes alcohólicos también suelen ser adictos a otras sustancias, como cocaína, marihuana, por lo que la sintomatología de intoxicación o del retiro es compleja y, en consecuencia, suele ser complejo también su manejo.¹⁻⁴

Clasificación

La gravedad y los criterios diagnósticos del síndrome de consumo de alcohol y del SAA, según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5), se muestran en las Tablas 1, 2 y 3.⁵ Cuando un paciente con un síndrome de consumo de alcohol es admitido a una UCI, el cese abrupto de la ingesta de alcohol lo coloca en un alto riesgo de sufrir SAA, con consecuencias, tales como necesidad de ventilación mecánica, delirium y convulsiones.⁶⁻⁸

TABLA 1
Criterios de gravedad del síndrome de consumo de alcohol

Definición de gravedad del síndrome de consumo de alcohol (SCA)

Leve: la presencia de 2 o 3 síntomas

Moderado: la presencia de 4 o 5 síntomas

Grave: la presencia de 6 o más síntomas

La presencia de, al menos, 2 de estos síntomas indica SCA:

1. El alcohol, con frecuencia, es ingerido en grandes cantidades o por períodos más prolongados que los recomendados.
2. Existen deseos persistentes o esfuerzos no exitosos de detener o controlar el consumo de alcohol.
3. Se consume una gran cantidad de tiempo en actividades necesarias para obtener alcohol, consumir el alcohol o recuperarse de sus efectos.
4. Presenta un fuerte deseo de consumir alcohol.
5. El consumo recurrente de alcohol lleva a no poder cumplir con todas las obligaciones o los roles en el trabajo, en la escuela o en el domicilio.
6. Prosigue con el consumo continuo de alcohol, pese a los problemas sociales e interpersonales persistentes o recurrentes causados o exacerbados por los efectos del alcohol.
7. Se reducen o abandonan importantes actividades sociales, ocupacionales o recreativas por causa del consumo de alcohol.
8. Consumo recurrente de alcohol en situaciones de peligro físico.
9. Continúa con el consumo de alcohol, a pesar de conocer los persistentes o recurrentes problemas físicos o psicológicos, probablemente causados o exacerbados por el alcohol.
10. **Tolerancia:** se define por algunos de los siguientes:
 - a. una marcada necesidad de incrementar las cantidades de alcohol para alcanzar los efectos deseados o de intoxicación.
 - b. efectos marcadamente disminuidos con el uso continuo de la misma cantidad de alcohol.

TABLA 2
Criterios para el síndrome de abstinencia alcohólica

Criterio A. Cese o reducción del consumo de alcohol, que ha sido intenso y prolongado.

Criterio B. Dos o más de los siguientes, que se desarrollan dentro de varias horas a unos pocos días luego del cese o la reducción del consumo de alcohol descritos en el criterio A:

1. hiperactividad autonómica (sudoración o frecuencia cardíaca >100/min)
2. incremento del temblor de las manos
3. insomnio
4. náuseas y vómitos
5. alucinaciones o ilusiones visuales, táctiles o auditivas
6. agitación psicomotora
7. ansiedad
8. estado de mal convulsivo

Criterio C. Los síntomas de los Criterios B causan angustia significativa o alteran las actividades sociales, laborales, u otras de otras áreas importantes.

Criterio D. Los síntomas no obedecen a la condición médica general y no son explicados por otros trastornos mentales, incluidos la intoxicación o el síndrome de abstinencia de otras sustancias.

Fisiopatología

El uso prolongado de alcohol lleva al desarrollo de tolerancia y dependencia física, que ocurren por cambios funcionales compensatorios a través de la disminución de la actividad del receptor gamma-aminobu-

tírico (GABA) y de un aumento en la expresión del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) con producción de más glutamato, lo que determina un incremento compensatorio de la neurotransmisión excitadora. El cese abrupto del consumo de alcohol desenmascara estos cambios con excitación del sistema nervioso cen-

TABLA 3
Signos y síntomas habituales del síndrome de abstinencia alcohólica

Síntomas autonómicos	Síntomas motores	Síntomas relacionados con la conciencia	Síntomas psiquiátricos
Taquicardia	Temblor de las manos	Insomnio	Ilusiones
Taquipnea	Temblor corporal	Agitación	Alucinaciones
Dilatación pupilar	Convulsiones	Irritabilidad	Ideas paranoicas
Hipertensión arterial	Ataxia	Delirium	Ansiedad
Hipertermia	Alteración de la marcha	Desorientación	Inestabilidad afectiva
Diaforesis	Hiperreflexia		Estado combativo
Náuseas y vómitos	Disartria		Desinhibición
Diarrea			

tral mediada por glutamato, que lleva a una mayor actividad autonómica y a complicaciones neurológicas y psiquiátricas, como delirium y convulsiones. Estas convulsiones son generalizadas tónico-clónicas y están mediadas en el tronco cerebral por abolición del efecto inhibitor tónico de los GABA, es decir, que las zonas disparadoras de estas convulsiones son diferentes de las responsables de la epilepsia, lo que explicaría por qué esta actividad epileptiforme del SAA, rara vez, se observa en el electroencefalograma.

El SAA representa un grupo de signos y síntomas que suelen aparecer de 1 a 3 días después de la última ingesta (Tabla 3). Algunas veces ya se producen síntomas cuando el nivel de alcohol en sangre está por encima de 0. El SAA es un proceso dinámico y complejo. En su fase temprana, los síntomas suelen restringirse a manifestaciones autonómicas, temblor, hiperreactividad, insomnio y cefalea. En un SAA leve, los pacientes siempre están orientados y totalmente conscientes; los síntomas comienzan alrededor de las 6 horas luego de la disminución o del cese de la ingesta y duran de 4 a 48 horas, lo que se denomina SAA temprano. En el SAA moderado, pueden aparecer alucinaciones visuales, táctiles o auditivas, con preservación aún de la conciencia, y puede prolongarse hasta 6 días. Las convulsiones sintomáticas agudas pueden aparecer entre 6 y 48 horas luego de la última ingesta y pueden ocurrir sin otros signos de SAA; hasta un 5% puede progresar a status epilepticus. El desarrollo de convulsiones sintomáticas durante los episodios de SAA está asociado con un incremento cuádruple de la mortalidad, fundamentalmente por las complicaciones asociadas. La aparición de convulsiones representa un fuerte factor de riesgo para la progresión a un SAA grave con el desarrollo posterior de delirium tremens hasta en el 30% de los casos. El delirium tremens comienza a las 48-72 horas del cese de la ingesta y

puede persistir hasta dos semanas. El delirium es un síndrome de comienzo agudo caracterizado por un estado confusional global, anormalidades de la percepción y síntomas somáticos vegetativos o centrales. Las alucinaciones representan un estado de psicosis relacionada con el SAA que puede comenzar mientras el paciente aún está ingiriendo alcohol o cuando interrumpe su consumo. Al principio, manifiesta un sensorio claro, pero si evoluciona a delirium tremens, este es de tipo hiperactivo con agitación psicomotora, que aparece durante la fase tardía del SAA. El delirium también puede manifestarse como hipoactivo con disminución del despertar y de la actividad psicósomática, que está asociado con un peor pronóstico y con complicaciones tardías. El delirium tremens es el cuadro más grave producido por el SAA, con una mortalidad hasta del 35%, si no se trata, y que se reduce al 0-1% con tratamiento.⁶⁻⁸ La muerte puede asociarse a complicaciones de las manifestaciones clínicas del delirium tremens, como infarto agudo de miocardio debido a hiperactividad autonómica.⁹⁻¹⁵

Los pacientes con SAA tienen un riesgo más alto de sufrir complicaciones intrahospitalarias y en la UCI, como sepsis, sangrado gastrointestinal, insuficiencia respiratoria grave que requiere ventilación mecánica; complicaciones posoperatorias, entre otras, con prolongación de la estancia y aumento de los costos hospitalarios.⁶⁻⁸

El tratamiento del SAA es un gran desafío para el intensivista, debido a que, en la mayoría de los pacientes, se requiere una fuerte sedación hasta controlar los síntomas graves, como el delirium tremens, y esto significa mayor tiempo en ventilación mecánica. Las metas del tratamiento incluyen manejo de la deshidratación, del déficit nutricional y de las alteraciones hidroelectrolíticas, así como la mejoría del SAA y la prevención del avance de los síntomas.¹⁶⁻²⁰

Clásicamente, se utiliza un puntaje para el diagnóstico, el *Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale Revised* (CIWA-Ar), validado para la evaluación y el manejo del SAA, que suma los valores de cada uno de los ítems evaluados para determinar la gravedad del SAA y decidir precozmente el inicio del tratamiento con benzodiazepinas u otras drogas sedantes y ansiolíticas; el puntaje máximo es 67 (el peor). Se considera SAA leve con un puntaje ≤ 15 , moderado de 16 a 20, y grave >20 . Esta escala evalúa varios síntomas, como náuseas, vómitos, cefalea, sudoración, ansiedad, agitación, alteraciones visuales, auditivas o táctiles, alteraciones del sensorio.^{21,22}

En un clásico estudio aleatorizado, a doble ciego, Saitz et al²³ evaluaron la utilidad de un tratamiento dirigido por protocolo con el empleo del puntaje CIWA-Ar, y hallaron que, en el grupo por protocolo, la duración y la cantidad de las benzodiazepinas eran menores. Sin embargo, los pacientes que ingresan en la UCI están muy graves, con convulsiones o delirium tremens, y suele ser difícil conocer los síntomas que precedieron a su cuadro actual. Por esto, en la UCI, se utilizan la *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS)²⁴ o la *Sedation-Agitation Scale* (SAS)²⁵ y el *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU)²⁶ para evaluar el estado de agitación y delirium, y determinar el tratamiento adecuado.

Recientemente, Sen et al,²⁷ en un estudio antes y después (*before and after study*), evaluaron la seguridad y la eficacia de un protocolo de uso de benzodiazepinas según los síntomas utilizando la escala SAS en el período posintervención comparada con la escala CIWA-Ar en el período preintervención para tratar pacientes con SAA. Al comparar el período posintervención con el preintervención, la duración del SAA fue más corta (5 versus 8 días; $p < 0,01$), hubo menos necesidad de asistencia respiratoria mecánica (31% versus 57%; $p = 0,01$), menor estancia en la UCI (4 versus 7 días; $p = 0,02$) y en el hospital (9 versus 13 días; $p = 0,01$); también el consumo de lorazepam fue menor (74 versus 450 mg; $p < 0,01$). Los autores concluyeron en que la implementación de un protocolo de tratamiento utilizando la escala SAS en los pacientes críticos con SAA se asoció con una mejor evolución comparado con los pacientes manejados con un protocolo utilizando la escala CIWA-Ar.

La droga perfecta para el manejo del SAA debería poder ser administrada por vía oral y endovenosa, ajustarse fácilmente, ser capaz de prevenir la intubación, permitir que el paciente permanezca consciente y con buena función cognitiva, y no provocar efectos adversos. Lamentablemente, hoy tal droga no existe. El tratamiento estándar actual incluye el uso de benzodiazepinas, propofol, o de ambos agentes, en infusión, que lleva a la intubación orotraqueal y a

la asistencia respiratoria mecánica; en este contexto, algunos autores han postulado el uso de dexmedetomidina que, por su acción alfa2 agonista central y falta de acción sobre receptores GABA, disminuye la ansiedad, la agitación y el delirium, sin depresión de la conciencia y del centro respiratorio.^{6-8,10,27-34}

El objetivo de esta revisión es comentar la acción de las diferentes drogas sugeridas para el manejo del SAA.

Tratamiento

Se detallan las drogas recomendadas para el manejo del SAA; no se hace mención al manejo no farmacológico de este síndrome, pues no es el objetivo de esta revisión, que sólo comprende pacientes de la UCI.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas disminuyen o previenen los síntomas del SAA y acortan la duración de la abstinencia, porque activan los receptores neuronales GABA, de modo que simulan los efectos del alcohol. La dosificación de las benzodiazepinas de forma que resulte en un retiro gradual de los niveles permite que el sistema nervioso central se recupere de su estado libre de alcohol, mientras las manifestaciones clínicas del SAA permanecen suprimidas.

Las benzodiazepinas tienen efectos ansiolítico, sedante, hipnótico y anticonvulsivante, pero no analgésico. El diazepam, el midazolam y el lorazepam son las más estudiadas y las que se utilizan con mayor frecuencia. Aunque no hay superioridad de una sobre las otras en cuanto a los efectos, sí hay diferencias farmacocinéticas entre ellas. Sin embargo, existen controversias sobre cómo administrarlas, cuál benzodiazepina y a qué dosis, y a qué paciente. Si bien la mayoría de los pacientes alcohólicos responden a las benzodiazepinas, aquellos que ingresan en la UCI habitualmente han sido resistentes a sus efectos.^{6-8,10,27,28}

El lorazepam es más potente que el midazolam y este es más potente que el diazepam; se considera que 1 mg de lorazepam es equivalente a 3 mg de midazolam y a 10 mg de diazepam.^{27,35}

El midazolam y el diazepam son más liposolubles y tienen un mayor volumen de distribución que el lorazepam, lo que resulta en un comienzo más rápido de la sedación.

El diazepam tiene el tiempo más corto desde su administración hasta el pico del efecto, esto facilita un rápido control de los síntomas y un adecuado ajuste de la dosis para evitar la sobredosificación. Sin embargo, su metabolito activo, el desmetildiazepam, tiene una semivida de eliminación más larga, lo que permite un descenso gradual de los niveles al iniciar la disminu-

ción de las dosis, con una incidencia menor y menos grave de rebrote de los síntomas. Si bien el diazepam y el lorazepam son las benzodiazepinas administradas con más frecuencia, el diazepam es un agente más lipofílico que el lorazepam, esto permite una difusión más rápida a través de la barrera hematoencefálica, con un control muy precoz de los síntomas y la prevención más rápida de la progresión del cuadro clínico. El efecto pico del diazepam por vía endovenosa ocurre a los 5 minutos de su administración, mientras que el lorazepam lo alcanza a los 30 minutos.

Las dosis requeridas de benzodiazepinas para controlar los síntomas del SAA varían mucho entre los pacientes. Inicialmente se utiliza una estrategia conservadora para evitar la sobredosificación, por lo que, a veces, se pueden necesitar varias dosis para controlar los síntomas. En este sentido, se prefiere el diazepam, porque alcanza el efecto pico más rápido tras su administración por vía endovenosa, y permite evaluar mejor la posibilidad de sobredosificación y ajustar las dosis administradas. En cambio, la evaluación completa de la necesidad y la seguridad de dosis adicionales de lorazepam recién se puede realizar a los 30 minutos de cada dosis endovenosa, cuando ocurre su efecto pico máximo; esto podría llevar a un intervalo prolongado antes de que los síntomas del SAA sean controlados, lo que aumenta el riesgo de progresión a un cuadro más grave.

El lorazepam presenta un menor riesgo de sobredosificación debido a su semivida más corta de 8 a 15 horas, mientras que el diazepam tiene una semivida de eliminación de 20 a 120 horas y transformación a su metabolito activo, el desmetildiazepam, con una semivida de 90 horas. Sin embargo, la acción clínica de una sola dosis endovenosa de lorazepam es considerablemente más prolongada que la de una dosis equivalente de diazepam endovenoso. Esto sucede, porque el volumen de distribución del diazepam es 10 veces mayor que el del lorazepam, debido a su liposolubilidad. Cuando se administra una sola dosis endovenosa de diazepam, esta rápidamente cruza la barrera hematoencefálica para ejercer su efecto, pero los niveles circulantes y en el sistema nervioso central descienden prontamente, a medida que se redistribuye en los tejidos periféricos, de donde es liberado lentamente determinando su semivida prolongada. Debido a su gran volumen de distribución, el diazepam se concentra en dosis baja en el sistema nervioso central durante esta fase, con pocos efectos clínicos; con dosis sucesivas y la acumulación del desmetildiazepam, se incrementan los niveles y se optimiza el control de los síntomas durante períodos más prolongados; no obstante, esto también contribuye al mayor riesgo de sobredosificación con diazepam.^{6,7,28,36,37}

El midazolam es una benzodiazepina de acción muy corta y es eficaz en el manejo del SAA. De las benzodiazepinas mencionadas, es la única soluble en agua

a bajo pH; atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica, porque se vuelve altamente lipofílica al pH plasmático. Esta característica la hace adecuada para su administración intramuscular con un rápido comienzo de acción y calma prontamente al paciente, sobre todo, cuando no se puede obtener un acceso endovenoso urgente; sin embargo, la duración de su efecto es relativamente corta, por lo que luego debe conseguirse un acceso endovenoso para continuar su administración o la de las otras benzodiazepinas.^{6,7,38}

Como conclusión, el diazepam, el lorazepam y el midazolam se pueden administrar para tratar el SAA, se recomienda el diazepam al lorazepam por su rápido comienzo de acción, aunque el diazepam plantea un riesgo más alto de sobredosificación que el lorazepam; el midazolam es una buena opción, también por su rápido comienzo de acción y el menor riesgo de sobredosificación, aunque aún hay poca experiencia sobre su uso para el manejo del SAA.

Propofol

El propofol es un agente sedante e hipnótico que ejerce su acción por efecto agonista a nivel de receptores GABA, en un sitio diferente del de las benzodiazepinas, y por reducir la actividad de los receptores NMDA; tiene efecto anticonvulsivante, pero no analgésico. El propofol es altamente soluble en lípidos y rápidamente cruza la barrera hematoencefálica, lo que determina un comienzo de acción precoz. Debido a esta alta liposolubilidad, también se distribuye prontamente en los tejidos periféricos; esta distribución acelerada, combinada con un alto aclaramiento hepático y extrahepático, resulta en una semivida corta de sus efectos luego de su interrupción, y los pacientes pueden ser despertados apenas interrumpida la infusión.^{31,39-41}

Se ha comunicado el uso de propofol en pacientes resistentes a dosis altas de benzodiazepinas.^{31,42-44}

En un estudio retrospectivo de 64 pacientes en asistencia ventilatoria mecánica, Sohraby et al⁴² compararon un grupo tratado con propofol en infusión más benzodiazepina con otro grupo que recibió benzodiazepina como monoterapia; ambos regímenes fueron eficaces en el manejo de los síntomas y no redujeron la duración de la asistencia ventilatoria mecánica ni la estancia en la UCI. En cambio, Lorentzen et al³¹ trataron 15 pacientes con delirium tremens que no respondieron a altas dosis de benzodiazepinas (1-2 g de diazepam) con 4 mg/kg/h de propofol en infusión por 48 horas; 7 pacientes estaban recibiendo altas dosis de vasopresores; el propofol controló exitosamente los síntomas de 12 de 15 pacientes, y los autores concluyeron en que el propofol es una medicación viable para estos pacientes críticos. Una de las posibles explicaciones para el efecto

del propofol es su acción sobre los receptores NMDA y de glutamato que podría llevar a un rápido control de los síntomas, o probablemente a través de vías metabólicas alternativas; este efecto dual del propofol, acción sobre receptores GABA y NMDA, lo volvería una alternativa eficaz para tratar los síntomas más graves del SAA, como el delirium tremens o las convulsiones.

Las causas de la resistencia a altas dosis de benzodiazepinas podrían ser varias: una determina que se produce una saturación de los receptores GABA con las altas dosis de benzodiazepinas, y así disminuyen los efectos de posteriores incrementos; otra hipótesis es que el SAA grave no es controlado totalmente por las benzodiazepinas debido a su falta de efecto sobre los receptores NMDA; en estos casos, el incremento de las dosis de benzodiazepina es ineficaz y hasta podría ser potencialmente dañino para el paciente.³¹

Brotherton et al,³⁹ en una reciente revisión de la evidencia sobre el uso de propofol para el SAA resistente, concluyeron en que, aunque los datos disponibles muestran heterogeneidad significativa, el propofol puede ser útil en aquellos pacientes con SAA grave que no están respondiendo a las benzodiazepinas, es decir, que el propofol debería ser considerado como una fuerte alternativa en pacientes sin respuesta o que no son candidatos a las benzodiazepinas, que ya están requiriendo asistencia respiratoria mecánica al momento de la evaluación, o en aquellos con convulsiones o delirium tremens que no responden a las benzodiazepinas.

Dexmedetomidina (DEX)

La DEX, debido a su efecto agonista alfa2 central y a su falta de acción sobre receptores GABA y receptores opioides, puede reducir la ansiedad y la agitación, y controlar los síntomas hiperadrenérgicos asociados al SAA, sin causar depresión de la conciencia ni del centro respiratorio. Su efecto se produce en 15 minutos y la sedación pico ocurre aproximadamente a la hora de comenzar la infusión endovenosa.⁴⁵⁻⁴⁷

Algunos trabajos han demostrado una reducción de los síntomas del SAA en un tiempo más corto con DEX, especialmente en combinación con las benzodiazepinas, y casi sin efectos adversos, resaltando la posible eficacia de la DEX. Aunque la evidencia aún es limitada y la DEX no está aprobada para su uso en el SAA, algunos autores consideran que la adición de DEX a las benzodiazepinas permite reducir hasta un 50% las dosis de estas últimas y, de esta manera, disminuir la posibilidad de intubación orotraqueal o el tiempo en asistencia respiratoria mecánica. Otros reportes también han sugerido que la DEX es eficaz para tratar el SAA que no responde a las benzodiazepinas.⁴⁵⁻⁴⁷

Debido a la etiología adrenérgica del SAA, la acción central alfa2 agonista de la DEX ayudaría a controlar los síntomas; el mecanismo propuesto es la actividad presináptica alfa2 agonista que previene la posterior liberación de norepinefrina y, de esta forma, reduce la ansiedad, la taquicardia y el temblor asociados al SAA. La importancia del uso de la DEX en comparación con el tratamiento estándar con benzodiazepinas es doble. Al no actuar sobre los receptores GABA, como sí lo hacen las benzodiazepinas, la DEX no suprime la respiración; tampoco causa una alteración del estado neurológico o de la conciencia y, por lo tanto, reduce el riesgo de depresión respiratoria.⁴⁵⁻⁴⁷

A pesar de estos beneficios potenciales, la DEX también tiene limitaciones. Muchos pacientes sufren efectos adversos cardiovasculares; en grandes estudios que incluyen pacientes críticos, aproximadamente el 25% tuvo hipotensión y el 5%, bradicardia. Estos efectos pueden estar relativizados en los pacientes con SAA quienes están hipertensos.⁴⁵⁻⁴⁷ Por ejemplo, Frazee et al⁴⁸ mostraron que la DEX mejoró los parámetros hemodinámicos en pacientes con SAA, redujo la frecuencia cardíaca en 17 latidos/minuto y la presión arterial media en 14 mmHg. En un estudio prospectivo de observación, Tolonen et al⁴⁹ tampoco detectaron bradicardia o hipotensión. Wood et al,⁵⁰ en un reciente metanálisis, concluyeron en que la adición de DEX a las benzodiazepinas logró disminuir más eficazmente el delirium por SAA en aquellos pacientes que no respondieron a las benzodiazepinas solas. En el primer estudio aleatorizado, controlado con placebo, llevado a cabo hasta la fecha, Muller et al³³ incluyeron 24 pacientes con SAA grave tratados con 16 mg de lorazepam en dos grupos: el grupo intervención recibió además DEX (0,4-1,5 µg/kg/min) y el grupo control recibió placebo; en el grupo DEX, se pudo disminuir las dosis de lorazepam en 56 mg frente a sólo 8 mg en el grupo placebo, y ningún paciente requirió intubación orotraqueal ni tuvo convulsiones; lamentablemente, pese al excelente diseño, los autores no pudieron evaluar otras medidas de resultados debido al tamaño de la muestra. Varios autores han evaluado los efectos de la DEX en el SAA con resultados favorables, especialmente cuando se desea evitar la intubación orotraqueal o se planea el destete precoz de la asistencia respiratoria mecánica, porque la DEX no produce depresión del centro respiratorio ni de la conciencia.^{30,33,34,48-53}

De acuerdo con la evidencia comentada, la administración de DEX con benzodiazepinas se asocia a una reducción de los síntomas del SAA y de las dosis de benzodiazepinas, con pocos efectos adversos. La DEX es una terapia adyuvante atractiva debido a su habilidad para reducir la hiperactividad autonómica asociada al SAA sin comprometer el centro respiratorio ni la conciencia. Sin embargo, aún se requieren

más estudios para sugerir su indicación y definir su eficacia.

En la Tabla 4, se presenta la farmacocinética clínica de los fármacos sedantes.

Ketamina

La ketamina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA con efecto analgésico y sedante; se puede administrar en dosis subanestésica como adyuvante analgésico a pacientes con una respuesta inadecuada a los opiáceos. Debido a su alta liposolubilidad, atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica, provee un comienzo de acción inmediato (concentración pico dentro del minuto de iniciar la infusión endovenosa en bolo) y una rápida recuperación en 5-15 minutos; su semivida es de 2-3 horas. Sus efectos se logran con una dosis de 0,1-0,5 mg/kg/h, luego de una dosis de carga de 0,3 mg/kg, sin depresión respiratoria ni inestabilidad cardiovascular.⁵⁴⁻⁵⁶ Algunos artículos han demostrado efectos beneficios en pacientes que están en recuperación de su dependencia del alcohol.^{57,58} Su utilidad como adyuvante de las benzodiazepinas en el SAA ha sido evaluada recientemente, aunque los trabajos aún son escasos. La ketamina pareciera disminuir el requerimiento de benzodiazepinas cuando se la utiliza como terapia adyuvante de las benzodiazepinas para el SAA, sin

afectar la conciencia.^{32,59} Aún se requieren más estudios para sugerir el uso de la ketamina para el manejo de pacientes con SAA.

Haloperidol

El haloperidol es un fármaco antipsicótico convencional, neuroléptico, que forma parte de las butirofenonas. Por su acción como neuroléptico bloqueante dopaminérgico, se lo administra, de manera empírica, para el manejo de los síntomas del delirium.^{60,61} Aunque se lo considera el agente de primera elección para diferentes poblaciones de pacientes con delirium, el haloperidol no está aprobado para esta indicación por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos.⁶²

Swan et al⁶³ llevaron a cabo un estudio retrospectivo de observación en el cual se administró haloperidol al 11% de los pacientes con delirium internados en una UCI. Los autores comunicaron que este tratamiento se asoció con un incremento de la estancia en la UCI y en el hospital, y con mayor mortalidad. En una reciente revisión sistemática sobre la prevención y el tratamiento del delirium en pacientes no alcohólicos, se concluyó en que el uso actual del haloperidol no está basado en datos robustos ni evidencia generalizable.⁶⁴ No hay datos publicados de que el tratamiento con haloperidol reduzca la duración del delirium en

TABLA 4
Drogas sedantes: Farmacología clínica

Droga sedante	Dosis de carga (EV)	Dosis carga: comienzo de acción	Dosis de mantenimiento (EV)	Semivida de eliminación	Metabolito activo ^a
Diazepam	5-10 mg	2-5 min	0,03-0,1 mg/kg cada 0,5-6 h, a discreción	20-120 h	Sí
Lorazepam	0,02-0,04 mg/kg (≤2 mg)	15-20 min	0,02-0,06 mg/kg cada 2-6 h a discreción, o 0,01-0,1 mg/kg/h (≤10 mg/h)	8-15 h	No
Midazolam	0,01-0,05 mg/kg, en varios min	2-5 min	0,02-0,1 mg/kg/h	3-11 h	Sí ^a
Propofol	5 µg/kg/min, en 5 min ^b	1-2 min	5-50 µg/kg/min	Uso por corto tiempo (48-72 h): 3-12 h, Uso prolongado (>72 h): 50 ± 18.6 h	No
Dexmedetomidina	1 µg/kg, en 10 min ^c	5-10 min	0,2-1,5 µg/kg/h	1,8-3,1 h	No

^a Metabolito activo; prolonga la sedación, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

^b Propofol: evitar dosis de carga en pacientes con inestabilidad hemodinámica.

^c Dexmedetomidina: evitar dosis de carga en pacientes con inestabilidad hemodinámica.

EV = endovenosa

los pacientes internados en la UCI; de hecho, las recientes guías de la *Society of Critical Care Medicine* no recomiendan el haloperidol para tratar el delirium en las UCI.⁶⁵ Como el haloperidol disminuye el umbral para las convulsiones, se lo debería administrar con mucha precaución a pacientes con SAA, especialmente en el estadio temprano (<48 h) cuando el riesgo de convulsiones es más alto.¹¹

Debido a la escasa evidencia disponible, no se puede recomendar el haloperidol para el manejo del delirium asociado al SAA.

Tiamina, folato y magnesio

Los pacientes con consumo crónico de alcohol que ingresan en la UCI suelen presentar un déficit importante de vitaminas esenciales, electrolitos y otros nutrientes. Las manifestaciones neurológicas de estas deficiencias frecuentemente están enmascaradas por la enfermedad crítica que motivó su internación o por la administración de sedantes.⁶⁶

La encefalopatía de Wernicke (EW) y el síndrome de Korsakoff (SK) son cuadros clínicos que complican el manejo de estos pacientes. La tríada clásica de la EW incluye cambios en el estado mental, oftalmoplejía y ataxia; y puede acompañarse de otros síntomas, como hipotermia, disfunción vestibular y nistagmo. Aproximadamente el 80% de los pacientes con EW aguda desarrolla SK, el cual se manifiesta con déficit persistente de la memoria, que incluye amnesia anterógrada y retrógrada, frecuentemente acompañada de fabulaciones.⁶⁷

Tiamina

La tiamina se administra comúnmente para la prevención o el tratamiento del síndrome EW/SK. Si los síntomas de la EW no se reconocen con rapidez o si las dosis de tiamina son inadecuadas, pueden ocurrir cambios cerebrales estructurales irreversibles, que pueden llevar a la pérdida de la memoria de corto plazo.⁶⁸ Cuando hay deficiencia de tiamina, la alteración de la enzima transketolasa dependiente de tiamina interrumpe la vía de la pentosa fosfato y afecta el mantenimiento de las vainas de mielina, el metabolismo de lípidos y glúcidos, y la producción de aminoácidos ramificados. También se reduce la conversión de piruvato a acetil coenzima A, y se incrementa la producción de lactato. La tiamina se requiere como cofactor para la conversión del alfa-cetoglutarato a succinato para el ciclo de Krebs. La alteración del ciclo de Krebs resultará en una disminución de la producción de trifosfato de adenosina (ATP) y déficit celular, que llevará a la muerte celular. Estas demandas metabólicas en las células deplecionadas de tiamina pueden estar incrementadas en pacientes con enfermedades críticas. El almacenamiento corporal de tiamina es

de aproximadamente 30-50 mg, con un requerimiento de ingesta diaria de 1,5 mg; los pacientes alcohólicos corren un alto riesgo de sufrir deficiencia grave de tiamina, debido a la pobre ingesta diaria, la alteración en la absorción gastrointestinal y la disminución de la conversión a su forma fosforilada activa. La dosis recomendada de tiamina es de 200-500 mg/día por vía endovenosa, repartida cada 8 horas.^{67,69}

Folato

El folato es necesario para la síntesis del ADN y la producción de eritrocitos normales entre otras funciones. Es necesaria una ingesta diaria de folato para mantener niveles adecuados de folato corporal, debido a que no ocurre síntesis *in vivo* en los humanos. Las consecuencias de la deficiencia de folato son varias, incluidas la anemia megaloblástica y muchas de las secuelas neurológicas relacionadas con el SAA, como confusión, alteración del sueño, depresión y psicosis. Las bajas concentraciones de folato pueden incrementar el riesgo de convulsiones en el SAA. La dosis de folato recomendada es de 400-1000 µg/día, por vía endovenosa; no se recomienda superar los 5 mg/día, debido al potencial riesgo de neurotoxicidad. Se puede pasar a la terapia oral, luego de varios días de suplemento endovenoso, cuando no exista el riesgo de consumo de alcohol, en forma simultánea.^{70,71}

Magnesio

El magnesio es necesario para múltiples pasos de la respiración aerobia. Las enzimas clave de la glucólisis requieren magnesio. La tiamina y el magnesio también están interconectados a través de procesos enzimáticos. El magnesio es un cofactor para la transketolasa y se considera que contribuye a mantener la enzima en su forma activa. Los pacientes con EW pueden no responder clínicamente al tratamiento con tiamina en caso de hipomagnesemia; sin embargo, una vez que las concentraciones de magnesio han sido restauradas, la actividad de la transketolasa se normaliza y los síntomas clínicos desaparecen. La dosis recomendada de sulfato de magnesio es de 64 mg/kg/día (alrededor de 4-5 g/día).^{72,73}

En la Figura, se muestra un algoritmo de diagnóstico y tratamiento del SAA.

Conclusiones

La dependencia del alcohol es un problema social frecuente; el 5% de estos individuos experimentarán un SAA, al menos, una vez. El SAA grave puede progresar a delirium tremens, convulsiones y provocar la muerte. La tasa de mortalidad por SAA grave asciende al 35% sin tratamiento y es del 0-1% con tratamiento. Se recomienda una terapia médica agresiva para prevenir estas complicaciones fatales. Las benzodiacepinas siguen siendo las drogas de primera

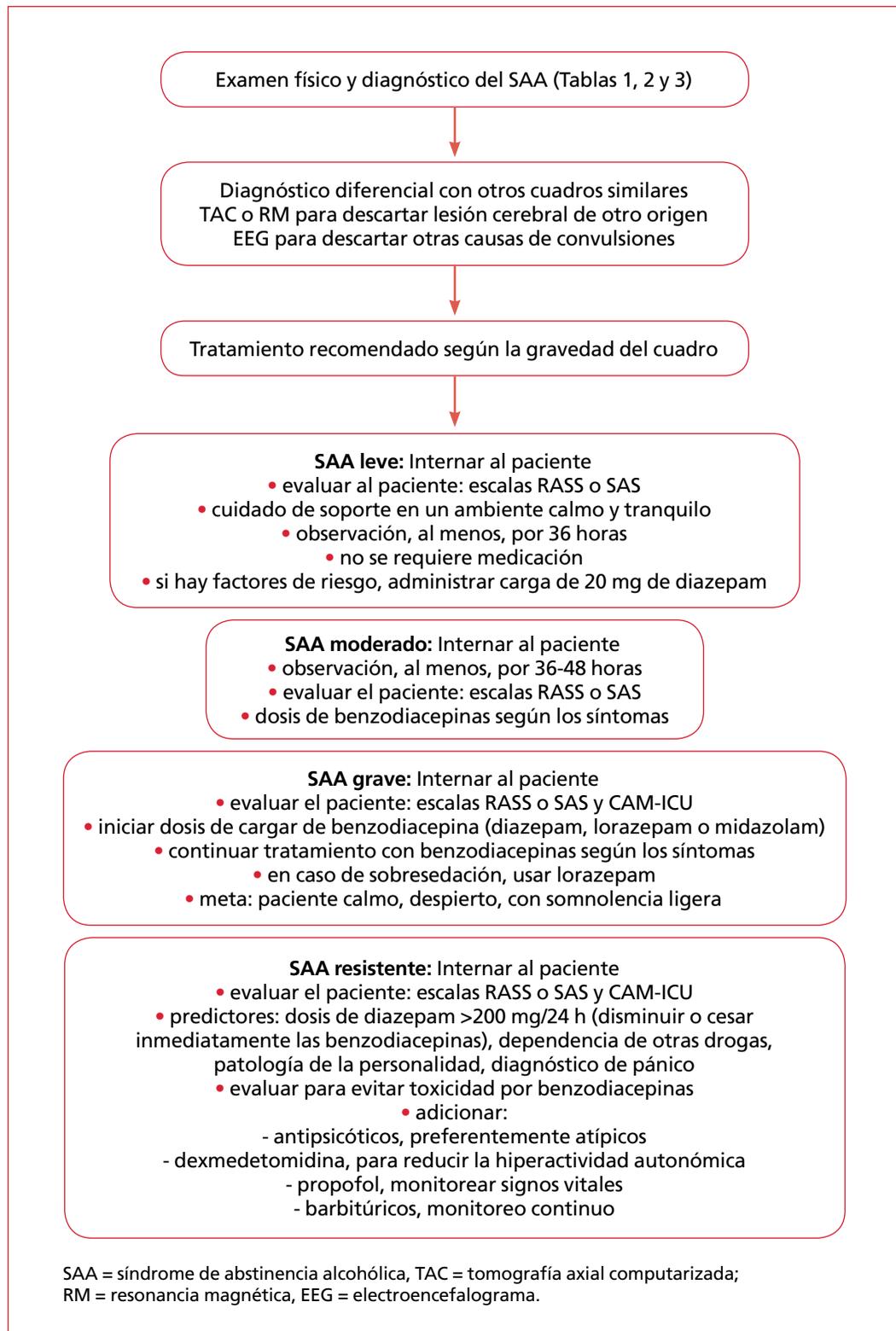


Figura. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica

elección. Actualmente, existe cierta evidencia de la eficacia con propofol y DEX como parte del armamento terapéutico, sea como terapias únicas o cuando el paciente no responde a altas dosis de benzodicepinas. Sin embargo, y a pesar de la prevalencia del SAA, aún se conoce poco sobre los beneficios de una terapia respecto de la otra en los pacientes críticos. Debido a la dificultad para establecer el diagnóstico de EW/SK y a la potencial consecuencia devastadora de un subdiagnóstico o un diagnóstico tardío, es obligatorio el tratamiento empírico con tiamina, folato y magnesio desde el ingreso del paciente.

Bibliografía

- Hasin D, O'Brien C, Auriacombe M, et al. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. revised. Washington D.C.: American Psychiatric Press.
- American Society of Adicción Medicine. <http://www.asam.org/>. Consulta: enero 2017.
- Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/es/>. Consulta: enero 2017.
- Patel G. The management of substance abuse in the critically ill. *Disease-a-Month* 2014; 60: 429-441.
- Sutton LJ, Jutel A. Alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients: identification, assessment, and management. *Crit Care Nurse* 2016; 36: 28-38.
- Dixit D, Endicott J, Burry L, et al. Management of acute alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 797-822.
- Mehta AJ. Alcoholism and critical illness: A review. *World J Crit Care Med* 2016; 5: 27-35.
- Melson J, Kane M, Mooney R, et al. Improving alcohol withdrawal outcomes in acute care. *Perm J* 2014; 18(2): e141-e145.
- DeBellis R, Smith BS, Choi S, et al. Management of delirium tremens. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 164-173.
- Jesse S, Bråthen G, Ferrara M, et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 4-16.
- Perry EC. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. *CNS Drugs* 2014; 28: 401-410.
- Schuckit MA. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). *N Engl J Med* 2014; 371: 2109-2113.
- Kattimani S, Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review. *Ind Psychiatry J* 2013; 22: 100-108.
- Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1405-1412.
- Nicholas J, Jacob R, Kinson R. A case of prolonged delirium tremens. *Singapore Med J* 2013; 54: e152-e153.
- Tawissi DK, Lebrun G, Fagnan M, et al. Alcohol, nicotine, and iatrogenic withdrawals in the ICU. *Crit Care Med* 2013; 41: s57-s68.
- Moss M, Parsons PE, Steinberg KP, et al. Chronic alcohol abuse is associated with an increased incidence of acute respiratory distress syndrome and severity of multiple organ dysfunction in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 869-877.
- Carlson R, Kumar N, Wong-Mckinstrey E, et al. Alcohol withdrawal syndrome. *Crit Care Clin* 2012; 28: 549-585.
- Esel E. Neurobiology of alcohol withdrawal: inhibitory and excitatory neurotransmitters. *Turk Psikiyatri Derg* 2006; 17: 1-9.
- Tetrault J, O'Connor P. Substance abuse and withdrawal in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2008; 24: 767-788.
- Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, et al. Assessment of alcohol withdrawal: the revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989; 84: 1353-1357.
- https://umem.org/files/uploads/1104212257_CIWA-Ar.pdf.
- Saitz R, Mayo-Smith MF, Redmond HA, et al. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 1994; 272: 519-523.
- Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1338-1344.
- Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1325-1329.
- Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29: 1370-1379.
- Sen S, Grgurich P, Tulolo A, et al. A symptom-triggered benzodiazepine protocol utilizing SAS and CIWA-Ar scoring for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in the critically ill. *Ann Pharmacoth* 2017; 51: 101-110.
- Weintraub SJ. Diazepam in the treatment of moderate to severe alcohol withdrawal. *CNS Drugs* 2017; 31: 87-95.
- Sarff M, Gold JA. Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38(9 suppl): S494-S501.
- Crispo AL, Daley MJ, Pepin JL, et al. Comparison of clinical outcomes in nonintubated patients with severe alcohol withdrawal syndrome treated with continuous-infusion sedatives: dexmedetomidine versus benzodiazepines. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 910-917.
- Lorentzen K, Lauritsen AØ, Bendtsen AO. Use of propofol infusion in alcohol withdrawal-induced refractory delirium tremens. *Dan Med J* 2014; 61: A4807.
- Wong A, Benedict NJ, Armahizer MJ, et al. Evaluation of adjunctive ketamine to benzodiazepines for management of alcohol withdrawal syndrome. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 14-19.
- Mueller SW, Preslaski CR, Kiser TH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled dose range study of dexmedetomidine as adjunctive therapy for alcohol withdrawal. *Crit Care Med* 2014; 42: 1131-1139.
- Savel RH, Kupfer Y. Using dexmedetomidine as adjunctive therapy for patients with severe alcohol withdrawal syndrome: another piece of the puzzle. *Crit Care Med* 2014; 42: 1298-1299.
- Reeves JG, Glass P, Lubarsky DA, et al. Intravenous anesthetics. En: Miller RD, Eriksson LI, Fleischer LA, et al, (eds). *Miller's Anesthesia*, 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2010: 719-768.
- Duby JJ, Berry AJ, Ghayyem P, et al. Alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients: protocolized versus non-protocolized management. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77: 938-943.
- Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, et al. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J* 2013; 13: 214-223.
- Lineaweaver WC, Anderson K, Hing DN. Massive doses of midazolam infusion for delirium tremens without respiratory depression. *Crit Care Med* 1988; 16: 294-295.

39. Brotherton AL, Hamilton EP, Kloss HG, et al. Propofol for treatment of refractory alcohol withdrawal syndrome: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 433-442.
40. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 3639-3649.
41. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1326-1332.
42. Sohraby R, Attridge RL, Hughes DW. Use of propofol-containing versus benzodiazepine regimens for alcohol withdrawal requiring mechanical ventilation. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 456-461.
43. Hughes D, Vanwert E, Lepori L, Adams BD. Propofol for benzodiazepine-refractory alcohol withdrawal in a non-mechanically ventilated patient. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 112.e3-112.e4.
44. McCowan C, Marik P. Refractory delirium tremens treated with propofol: a case series. *Crit Care Med* 2000; 28: 1781-1784.
45. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth* 2002; 88: 669-675.
46. Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, et al. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 37-44.
47. Gerlach AT, Murphy CV, Dasta JF. An updated focused review of dexmedetomidine in adults. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 2064- 2074.
48. Frazee EN, Personett HA, Leung JG, et al. Influence of dexmedetomidine therapy on the management of severe alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients. *J Crit Care* 2014; 29: 298-302.
49. Tolonen J, Rossinen J, Alho H, et al. Dexmedetomidine in addition to benzodiazepine-based sedation in patients with alcohol withdrawal delirium. *Eur J Emerg Med* 2013; 20: 425-427.
50. Woods AD, Giometti R, Weeks SM. The use of dexmedetomidine as an adjuvant to benzodiazepine-based therapy to decrease the severity of delirium in alcohol withdrawal in adult intensive care unit patients: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep* 2015; 13: 224-252.
51. Beg M, Fisher S, Siu D, et al. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with and without dexmedetomidine. *Perm J* 2016; 20: 49-53.
52. VanderWeide LA, Foster CJ, MacLaren R, et al. Evaluation of early dexmedetomidine addition to the standard of care for severe alcohol withdrawal in the ICU: a retrospective controlled cohort study. *J Intensive Care Med* 2016; 31: 198-204.
53. Lucyk S, Hoffman RS, Nelson LS. Dexmedetomidine in addition to benzodiazepine-based sedation in patients with alcohol withdrawal delirium. *Eur J Emerg Med* 2014; 21: 389-390.
54. Kator S, Correll DJ, Ou JI, et al. Assessment of low-dose i.v. ketamine infusions for adjunctive analgesia. *Am J Health-Syst Pharm* 2016; 73(suppl 1): S22-S29.
55. Jennings PA, Cameron P, Bernard S, et al. Morphine and ketamine is superior to morphine alone for out-of-hospital trauma analgesia: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2012; 59: 497-503.
56. Galinski M, Dolveck F, Combes X, et al. Management of severe acute pain in emergency settings: ketamine reduces morphine consumption. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 385-390.
57. Krystal JH, Petrakis IL, Webb E, et al. Dose-related effects of the NMDA antagonist, ketamine in recently detoxified alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 354-360.
58. Krystal JH, Petrakis IL, Limoncelli D, et al. Altered NMDA glutamate receptor antagonist response in recovering ethanol dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 2020-2028.
59. Lucyk SN, Wadowski B, Qian E, et al. Comment: evaluation of adjunctive ketamine to benzodiazepines for management of alcohol withdrawal syndrome. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 370.
60. Gelfand SB, Indelicato J, Benjamin J. Using intravenous haloperidol to control delirium. *Hosp Community Psychiatry* 1992; 43: 215.
61. Seneff MG, Mathews RA. Use of haloperidol infusions to dopamine-blocking neuroleptic control delirium in critically ill adults. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 690-693.
62. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2062. 2013. Ref Type: Internet Communication.
63. Swan JT, Fitousis K, Hall JB, et al. Antipsychotic use and diagnosis of delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2012; 16: R84.
64. Schrijver EJM, de Graaf K, de Vries OJ, et al. Efficacy and safety of haloperidol for in-hospital delirium prevention and treatment: A systematic review of current evidence. *Eur J Intern Med* 2016; 27: 14-23.
65. Barr J, Fraser JL, Puntillo K, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2013; 41: 263-306.
66. American Psychiatric Association. Substance-related and addictive disorders. En: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
67. Galvin R, Bräthen G, Ivashynka A, et al; EFNS: EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1408-1418.
68. Flannery AH, Adkins DA, Cook AM. Unpeeling the evidence for the banana bag: evidence-based recommendations for the management of alcohol-associated vitamin and electrolyte deficiencies in the ICU. *Crit Care Med* 2016; 44: 1545-1552.
69. Donnino MW, Vega J, Miller J, et al. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 715-721.
70. Grafenreed KM, Lobo B, Sands C, et al. Development of an alcohol withdrawal delirium prophylaxis protocol in a community teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1151-1155.
71. Rice TL. Folic acid in alcohol-withdrawal delirium. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 355-356; author reply 356.
72. Peake RW, Godber IM, Maguire D. The effect of magnesium administration on erythrocyte transketolase activity in alcoholic patients treated with thiamine. *Scott Med J* 2013; 58: 139-142.
73. Flink EB. Magnesium deficiency in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10: 590-594.

Uso de probióticos en pacientes críticos

ANA C. VITTAL,* NAZARENA ASÚS**

* ICBA Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

** Hospital Universitario, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza
Facultad de Ciencias de la Nutrición, Universidad "Juan Agustín Maza",
Mendoza

Correspondencia:

Lic. Ana C. Vittal
anavittala@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Probióticos
- Paciente crítico
- Neumonía asociada a la ventilación mecánica
- Infecciones
- Diarrea

Key words

- Probiotics
- Critical patient
- Ventilator-associated pneumonia
- Infections
- Diarrhea

Resumen

Los probióticos son microorganismos vivos, que ingeridos en una dosis y cepa adecuadas, proveen efectos beneficiosos al huésped. El intestino cumple un rol muy importante en la inmunidad del paciente. En el enfermo crítico, las funciones inmunológicas están alteradas por distintas causas, como la propia inflamación, el uso de antibióticos, la translocación bacteriana. Se ha demostrado que la administración de algunas cepas probióticas es beneficiosa para mantener el buen funcionamiento del epitelio intestinal y así disminuir la posibilidad de contraer diversas infecciones características de los pacientes internados en la Unidad de Cuidados Críticos.

Si bien se han estudiado la inocuidad y el beneficio de algunas cepas probióticas en esta población de pacientes, actualmente, no se recomienda su uso rutinario.

Abstract

Probiotics are live microorganisms that being ingested in a proper dose and strain will provide benefits to the host. Gut has a very important role in patient's immunity. In the critical patient, immune functions are altered by several reasons, such as inflammation itself, use of antibiotics, bacterial translocation. Administration of some probiotic strains has proved to be beneficial to keep intestinal epithelium working properly, reducing the chance of ICU patients to get several characteristic infections.

Although benefits and safety of some probiotic strains have been studied, currently its daily administration is not recommended.

Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, los probióticos son microorganismos vivos no patógenos que, utilizados en cantidades adecuadas, son beneficiosos para el huésped.¹

Algunas cepas probióticas, como *Bifidobacterium longum*, *Bacteroides*, forman parte de la microflora habitual del intestino. En el caso de *Lactobacillus casei* y *Bifidobacterium animalis*, remodelan o influyen en la microbiota.²

El epitelio intestinal tiene un rol fundamental en varias funciones inmunológicas. Actúa como barrera ante la invasión de patógenos, produce hormonas, citocinas y péptidos antimicrobianos, y comunica al tejido linfático asociado al intestino con la microbiota.³ Promueve la producción de mucus y de inmunoglobulina A e inhibe la activación del factor nuclear kappa beta. El mantenimiento de estas funciones es fundamental para la evolución favorable del paciente crítico,⁴ en quien se encuentran alteradas y existe una mayor predisposición a contraer infecciones.³

Estudios recientes han demostrado que la disrupción de la microbiota tiene un papel fundamental en el desarrollo de infecciones sistémicas, respiratorias, del tracto urinario y bacteriemia.^{3,5}

Los probióticos pueden disminuir e, incluso, destruir las bacterias patógenas a través de la síntesis de moléculas antimicrobianas, tales como los ácidos grasos de cadena corta, bacteriocinas y microcinas. También, mediante la secreción de ácido acético y láctico disminuyen el pH intraluminal e inhiben el crecimiento de patógenos.² Además, pueden proteger la barrera intestinal, disminuir la translocación bacteriana y prevenir infecciones en el paciente crítico.⁴

El objetivo de esta revisión es identificar cepas probióticas con beneficios en los resultados clínicos del paciente crítico.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica para identificar los estudios que evaluaron el uso de probióticos en pacientes críticos. Se consultaron cuatro bases de datos electrónicas: MEDLINE, EMBASE, LILACS y Cochrane. El período de búsqueda fue desde 2010 hasta 2016. Los términos de búsqueda fueron: probióticos, paciente crítico, neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM), infecciones, diarrea. Se incluyeron artículos originales de investigación, metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios prospectivos aleatorizados y controlados, y estudios de observación, en inglés y español, que informaran sobre resultados clínicos, como complicaciones infecciosas, NAVM, mor-

talidad, estancias en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y hospitalaria, y diarrea. Se excluyeron las cartas al editor, los comentarios y los resúmenes debido a la falta de información detallada, al igual que los estudios en población pediátrica, los estudios cuya población eran pacientes no críticos y estudios en modelos experimentales en animales.

Resultados

Se incluyeron 15 estudios,^{4,6-19} ocho ensayos controlados, de los cuales seis eran aleatorizados, dos revisiones sistemáticas y cinco metaanálisis.

Se ha sugerido el empleo de probióticos para prevenir la diarrea asociada a antibióticos o para su tratamiento. Según un estudio prospectivo, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, llevado a cabo en 36 pacientes críticos con diarrea, con el objetivo de evaluar el tratamiento con *Lactobacillus rhamnosus GG*, administrado por vía gástrica, en la duración de la diarrea y el número de deposiciones diarias, el grupo tratado con probióticos presentó una tendencia a una duración mayor de la diarrea (3.83 vs. 2.56 días; $p = 0,096$) y el número de deposiciones blandas por día fue de 1,58 vs. 1,10 ($p = 0,150$).⁶

En lo que respecta al papel de los probióticos en la NAVM, se realizaron varios estudios en los últimos años. Un estudio prospectivo, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo en 136 pacientes críticos, asignados a recibir *L. rhamnosus GG* o inulina (placebo), administrados en orofaringe y estómago, a través de sonda nasogástrica (SNG), mostró una reducción significativa de la NAVM, en el grupo tratado con probióticos ($p = 0,007$) y menos diarrea por *Clostridium difficile* (18,6 vs. 5,8%; $p = 0,02$), pero la duración de la diarrea no difirió entre los grupos.⁷ En una revisión sistemática de Petrof et al sobre 23 estudios controlados aleatorizados en los que se utilizaron diferentes cepas probióticas, ocho *Lactobacillus plantarum* y tres *L. rhamnosus GG*, *L. plantarum* solo o combinado con otras cepas se asoció a una reducción significativa de las infecciones, pero no fue significativamente diferente de los ensayos que no lo incluyeron. El efecto de *L. rhamnosus GG* no difirió del de los estudios que no tenían dicha cepa. En general, el uso de probióticos se asoció a una reducción de las complicaciones infecciosas (riesgo relativo [RR] = 0,82; $p = 0,03$), de la NAVM (RR = 0,75; $p = 0,03$) y a una tendencia hacia una disminución de la mortalidad en la UCI, pero no influyó en la mortalidad hospitalaria (RR = 0,97; intervalo de confianza del 95% [IC95%] 0,79-1,20; $p = 0,80$), las estancias en la UCI (IC95% -9,0-2,11; $p = 0,22$) y hospitalaria (IC95% -4,46-3,11; $p = 0,73$) o la diarrea (RR = 0,95; IC95% 0,80-1,13; $p = 0,54$).⁸

Un metaanálisis analizó 13 estudios controlados aleatorizados ($n = 1439$) para evaluar el rol de los

probióticos en pacientes críticos. El tratamiento consistió en la administración por vía oral o por SNG, dos estudios utilizaron la aplicación tópica en orofaringe de *L. plantarum* 299, *L. rhamnosus GG* o una combinación de varias cepas que, al menos, incluía un *Lactobacillus*. La administración de probióticos no redujo la mortalidad en la UCI (RR = 0,85; IC95% 0,63-1,15) ni en el hospital (RR = 0,90; IC95% 0,65-1,23), pero disminuyó la incidencia de neumonía adquirida en la UCI (RR = 0,58; IC95% 0,42-0,79) y se asoció con una menor estancia en la UCI. A pesar de esto, no se asoció a una duración más corta de la asistencia respiratoria mecánica (ARM) o de la estancia hospitalaria.⁹ Según una revisión Cochrane,¹⁰ el uso de probióticos se asocia con una reducción de la incidencia de NAVM, pero los resultados son insuficientes para sacar conclusiones sobre la eficacia y la seguridad de los probióticos en la prevención de la NAVM. Además, ninguno de los probióticos estudiados tenía efecto sobre la mortalidad en la UCI o en la incidencia de diarrea. Recientemente Zeng et al publicaron un estudio abierto aleatorizado multicéntrico para evaluar la eficacia de la administración por SNG de *Bacillus subtilis* y *Enterococcus faecalis* para prevenir la NAVM. En el grupo con probiótico, se redujo significativamente la NAVM confirmada microbiológicamente, pero no mejoró la incidencia de NAVM por sospecha clínica, la duración de la ARM, la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria.¹¹

En pacientes neurocríticos, la administración por SNG de *B. longum*, *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* durante 21 días redujo la incidencia de infecciones intrahospitalarias tardías y la estancia en la UCI, pero sin diferencias en la incidencia de NAVM y la mortalidad a los 28 días,¹² mientras que, en un estudio retrospectivo, en dos cohortes, en el cual una de ellas (n = 87) recibió *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus helveticus*, en dos tomas diarias, durante una media de 10 días, no se redujeron la incidencia de infecciones hospitalarias, los días de ARM, la estancia hospitalaria ni la mortalidad.¹³

Un metanálisis realizado en pacientes con trauma (lesión cerebral, quemados, politraumatizados) incluyó cinco estudios controlados aleatorizados (n = 281), en los cuales se estudió la administración de diferentes cepas probióticas: *Lactobacillus johnsonii*, en dos *Pediococcus pentosaceus* 5-33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 32-77:1, *Lactobacillus paracasei* spp 19 y *L. plantarum* 2362 y, en otro, *B. longum*, *L. bulgaricus* y *S. thermophilus*. Todos se administraron por SNG o gastrostomía. Se observó una reducción en la incidencia de infecciones intrahospitalarias (RR = 0,65; p = 0,02), de NAVM (RR = 0,59; p = 0,001) y en la duración de la estancia en la UCI, pero sin disminución de la mortalidad.¹⁴

En un estudio prospectivo, aleatorizado en pacientes sometidos a trasplante hepático, se mostró que la

nutrición enteral precoz suplementada con una combinación de seis cepas probióticas (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *Bifidobacterium lactis*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *Lactobacillus brevis*) y fibra redujo significativamente la incidencia de infecciones bacterianas y la duración de la terapia antibiótica.¹⁵

En pacientes con pancreatitis aguda grave, el estudio PROPATRIA, ensayo multicéntrico, a doble ciego, controlado con placebo, evaluó el impacto de varias cepas probióticas sobre la evolución de la enfermedad. Los pacientes tratados recibieron por sonda nasoyeyunal (SNY) una combinación de *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *L. lactis*, *B. bifidum* y *B. lactis* y fórmula enteral enriquecida con fibra. Los investigadores reportaron una mayor tasa de eventos sépticos, isquemia intestinal, falla multiorgánica y muertes entre los pacientes tratados.¹⁶ Posteriormente, en un metanálisis realizado por Zhang et al, que incluyó siete estudios controlados aleatorizados con 559 pacientes que sufrían pancreatitis aguda, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de infecciones, falla multiorgánica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, días de antibióticos y mortalidad; sin embargo, el tratamiento con varias cepas en combinación, *B. longum*, *L. bulgaricus* y *S. thermophilus* o *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *L. lactis*, *B. bifidum*, y *B. lactis* o *L. lactis*, *L. acidophilus* y *Streptococcus lactis*, redujo la estancia hospitalaria (cociente de posibilidades [odds ratio, OR] -3,87; p = 0,001).¹⁷ Por su parte, en un ensayo controlado aleatorizado, en el cual se administraron dos cepas probióticas, *B. subtilis* y *Enterococcus faecium*, se observaron reducciones significativas en la sepsis pancreática y la disfunción multiorgánica, sin cambios en la mortalidad.¹⁸ Además, una revisión sistemática y un metanálisis de Gou et al mostró que los probióticos no tuvieron efectos positivos ni negativos en los pacientes con pancreatitis aguda grave.¹⁹

En una revisión sistemática y un metanálisis recientes de Manzanares et al, se analizaron 30 estudios controlados aleatorizados con un total de 2972 pacientes críticos. Se evaluaron el uso de probióticos como terapia simple o de simbióticos comparados con placebo. Respecto al total de infecciones se observó una reducción significativa con el uso de probióticos (RR = 0,80; IC95% 0,68-0,95; p = 0,009). Lo mismo ocurrió con la NAVM: su incidencia disminuyó significativamente en el grupo tratado (RR = 0,74; IC95% 0,61-0,90; p = 0,002). La duración de la terapia antibiótica se redujo con el uso de probióticos (p = 0,0003). No se observaron diferencias entre los grupos con probiótico y de control en cuanto a la diarrea, la mortalidad, las estancias en la UCI y hospitalaria (p = 0,74; p = 0,85; p = 0,16; p = 0,71). Con respecto a las cepas estudiadas, en cuatro ensayos, la administración de *L. plantarum* solo o combinado con otras cepas se asoció con una reducción significativa de las infecciones

(RR = 0,70; IC95% 0,50-0,97; p = 0,03). Sin embargo, en los estudios que no lo incluyeron, no hubo un efecto significativo sobre las complicaciones infecciosas (RR = 0,88; IC95% 0,74-1,04; p = 0,15). En dos ensayos, se administró *L. rhamnosus GG* sin efecto en la reducción de las complicaciones infecciosas (RR = 0,86; IC95% 0,67-1,10; p = 0,22). En relación con las dosis utilizadas no hubo diferencias con altas dosis ($>5 \times 10^9$ UFC/día) o bajas dosis ($<5 \times 10^9$ UFC/día).⁴

Discusión

Los probióticos están asociados con la reducción de infecciones en los pacientes críticos. En esta revisión, hemos visto la reducción significativa de las infecciones generales y las asociadas a la ARM que se ha demostrado en los distintos estudios, pero tales beneficios son de difícil interpretación, debido a las distintas cepas probióticas estudiadas, la limitada cantidad de estudios disponibles con cada cepa, la dosis óptima, la duración del tratamiento, las vías de administración (oral, orofaringe, estómago o yeyuno), las formas de presentación (cápsulas, fórmulas enterales, leche fermentada), el uso de simbióticos, la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes críticos estudiadas y el tamaño de las muestras. En lo que respecta a la vía de administración, en tres estudios, fue por estómago,^{6,11,12} uno combinó SNG y la aplicación tópica en orofaringe;⁷ otro empleó SNY,¹⁶ otro menciona nutrición enteral y no indica si era por estómago o yeyuno¹⁵ y, en dos, no se informa la vía de administración.^{13,18} Las dos revisiones^{8,10} incluyeron estudios que administraron las cepas probióticas por SNG, gastrostomía, SNY, por vía oral y orofaringe. Los metanálisis incluyeron estudios controlados aleatorizados con administración gástrica y orofaríngea,⁹ SNG o gastrostomía,¹⁴ SNY,¹⁷ SNG o SNY¹⁹ y oral, orofaringe, SNG, SNY.⁴

Además, pese al efecto de los probióticos en la disminución de las complicaciones infecciosas, esto no influyó en la mortalidad en la UCI ni hospitalaria. Se observa una tendencia hacia una reducción de la estancia en la UCI, pero sin influir en la estancia hospitalaria y la diarrea.

El uso de probióticos en el paciente crítico es seguro, pero la posible aparición de episodios adversos en poblaciones inmunológicamente vulnerables a las que se administran microorganismos vivos no debe nunca pasarse por alto.²⁰

Las investigaciones con probióticos en enfermos críticos están actualmente sujetas a intenso escrutinio por la Food and Drug Administration tras el reporte de los resultados del estudio PROPATRIA, en el cual la administración pospilórica de múltiples cepas probióticas junto a una fórmula enriquecida con fibra se asoció a una mayor mortalidad e isquemia intes-

tinal, posiblemente la vía de administración de esta mezcla es la que incrementa el riesgo y probablemente deba evitarse.²¹ Cabe mencionar que la combinación de cepas probióticas no se había probado en humanos, la cual induce a altas concentraciones de interleucina 10 y bajas concentraciones de interleucina 2 en comparación con otros probióticos, por lo cual se considera que este efecto ha contribuido al desarrollo de la isquemia intestinal en los pacientes tratados.¹⁹ También se argumenta que los niveles elevados de ácido láctico producto de la fermentación bacteriana de los hidratos de carbono haya contribuido a los resultados obtenidos.²² La administración por yeyuno es considerada un factor de riesgo menor de sepsis, debido a que, al no pasar por el ácido gástrico, esto sería lo que aumenta el número de bacterias probióticas viables que alcanzan el intestino.²³

Aun cuando se aclaren las causas de la mortalidad desproporcionada en el grupo tratado, lo cierto es que las regulaciones sobre el uso de probióticos se harán más estrictas, en un área de investigación que se había hecho prometedora y aparentemente inocua.²¹ Además, deben tenerse en cuenta los casos de fungemia asociados al uso de *Saccharomyces boulardii*; por tanto, no debe administrarse a pacientes críticos por considerarse inseguro.²⁴

Las actuales guías de la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition de paciente crítico²⁵ afirman que no pueden realizar una recomendación sobre el uso rutinario de probióticos para la población general de los pacientes críticos, pero se pueden considerar en poblaciones seleccionadas, como los receptores de trasplante hepático, los sometidos a pancreatectomía o aquellos con traumatismos, en quienes los ensayos aleatorizados y controlados documentaron la seguridad y los beneficios para prevenir la neumonía asociada al respirador, la colitis pseudomembranosa y la diarrea asociada a antibióticos; esto coincide con las guías de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral, y de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva,²⁶ mientras que las guías canadienses²⁷ recomiendan que el uso de probióticos se debe considerar en los pacientes críticos.

Conclusiones

La administración de probióticos al paciente crítico se asocia con una reducción de las infecciones y de la incidencia de NAVM; hasta la fecha, los resultados son prometedores, pero no se dispone de evidencia suficiente para realizar una recomendación sólida sobre una cepa específica destinada a toda la población general de pacientes críticos.

En relación con la prevención y el tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos, aún no puede identificarse una cepa probiótica que demuestre claros

beneficios, por lo que no deberían recomendarse de forma rutinaria. En cambio, en cuanto a la diarrea por *Clostridium difficile*, se han demostrado los beneficios de *L. rhamnosus*.

Actualmente, en nuestro país, se encuentran disponibles las cepas probióticas de *L. acidophilus*, *B. brevis*, *L. casei*, *L. plantarum*, *S. faecalis* y *B. subtilis*, combinadas entre sí y en dosis variables. También se dispone de *Bacillus clausii*, en forma aislada y con *S. boulardii*, sin embargo, el uso de este último en el paciente crítico está contraindicado.

Se necesitan más estudios que aborden las dosis diarias, las cepas probióticas, la duración del tratamiento, la vía de administración y las poblaciones de pacientes críticos. Los metanálisis y las revisiones deberían basarse en cepas específicas y tipos de pacientes críticos, no solo en el uso de probióticos, a fin de poder confirmar o no el beneficio en los resultados clínicos.

Bibliografía

- Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. World Health Organization http://who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf. 2001. (Consulta: 23 de septiembre, 2016).
- Morrow LE, Gogineni V, Malesker MA. Probiotics in the intensive care unit. *Nutr Clin Pract* 2012; 27(2): 235-241.
- Latorre M, Krishnareddy S, Freedberg DE. Microbiome as mediator: do systemic infections start in the gut? *World J Gastroenterol* 2015; 21(37): 10487-10492.
- Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016; 19: 262.
- McDonald D, Ackermann G, Khailova L, et al. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere* 2016; 1(4).pii: e00199-16.
- Ferrie S, Daley M. Lactobacillus GG as treatment for diarrhea during enteral feeding in critical illness: randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35(1): 43-49.
- Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: A blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(8): 1058-1064.
- Petrof EO, Dhaliwal R, Manzanares W, Johnstone J, Cook D, Heyland DK. Probiotics in the critically ill: a systematic review of the randomized trial evidence. *Crit Care Med* 2012; 40(12): 3290-3302.
- Barraud D, Bollaert PE, Gibot S. Impact of the administration of probiotics on mortality in critically ill adult patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2013; 143(3): 646-655.
- Bo L, Li J, Tao T, et al. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10:CD009066.
- Zeng J, Wang CT, Zhang FS, et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med* 2016; 42(6): 1018-1028.
- Tan M, Zhu JC, Du J, Zhang LM, Yin HH. Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine and clinical outcomes in severe traumatic brain-injured patients: a prospective randomized pilot study. *Crit Care* 2011; 15(6): R290.
- Kenna J, Mahmoud L, Zullo AR, et al. Effect of probiotics on the incidence of healthcare-associated infections in mechanically ventilated neurocritical care patients. *Nutr Clin Pract* 2016; 31(1): 116-120.
- Gu WJ, Deng T, Gong YZ, Jing R, Liu JC. The effects of probiotics in early enteral nutrition on the outcomes of trauma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37(3): 310-317.
- Zhang Y, Chen J, Wu J, Chalson H, Merigan L, Mitchell A. Probiotic use in preventing postoperative infection in liver transplant patients. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2013; 2(3): 142-147.
- Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9613): 651-659.
- Zhang MM, Cheng JQ, Lu YR, Yi ZH, Yang P, Wu XT. Use of pre-, pro and synbiotics in patients with acute pancreatitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16(31): 3970-3978.
- Wang G, Wen J, Xu L, et al. Effect of enteral nutrition and ecoinmunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2013; 183(2): 592-597.
- Gou S, Yang Z, Liu T, Wu H, Wang C. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014; 18(2): R57.
- Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115(1): 178-181.
- Morrow LE, Gogineni V, Malesker MA. Synbiotics and probiotics in the critically ill after the PROPATRIA trial. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15(2): 147-150.
- Bongaerts GP, Severijnen RS. A reassessment of the PROPATRIA study and its implications for probiotic therapy. *Nat Biotechnol* 2016; 34(1): 55-63.
- Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6): 1256-1264.
- Lherm T, Monet C, Nougere B, et al. Seven cases of fungemia with *saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28(6): 797-801.
- McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40(2): 159-211.
- Soprote nutricional en el paciente adulto críticamente enfermo. Un consenso de práctica clínica. Grupo de Trabajo de Abordaje Nutricional en el Paciente Crítico. Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral Comité de Soporte Nutricional y Metabolismo. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. *Rev Cubana Aliment Nutr* 2016; 26(1 Supl1): S1-S82.
- Canadian Clinical Practice Guidelines 2015. Disponible en: www.criticalcarenutrition.com (Consulta: septiembre 2016).

FE DE ERRATAS

En el artículo “Diagnóstico de neumotórax hipertensivo por ecografía. A propósito de un caso clínico”, publicado en el volumen 34, número 1, página 40, se omitieron involuntariamente las siguientes citas:

- Blanco P. A traditional paradigm vs. an ultrasound-supported paradigm in emergency and critical care medicine: a crisis of the mind is needed. J Emerg Med. 2015;49(2):e63-4.

- Blanco P. Ecografía en el enfermo crítico, Buenos Aires: Elsevier; 2016. Disponible en: <https://tienda.elsevier.es/ecografia-en-el-enfermo-critico-acceso-web-9788490229842.html>.

Estas referencias bibliográficas corresponden al siguiente texto: “Desde la introducción de la ecografía “al lado de la cama” (*bedside*) en la práctica de la emergencia y de los cuidados críticos, las aproximaciones diagnóstica y terapéutica parecen haber cambiado. En otras palabras, el paradigma tradicional ha mutado a un paradigma sustentado en la ecografía, en el enfermo crítico”.

FE DE ERRATAS

En el artículo “Análisis retrospectivo de la ventilación mecánica no invasiva frente a la ventilación mecánica invasiva en pacientes con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en una Unidad de Cuidados Intensivos”, publicado en el volumen 34, número 1, página 6, **donde dice** “Los pacientes con ventilación invasiva tuvieron una evolución clínica muy semejante a la de aquellos sometidos a ventilación invasiva, sin que ello haya supuesto una mayor mortalidad”, **debe decir** “Los pacientes con ventilación invasiva tuvieron una evolución clínica muy semejante a la de aquellos sometidos a ventilación no invasiva, sin que ello haya supuesto una mayor mortalidad”.