

Sepsis. Fisiopatología y avances en el tratamiento

Sepsis. Pathophysiology and advances in treatment

JAVIER ADUEN • JACKSONVILLE, ESTADOS UNIDOS

Objetivos

1. Definición de sepsis y choque séptico.
2. Fisiopatología de la sepsis con énfasis en la función del endotelio.
3. Avances en el tratamiento de la sepsis.

Definición de sepsis y choque séptico

La sepsis describe un síndrome clínico complejo resultante de la respuesta nociva del huésped a la infección. En 1992 con el objeto de homogenizar este grupo de pacientes, se establecieron los criterios para reconocer la presencia del SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) y se definieron en forma clara los conceptos de sepsis, sepsis severa, choque séptico y síndrome de sepsis. En ese entonces se estableció que la presencia de por lo menos dos criterios define la presencia clínica del SIRS. Cuando la presencia del SIRS es inducida por una infección se define la condición como sepsis y cuando es inducida por un ataque diferente a una infección (por ej: pancreatitis o trauma) se define como síndrome de sepsis. Se estableció también que la severidad de la sepsis está determinada por la presencia o no de disfunción orgánica y que la presencia de hipotensión refractaria a la administración de líquidos define la presencia de choque séptico. Finalmente, la presencia de más de una disfunción orgánica que requiera soporte terapéutico define la presencia de falla multi-sistémica.

En la última década aprendimos que la definición de SIRS era muy inespecífica, lo cual motivó a un nuevo consenso que se llevó a cabo en Washington D.C. en el 2001 en el cual se hicieron tres recomendaciones:

1. Continuar con las definiciones previamente establecidas de sepsis, sepsis severa, choque séptico y síndrome de sepsis.
2. Redefinir el diagnóstico de choque SIRS. Con este propósito se establecieron una serie de diferentes variables agrupadas en categorías. Teniendo en cuenta la presencia o no de estas variables, el médico, en la cabecera del paciente, evalúa si estas manifestaciones clínicas son inducidas por la presencia de una infección y determina

si el paciente luce séptico.

3. Se creó un modelo denominado PIRO que se está evaluando prospectivamente.

P predisposición
I infección
R respuesta del huésped
O outcome (pronóstico)

A manera de resumen, la idea es tener en cuenta que la sepsis es diferente de acuerdo con las circunstancias.

Fisiopatología de la sepsis con énfasis en la función del endotelio

Las respuestas inmune y neurohumoral son mecanismos adaptativos pero si no son modulados puede aparecer disfunción orgánica.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el término sepsis se refiere a un espectro de condiciones en las cuales la presencia de infección que no pudo ser controlada a nivel local, activa una respuesta inmune y neurohormonal en el huésped caracterizada por activación de una respuesta inflamatoria sistémica y activación de la coagulación lo cual es balanceado simultáneamente por una actividad anti-inflamatoria. Si esta respuesta inmune y neurohormonal no es modulada y se prolonga sobre el tiempo se traduce en lesión tisular y disfunción orgánica múltiple.

Es importante tener presente, sin embargo, que la activación de esta respuesta inmune y neurohormonal está inicialmente orientada a controlar la infección a través de la inflamación y coagulación y a inducir un estado hipermetabólico e hiperdinámico con el fin de incrementar el aporte de oxígeno y de sustratos energéticos a los órganos vitales. La activación de la coagulación ayuda a controlar la infección ya que aísla el microorganismo infectante. Esta respuesta es por lo tanto un mecanismo adaptativo tendiente a controlar el ataque inicial y a incrementar la disponibilidad de energía en una situación de estrés, es decir, en una situación en la cual las demandas de energía están incrementadas.

Dr. Javier Aduen: Internal Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine. Assistant Professor of Medicine. Mayo Clinic College of Medicine. Jacksonville, EE.UU.

La asociación entre infección, respuesta sistémica y mal pronóstico ha sido reconocida desde hace mucho tiempo. Hipócrates (400 AC) documentó la asociación entre fiebre interna prolongada, signos de hipoperfusión tisular y mortalidad, Osler (1904) DC) la importancia de la respuesta sistémica del huésped a la infección. En la actualidad queda mucho por aprender pero se han hecho avances significativos con relación a la fisiopatología de la sepsis.

Susceptibilidad genética

En primer lugar empezamos a entender por qué algunos pacientes desarrollan sepsis y otros no. En este sentido, existe una creciente evidencia la cual muestra que de acuerdo a la susceptibilidad genética, cada individuo responde a un ataque en forma diferente, lo cual significa que hay individuos que son más susceptibles a montar una respuesta incontrolada al estrés y por lo tanto son más susceptibles de desarrollar disfunción orgánica y choque. Particularmente se ha encontrado que los individuos que tienen presente el alelo TNF 2 son significativamente más susceptibles a desarrollar choque séptico y a morir de choque séptico. El reconocimiento de esta susceptibilidad genética tiene implicaciones terapéuticas ya que permitiría reconocer a los individuos que estarían predispuestos para desarrollar una respuesta inmune y neurohormonal incontrolada y consecuentemente disfunción orgánica. Igualmente permitiría reconocer subgrupos de pacientes susceptibles para manipulaciones terapéuticas específicas.

Activación de la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria

La sepsis comienza cuando los microorganismos o sus componentes son reconocidos por células inmunológicamente activas, principalmente macrófagos y células endoteliales. Estas células tienen una variedad de receptores que eficientemente reconocen los productos microbacterianos. Entre éstos se han reconocido los denominados receptores *Toll-like* (TLR-4 y TLR-2), el CD-14, y el MD-2. Estos receptores en general están compuestos por dos subunidades: una subunidad capta la bacteria y la otra transmite la información para que la célula produzca citocinas y otros mediadores. Aunque la función de las subunidades está coordinada éstas son completamente independientes. El MD-2 actúa como un ayudador de los TLR incrementando drásticamente la actividad de éstos. Por su parte, el grupo de los *Toll-like receptors* (TLR) descritos por Medzhitov, desempeña un papel crítico en la activación de la respuesta inflamatoria. La secuencia de este proceso de activación es la siguiente: en el caso, por ejemplo, de las bacterias gram negativas, la liposacaridasa (LPS) liberada por la membrana bacteriana se une a dos proteínas séricas las cuales tienen funciones similares: la LPS *binding protein* (LBP) y el factor soluble CD14. El complejo LPS-LBP o complejo LPS-CD14s se unen entonces el receptor del macrófago CD14 el cual le presenta la LPS al también receptor de membrana CD14.

Cuando la LPS es captada por estas proteínas es entonces reclutada por TLR-4 (*signal-transducing receptor*) quien después de algunos pasos adicionales finalmente activa la transcripción del factor natural $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). Este último es el encargado de inducir la producción en el núcleo celular de las diversas citocinas y mediadores.

El resultado final es la producción de una miríada de mediadores inflamatorios y antiinflamatorios con los cuales ustedes están bien familiarizados. La no modulación de estos mediadores endógenos es lo que conlleva a la falla multiorgánica que caracteriza la sepsis. Quiero enfatizar algunos puntos con relación a estos mediadores. En primer lugar, hasta ahora se reconoce que hay una respuesta inflamatoria la cual es balanceada por una respuesta antiinflamatoria. Se reconoce a su vez que la respuesta inflamatoria tiene dos fases: una temprana en la cual el factor de necrosis tumoral (TNF), la IL-6 y la IL-1 β son los principales mediadores. Estos mediadores alcanzan su pico de producción en término de horas. Y una fase tardía la cual es fundamentalmente mediada por la citokina llamada proteína de alta movilidad (HMGB1). Con relación a la respuesta antiinflamatoria, todos sabemos de la producción de varias citocinas como lo son la IL-10 y el TGF- β , sin embargo, evidencia reciente revela que el SNC, particularmente el nervio vago, es un regulador importante de la respuesta inflamatoria a través de la producción y acción de la acetilcolina sobre receptores nicotínicos presentes en los macrófagos. Esta información expande las posibilidades de intervención terapéutica, por ejemplo, a través de la manipulación de estímulos sobre el nervio vago.

En términos generales se acepta que inicialmente predomina la respuesta inflamatoria caracterizada por activación del sistema inmune, pero si la sepsis persiste sobre el tiempo, lo que predomina es la respuesta antiinflamatoria la cual está caracterizada por inmunosupresión. El reconocimiento de estas diferentes fases a través de la medición de los diferentes mediadores tiene implicaciones terapéuticas potenciales, ya que si se establece que el paciente está en la fase predominantemente inflamatoria, la utilización de antiinflamatorios podría ser útil. Si el paciente está en la fase predominantemente antiinflamatoria, es lo contrario, los pacientes podrían beneficiarse con la utilización de agentes que activan el sistema inmune.

Importancia del endotelio en la fisiopatología de la sepsis

La función del endotelio en la fisiopatología de la sepsis es de gran importancia. La célula endotelial no solamente está implicada en la activación de la respuesta inflamatoria sino que los múltiples mediadores producidos en dicha respuesta inflamatoria afectan la función del endotelio.

En condiciones normales, la célula endotelial tiene cuatro funciones básicas: 1) control de la coagulación manteniendo un balance entre la coagulación y la fibrinólisis, 2) regulación del tono vascular, 3) control de la permeabi-

lidad vascular, y 4) regulación de la adhesión y migración de los leucocitos y macrófagos y de la actividad inflamatoria. Durante la sepsis esta función reguladora del endotelio se afecta significativamente ya que el endotelio adopta una función procoagulante; induce una vasodilatación patológica a nivel de grandes vasos y vasoconstricción a nivel microcirculatorio; se altera la permeabilidad vascular; y finalmente la activación del endotelio promueve y amplifica más la inflamación.

Endotelio procoagulante

1. Activación de la coagulación
2. Inhibición de los anticoagulantes naturales
3. Inhibición de la fibrinólisis

La célula endotelial tiene un papel fundamental en la coagulopatía que caracteriza la sepsis ya que activa la coagulación a través de la generación de trombina inducida por la activación del factor tisular, favorece la inhibición de los anticoagulantes naturales, e inhibe la fibrinólisis.

Normalmente el endotelio mantiene la fluidez del flujo sanguíneo al prevenir el contacto entre los elementos sanguíneos y las proteínas procoagulantes subendoteliales. Si por cualquier motivo se activa la cascada de la coagulación, se activa simultáneamente un sistema de anticoagulantes naturales y el sistema fibrinolítico para evitar la coagulación excesiva. En este sentido sabemos que la cascada de la coagulación ha sido modificada. El factor XII desaparece como factor de contacto. Su activación es, sin embargo, importante en la regulación del tono vascular ya que activa el sistema de las kalikreinas, en particular la formación de la bradikinina. El factor tisular endotelial es reconocido hoy como el factor iniciador de la coagulación. Al activarse este factor tisular, forma un complejo con el factor VII. La activación del complejo factor tisular-factor VII, en forma interrelacionada con la activación de los tradicionales factores de las vías intrínsecas y extrínsecas, conlleva a la activación del Factor X y consecuentemente a la formación de trombina y coágulo de fibrina.

Por su parte, la trombina tiene múltiples funciones a través de la activación del receptor de trombina propiamente dicho y del receptor llamado trombomodulina. Esta proteína no sólo promueve la coagulación sino también tiene actividad proinflamatoria. Promueve directamente la coagulación induciendo la formación del coágulo de fibrina al convertir el fibrinógeno en fibrina. Adicionalmente, al unirse con el receptor de trombina, amplifica la coagulación ya que el complejo trombina-receptor de trombina tiene función procoagulante induciendo la expresión del factor tisular y la activación plaquetaria; al mismo tiempo, la trombina tiene actividad antifibrinolítica al activar el factor inhibidor de la fibrinólisis (TAFI). La trombina tiene también actividad proinflamatoria, ya que estimula factores como las adhesinas promoviendo así la migración de leucocitos y macrófagos y activa el NF- κ B induciendo así la producción de múltiples mediadores inflamatorios.

En condiciones normales, estas acciones procoagulante, antifibrinolítica y proinflamatoria inducidas por la activación del complejo trombina-receptor de trombina están balanceadas por la acción de los anticoagulantes naturales tales como la proteína C, el sistema de antitrombinas, y el inhibidor del factor tisular, así como también por la activación simultánea del sistema fibrinolítico. La trombina al unirse al receptor trombomodulina activa la proteína C, la cual es un anticoagulante y fibrinolítico natural ya que inactiva los factores V y VIII y el PAI-1. La proteína C tiene también actividad anti-inflamatoria indirectamente al inhibir la formación de trombina y directamente a través de la inhibición de la actividad y adhesión de los neutrófilos y de la inhibición del NF- κ B. Finalmente, hay evidencia que sugiere que la activación de la proteína C favorece la supervivencia celular a través de la modulación de genes reguladores de la apoptosis. Los otros anticoagulantes naturales, la AT III y el factor inhibidor del factor tisular, también se activan en condiciones normales cuando se activa la coagulación. Finalmente, sabemos que cuando se activa la coagulación se activa también la fibrinólisis a través de la inducción del activador del plasminógeno tisular (t-PA) que convierte el plasminógeno en plasmina la cual por supuesto media la fibrinólisis del coágulo. En resumen, en condiciones normales existe una homeostasis entre la coagulación y la fibrinólisis.

Durante la sepsis, debido a un daño directo del endotelio por parte de los microorganismos o sus componentes se exponen las estructuras subendoteliales al contacto con la sangre y por lo tanto se activa la cascada de la coagulación con formación de trombina. Igualmente y en forma significativa, los mediadores de la inflamación inducen directamente la activación y expresión del factor tisular endotelial lo cual por supuesto implica activación de la coagulación. En estas condiciones, la acción de la trombina que predomina es la acción sobre el receptor de trombina porque la producción del receptor trombomodulina está disminuida, inducido esto también por la acción de los mediadores inflamatorios. Por lo tanto, lo que predomina es la acción procoagulante. Al mismo tiempo que hay activación de la coagulación durante la sepsis, los anticoagulantes naturales no funcionan debido a disminución en la síntesis como parte de la respuesta aguda al estrés, incremento en el consumo inducido por la activación prolongada de la coagulación, aumento en la inactivación por la acción de mediadores inflamatorios específicos como las elastasas, y falta de activación debido a la disminución en los receptores de trombomodulina.

Por último, durante la sepsis el proceso de fibrinólisis es inicialmente activado a través de la producción del activador del plasminógeno tisular por parte del endotelio. Sin embargo, dicha activación es seguida por supresión de la fibrinólisis debido a una superproducción sostenida del factor inhibidor del plasminógeno (PAI-1).

El resultado final, es aumento en la coagulación y disminución de la fibrinólisis favoreciéndose así la formación de *microtrombosis*.

Anormalidades del tono vascular: vasodilatación patológica y vasoconstricción a nivel de la microcirculación

Con relación al control del tono vascular, en condiciones normales existe un balance entre las sustancias vasodilatadoras y las vasoconstrictoras. Entre las vasodilatadoras están, la PGI 2, el óxido nítrico (NO), las bradikininas, y el factor hiperpolarizante dependiente del endotelio el cual activa los canales K_{ATP} . Entre las vasoconstrictoras están las endotelinas que son las sustancias más potentes conocidas en la actualidad y la angiotensina II. Durante la fase temprana de la sepsis hay una disminución de la forma endotelial constitutiva del óxido nítrico (nitrosopenia) y una alteración en los receptores endoteliales del óxido nítrico que hace que la relajación endotelial esté perturbada lo que se conoce como el endotelio aturdido. Esta situación es seguida por un incremento en la forma inducible del óxido nítrico a nivel de la circulación general lo cual está asociado con la *vasodilatación patológica* y la tendencia a la hipotensión observada durante la sepsis. A nivel microcirculatorio sin embargo, lo que predomina es la *vasoconstricción* como ha sido recientemente visualizado con la utilización de la polarización espectral ortogonal. El resultado final de los cambios en el tono vasomotor, es decir, vasodilatación patológica a nivel de la circulación general y por lo tanto tendencia a la hipotensión sistémica y vasoconstricción a nivel microcirculatorio, contribuyen a la hypoperfusión tisular. Ahora bien, el endotelio es sensible a la disminución del flujo sanguíneo tisular a través de mecanorreceptores que inducen la inactivación de los canales K_{ATP} y consecuentemente despolarización de la membrana celular lo que se traduce en acumulación de calcio intracelular, activación del NF-kb y más producción de óxido nítrico. Lo anterior implica más inflamación y mas vasodilatación sistémica. Adicionalmente, el óxido nítrico está implicado en la *disfunción mitocondrial* asociada con la sepsis. El óxido nítrico, entre otras muchas cosas, puede reaccionar con radicales superóxido y formar el compuesto peroxinitrico el cual es altamente reactivo y citotóxico capaz de producir lesión endotelial, disfunción mitocondrial, clivaje del DNA y necrosis celular. A su vez, la lesión del DNA activa la enzima poli ADP-Ribosa sintetasa (PARP) la cual produce depleción del NAD oxidado y en consecuencia disfunción mitocondrial con bloqueo de las vías metabólicas productoras de energía y muerte celular. Más recientemente se ha mostrado evidencia sugiriendo que la PARP es también capaz de regular la transcripción de genes proinflamatorios y de esta manera influenciar la respuesta inflamatoria al estrés. Luego entonces, el peroxidonitrico no solamente produce lesión celular directa sino también que activa la PARP la cual induce disfunción mitocondrial y consecuentemente depleción de ATP, muerte celular y tiene actividad proinflamatoria. Finalmente, existe evidencia mostrando que durante la sepsis hay un incremento en la apoptosis celular mediada entre otras cosas por los niveles incrementados del óxido nítrico. Lo anterior signifi-

ca que durante la sepsis hay muerte celular debido a necrosis celular y muerte celular inducida por apoptosis. Al parecer la necrosis celular activa aún más la respuesta inflamatoria mientras que la apoptosis induce una respuesta antiinflamatoria. El significado de esta diferencia puede tener implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas que están aún en investigación. De cualquier manera, muerte celular por cualquier mecanismo implica disfunción orgánica.

Alteración de la permeabilidad vascular

Con relación a la permeabilidad vascular, los microorganismos o sus productos y los mediadores inflamatorios producen una lesión endotelial directa lo que se traduce por supuesto en alteración de la permeabilidad vascular. Adicionalmente, el déficit de ATP por sí mismo produce alteración de la permeabilidad vascular debido a disfunción de las bombas iónicas de Na/K y Ca y a disminución de la unión intercélular a nivel endotelial. La razón es simple, estos son procesos dependientes de la presencia directa de ATP. Más aún, la disminución del flujo por sí misma conlleva a una rápida despolarización de la célula endotelial mediada como habíamos dicho a través de la inactivación de los canales K_{ATP} y por lo tanto más edema intracelular y más inflamación. El *aumento de la permeabilidad vascular* tiene como implicación la salida del volumen intravascular hacia el intersticio y por lo tanto una disminución del volumen intravascular efectivo lo cual se traduce en disminución de la perfusión tisular y más disoxia.

Amplificación de la inflamación

Ya hemos mencionado que el endotelio tiene un papel primordial en la producción de mediadores inflamatorios y que la activación de la coagulación está estrechamente interrelacionada con el proceso inflamatorio. Con relación a la activación de los leucocitos y macrófagos el endotelio también es factor primordial. Este proceso se lleva a cabo gracias a la activación por parte del endotelio de las adhesinas de las cuales hay tres familias: selectinas, integrinas y la familia de las inmunoglobulinas supergenes. Durante la sepsis se incrementa la expresión de estas adhesinas por parte del endotelio y comienza el proceso de rodamiento de los leucocitos mediado por las selectinas; subsecuentemente, se produce una interacción entre las integrinas sobre los leucocitos y las ICAM sobre las células endoteliales produciéndose así una firme adhesión de los leucocitos sobre el endotelio. Posteriormente la PECA median la migración de los leucocitos a través de la pared endotelial después de lo cual los factores quimiotácticos, entre los cuales los más importantes son el PAF y la IL-8, atraen los leucocitos hasta el sitio del ataque primario.

En conclusión, la disfunción del endotelio durante la sepsis:

1. Promueve la coagulación y disminuye la fibrinólisis favoreciéndose por lo tanto la formación de *microtrombosis*.

2. Induce una *vasodilatación sistémica* refractaria y una *vasoconstricción capilar* excesiva disminuyéndose así la perfusión tisular.
3. Se asocia con una *alteración de la permeabilidad vascular* lo que resulta en disminución del volumen intravascular y por lo tanto más hipoperfusión tisular
4. Activa y *amplifica el proceso inflamatorio* lo cual se asocia con *disfunción mitocondrial* y muerte celular.

Estado hipermetabólico e hiperdinámico

En la introducción afirmaba que la activación de la respuesta inflamatoria es inicialmente un mecanismo adaptativo, un mecanismo dirigido a controlar la infección y a inducir un estado hiperdinámico e hipermetabólico con el fin de incrementar el aporte de oxígeno y sustratos energéticos. El estado hiperdinámico se caracteriza por aumento de la frecuencia cardíaca y disminución de la resistencia arterial sistémica y consecuentemente aumento del gasto cardíaco con el fin de aumentar el aporte de oxígeno. Sin embargo, si este estado hiperdinámico persiste sobre el tiempo, el aumento en la demanda de oxígeno y energía que implica su funcionamiento, asociado con un déficit de aporte a nivel capilar determinado esto último por la presencia de microtrombosis, alteración del flujo microcirculatorio, y disfunción mitocondrial, se perpetuaría el déficit existente creando así un círculo vicioso que termina en mayor disfunción orgánica.

Con relación a la presencia del estado hipermetabólico la situación no es diferente. Como ustedes saben este estado se caracteriza por un aumento en la actividad de la glicólisis, lipólisis, y proteólisis con fines gluconeogénicos y energéticos. La razón de la estimulación de estas vías metabólicas es porque bajo condiciones de estrés al organismo le interesa producir glucosa porque este sustrato es la vía final común en el proceso metabólico energético, es utilizable en condiciones anaeróbicas y es el sustrato preferido por el cerebro. El mayor problema de la persistencia del estado hipermetabólico es la estimulación sostenida de la proteólisis porque ésta se hace a expensas de los músculos y nosotros tenemos músculos que son órganos vitales como el corazón y los músculos respiratorios; por lo tanto la proteólisis persistente podría causar mayor disfunción cardíaca y respiratoria. Visto de esta manera, la presencia del estado hiperdinámico e hipermetabólico es un mecanismo de defensa con el fin de aumentar el aporte de oxígeno y de los sustratos energéticos pero su persistencia sobre el tiempo podría acentuar la disfunción orgánica.

Avances en el tratamiento de la sepsis

El tratamiento efectivo del paciente con sepsis requiere:

1. Control del foco infeccioso
2. Terapia de soporte de los diferentes órganos
3. Prevención de complicaciones
4. Modulación de la respuesta al estrés
5. En el futuro, evaluación y manipulación genética.

Control de la infección

La sepsis es una condición severa asociada con una alta morbilidad y mortalidad. La administración de terapia antibiótica apropiada y el control del foco infeccioso mejoran el pronóstico de la sepsis y presumiblemente aumentan su resolución. Por lo tanto, una vez se sospecha la presencia de sepsis se debe iniciar, tan pronto como sea posible, un régimen de antibióticos de amplio espectro teniendo en cuenta para su selección el conocido o probable foco de infección, los factores de riesgo del paciente, y el comportamiento de la microbiología a nivel local. La mayoría de los autores continúa recomendando el uso de terapia combinada. En nuestro medio, las penicilinas con espectro extendido e inhibidores de betalactamasa (piperacilina/tazobactam) o cefalosporinas de cuarta generación (cefepime) en combinación con fluoroquinolonas son frecuentemente utilizados basados en nuestros análisis microbiológicos y de sensibilidad. Una vez se identifica el, o los microorganismos responsables de la infección y se determina la sensibilidad a los diferentes antibióticos, se procede al de-escalamiento de los antibióticos para disminuir la probabilidad de resistencia. Está de más mencionar que cuando se identifica un foco infeccioso que es resecable o drenable, es de vital importancia proceder ya sea a través de cirugía o radiología intervencionista.

Terapia de soporte y prevención de complicaciones

Con relación al tratamiento de soporte, la mayor parte de nuestra práctica se basa en el principio de restaurar las funciones de los diferentes órganos hacia niveles fisiológicos mientras se resuelve la anormalidad primaria. La prevención es la mejor forma de tratamiento. No es el objeto de esta presentación dilucidar en estos aspectos.

Modulación de la respuesta al estrés

He sostenido en el transcurso de esta presentación que la respuesta al estrés incontrolada es responsable en gran parte de la disfunción orgánica asociada con la sepsis, situación que ha sido reconocida por mucho tiempo. Entonces, la modulación de dicha respuesta es importante en el tratamiento de esta condición. Muchos intentos se han hecho durante los últimos años a este respecto con resultados no concluyentes. Sin embargo, más recientemente esta situación se ha modificado con la publicación de estudios mostrando un impacto positivo en términos de supervivencia. Me voy a referir brevemente a tres áreas de particular interés: el uso de insulina, esteroides y anticoagulantes/antiinflamatorios naturales.

Uso de insulina y control estricto de la glicemia. Sabemos que la activación de la respuesta al estrés promueve la glicólisis y simultáneamente hay una disminución en el factor 1 de crecimiento de la insulina. Lo anterior implica no sólo una tendencia a la hiperglicemia y por lo tanto mayor predisposición a infecciones y otros efectos indeseables asociados, sino también resistencia a la insulina y

consecuentemente promoción de un estado catabólico incluyendo una activación sostenida de proteólisis muscular (autocanibalismo séptico) con todas sus implicaciones. Además, se sabe que la insulina previene la muerte celular por apoptosis inducida por múltiples mecanismos. En soporte de estos conceptos, estudios previos han mostrado que la presencia de hiperglicemia está asociada con una mayor mortalidad. Más recientemente, Van den Berghe et al (NEJM 2001;345:1359-67) compararon dos grupos de pacientes críticos; un grupo recibió terapia intensiva con insulina con el objetivo de mantener los niveles de glicemia entre 80 y 110 mg/dL y el otro recibió un manejo más convencional con el objetivo de mantener la glicemia entre 180 y 200 mg/dL. El estudio fue terminado antes de tiempo porque en el grupo sometido a la terapia intensiva con insulina la mortalidad asociada a disfunción multiorgánica fue significativamente menor. Hay que aclarar que la mayoría de los pacientes eran quirúrgicos y que el beneficio fue observado específicamente en los pacientes sépticos con una estancia en la UCI > 5 días, por lo tanto no se pueden automáticamente extrapolar estos resultados a todos los pacientes críticos. Sin embargo, la necesidad de controlar los niveles de glucosa y manipular la resistencia a la insulina que caracteriza al paciente séptico es un enfoque racional y cada día hay más evidencia soportándolo.

En nuestra unidad usamos con frecuencia la infusión continua de insulina con el objetivo de mantener los niveles de glicemia entre 110 y 150 mg/dL. Desde el punto de vista práctico usamos la fórmula: $(\text{glucosa} - 60) \times 0.03$ y modificamos el último factor de acuerdo con los controles de glicemia.

Nuevo uso de esteroides. Durante condiciones de estrés a través de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal usualmente se incrementa la producción de Cortisol como un mecanismo adaptativo para aumentar la disponibilidad de glucosa, mantener el volumen extracelular y regular la respuesta inmune. En este sentido se sabe que los esteroides son moduladores fisiológicos del sistema inmune básicamente en todos los niveles y que específicamente inhiben el factor natural $\kappa\beta$ y la síntesis de casi todas las citocinas hasta hoy conocidas. Sin embargo, varios estudios han demostrado que un subgrupo de pacientes sépticos tienen una deficiencia absoluta o relativa de Cortisol lo cual está asociado con una mayor mortalidad. Esta insuficiencia adrenal puede ser primaria, secundaria o debida a una resistencia al Cortisol circulante determinada por una alteración en la densidad y/o función de los receptores de membrana de los esteroides. Basados en estos conceptos se retomó la idea de evaluar la utilización de esteroides pero esta vez, no con dosis suprafisiológicas sino con dosis de estrés y por tiempo más prolongado. En un estudio multicéntrico llevado a cabo en Europa en el cual se analizaron 299 pacientes se encontró que el uso de dosis de estrés de corticosteroides disminuyó la mortalidad en el grupo de pacientes que no respondieron adecuadamente al

test de ACTH (insuficiencia adrenal relativa). Más recientemente Marik y Zaloga analizando un grupo de 59 pacientes sépticos con hipotensión encontraron que los pacientes con Cortisol basal <25 mg/dL respondieron hemodinámicamente con el uso de dosis de estrés de corticosteroides. Estos investigadores analizaron dos aspectos importantes con relación a este tópico: 1) reportaron un subgrupo de pacientes que respondieron a pesar de niveles de Cortisol >25 mg/dL resaltando el concepto de un estado de resistencia a los corticosteroides. 2) También reportaron la frecuencia de insuficiencia adrenal relativa de acuerdo con el estímulo y a los criterios usados para el diagnóstico. Estos investigadores, resaltaron el hecho que el estrés que implica el mismo compromiso severo del paciente crítico, debe ser estímulo suficiente para producir una respuesta adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales.

Uso de anticoagulantes/anti-inflamatorios naturales.

Es evidente que hay una interrelación entre la activación de la coagulación y la inflamación. También se ha demostrado que en los pacientes con sepsis hay una deficiencia de los anticoagulantes/antiinflamatorios naturales PC, AT III y TFPI. Por lo anterior resultaba obvio tratar de reemplazar estos agentes con fines terapéuticos en este grupo de pacientes. Sin embargo, los estudios usando AT III y TFPI no mostraron beneficio significativo mientras que el uso de la PC activada estuvo asociado con una reducción en el riesgo absoluto de mortalidad del 6.1% lo que se traduce en salvar una vida por cada 16 pacientes tratados. La disminución de la mortalidad fue todavía más significativa cuando se analizaron los pacientes más severamente enfermos (APACHE II >25). El principal riesgo es la posibilidad de sangrado pero el análisis riesgo-beneficio y costo-beneficio continúa favoreciendo la utilización de este agente.

Evaluación y manipulación genética

Cada día es más evidente que hay una susceptibilidad genética que predispone a los pacientes al desarrollo de sepsis. El reconocimiento de esta susceptibilidad genética tiene implicaciones terapéuticas ya que permitiría reconocer subgrupos de pacientes susceptibles para manipulaciones terapéuticas específicas. Este aspecto está todavía a nivel investigativo.

Estudios clínicos recientes que han tenido impacto en la supervivencia

A B C D E F G

A RDS (Síndrome de dificultad respiratoria del adulto- SDRA)

La estrategia de un volumen corriente bajo y ventilación mecánica con PEEP es la usual en el cuidado del SDRA. La evidencia procede del artículo publicado por la red de SDRA. Ellos demostraron una reducción significativa

de la mortalidad (de 40% a 31%) cuando el volumen corriente se graduó en 6 cc/kg, la presión basal se mantuvo por debajo de 30. Ellos utilizaron una frecuencia respiratoria mayor, alrededor de 20 y un PEEP de 10.

The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342:1301-1308.

Blood transfusions (transfusiones sanguíneas)

La utilización de productos sanguíneos en la unidad de cuidado intensivo está controvertida aún. La mejor evidencia sugiere evitar las transfusiones a menos de tener Hb < 7.0 en pacientes relativamente estables. Si hay isquemia activa, el límite sería <10.

Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group." N Engl J Med. 1999 Feb 11;340(6):409-17.

Corticosteroides

La hidrocortisona y la fludrocortisona mejoran la sobrevida en pacientes con choque séptico. Para implementar esto, primero realice una prueba de estimulación con ACTH utilizando 250 mcg de cosintropina e inmediatamente inicie hidrocortisona 50mg IV durante 6 horas y fludrocortisona 50 mcg VO qd. Si el Cortisol aumenta en <9 en la prueba de estimulación, el paciente será un no-respondedor y el tratamiento deberá continuarse durante 7 días. De lo contrario, suspenda los esteroides. El estudio de Annane demostró un descenso significativo de la mortalidad en 28 días y la reducción del tiempo de terapia vasopresora. En otras palabras, una vida adicional es salvada con terapia de esteroides de 7 días.

Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and hydrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002 Aug 21 ;288(7):862-71

D rotecogina alfa

Proteína activada C, drotecogina alfa (Xigris): 24 mcg/kg/h durante 96 horas. Hubo una reducción significativa

de la mortalidad, un RRR de muerte de 20% y ARR de muerte de 6,1%.

Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001 ; 344:699-709.

Early goal directed fluid therapy (terapia de líquidos dirigida temprana)

Líquidos, líquidos y más líquidos. Pacientes aleatorizados con choque séptico para terapia de líquidos estandar o dirigida utilizando SVO2 como punto final de resucitación. En este estudio hecho en sala de emergencias, se infundieron 500 ml en bolo de cristaloides cada 30 minutos para obtener una presión venosa central de 8 a 12, UO>0.5 cc/kg/h, MAP mayor a 65 mm HG y SVO2 > 70%. El volumen promedio de líquidos infundidos durante las primeras 6 horas fue de 5 litros. Esto redujo significativamente la mortalidad hospitalaria de 46% a 30%. Es interesante que no hubo diferencia en el período de 3 días, en la cantidad total de líquido infundido (p.ej. la terapia estandar terminó aplicando la misma cantidad de líquido despues, con peores resultados).

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345:1368-77.

Feeding & stress ulcer prophylaxis (alimentación y profilaxis de la úlcera de estrés)

La nutrición enteral temprana mejora el resultado en pacientes críticamente enfermos. La profilaxis de úlcera de estrés se requiere en los pacientes con ventilación mecánica sin alimentación enteral. Los bloqueadores H2 y los IBP se han demostrado efectivos en esta población. El punto es que la profilaxis debería iniciarse en todos los pacientes con ventilación mecánica que no estén alimentados. El trauma craneoencefálico y los pacientes quemados también se benefician de la profilaxis de la úlcera de estrés.

Cook D, Heyland D, Griffith L, Cook R, Marshall J, Pagliarello J. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. Crit Care Med. 1999 Dec;27(12):2812-7.

G lucose control (control de la glucosa).

Van den Berghe estudió aprox 1500 pacientes en la UCI quirúrgica. El mantener la glucemia entre 80 y 110 con

un goteo de insulina redujo significativamente la mortalidad de 8% a 4%, y en quienes estuvieron un tiempo superior a 5 días del 20% al 10%. Igualmente ellos redujeron lo siguiente: Mortalidad general hospitalaria en 34%, infecciones del torrente sanguíneo en 41%, transfusiones en 50%, falla renal aguda en 41%. Recientemente el manejo intensivo de glucosa fue utilizado en un grupo heterogéneo de 800 pacientes de las UCI médica y quirúrgica. El mantener la glucemia por debajo de 140 mg/dL se asoció con reducción de la mortalidad, disfunción orgánica y estancia en la unidad.

van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med.* 2003 Feb;31(2):359-66

Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:992-1000

En conclusión, cuando la infección no es controlada por los mecanismos de defensa del huésped a nivel local, los microorganismos y sus productos son reconocidos por los TLRs activándose consecuentemente el NF- κ B lo cual conlleva a la superproducción de múltiples mediadores en el paciente genéticamente predispuesto. De esta manera, se activa una respuesta inmune y neurohormonal como un mecanismo adaptativo para controlar la infección y aumentar el aporte de energía a los tejidos. Dentro de esta respuesta, la activación de la coagulación y la inflamación en la cual el endotelio realiza un papel primordial, son procesos esenciales para controlar la infección. Estos procesos normalmente están balanceados por un sistema anticoagulante y fibrinolítico y por una respuesta antiinflamatoria. La falta de modulación de estos procesos, se traduce en hipoperfusión tisular e hipoxia citopática y consecuentemente déficit de ATP y muerte celular, y por lo tanto, disfunción orgánica múltiple.

Con relación al tratamiento, recientemente el uso de insulina para mantener un control adecuado de los niveles de glicemia, dosis de estrés de esteroides y el uso de la PC activada, han mostrado por primera vez una disminución significativa en la mortalidad de los pacientes con sepsis.

Nuevas pruebas de diagnóstico no-invasivo en gastroenterología

New non-invasive diagnostic tools in gastroenterology

JOSÉ MARÍA PAJARES • MADRID, ESPAÑA

El médico que atiende a un paciente con dolencias digestivas, después de haberle escuchado y examinado formula una hipótesis diagnóstica y solicita unas pruebas diagnósticas para identificar la enfermedad. Las pruebas sirven para responder a las preguntas: ¿Existe alguna lesión estructural en los órganos digestivos? ¿Hay cambios en su función?

Varias pruebas sirven para identificar las lesiones estructurales: de **imagen** como radiología baritada, ecosonografía (ECO), tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN), arteriografía, gammagrafía isotópica, endoscopia, biopsias, citologías, entre otras. La mayoría de estas pruebas exigen la aplicación instrumental sobre el cuerpo por lo que reciben la denominación de **invasivas**.

Otras pruebas no precisan aplicación instrumental por lo que reciben el calificativo de **no-invasivas**. La mayoría de

ellas ayuda a identificar alteraciones funcionales. Sin embargo, algunas, junto a la alteración funcional, señalan una posible lesión estructural en forma indirecta; otras facilitan datos sobre población bacteriana de la flora intestinal.

Si consideramos el tubo digestivo, el páncreas y el hígado como órganos del sistema digestivo expondré sintéticamente la pruebas no-invasivas aplicables a estos órganos. Muchas son utilizadas en la práctica clínica; mientras que otras pertenecen a una fase de investigación.

Las pruebas no-invasivas fundamentan su racionalidad y bases científicas en que aprovechan los procesos fisiológicos y metabólicos naturales del organismo. Hasta el momento, las pruebas utilizan dos aproximaciones operativas: la producción de H₂ por las bacterias intestinales y de CO₂,

Profesor José María Pajares García. Hospital Universitario de la Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.

por los procesos metabólicos que son recogidos y medidos en el aire espirado o aliento, por lo que reciben el nombre de **pruebas de aliento o de aire espirado**. Las pruebas que miden CO_2 , precisan la incorporación de carbono isotópico en sustratos que intervienen en la función y metabolismo de los órganos digestivos.

Pruebas con hidrógeno (H_2) espirado

Se fundamenta en el metabolismo de las bacterias de la flora intestinal que habitan el colon en condiciones normales, aunque, a veces, pueden trasladarse al intestino delgado o descender desde la boca y orofaringe. Alteraciones patológicas como aclorhidria, cirugía digestiva, estados de hipotonía e hipomotilidad intestinal, fístulas y divertículos, entre otras causas, favorecen la colonización del intestino delgado. En condiciones fisiológicas, los millones de bacterias de la flora bacteriana intestinal viven de los nutrientes de la luz intestinal que metabolizan y transforman en H_2 , CO_2 , CH_3 , (metano) y ácidos grasos volátiles en escasa cantidad. Solamente, los subproductos metabólicos H_2 , y CH_3 , interesan como elementos intermediarios en el metabolismo y absorción intestinal. El CO_2 , tiene menos importancia para valorar estas funciones porque es un subproducto metabólico final de todas las células humanas. El CH_3 , al carecer de la especificidad del H_2 , tiene menor importancia.

El H_2 , originado por las bacterias de la flora intestinal sigue la ruta de los gases absorbidos por el epitelio intestinal que se incorporan a la corriente sanguínea para llegar a los alvéolos pulmonares donde se mezclan con el aire alveolar. El aire de la tráquea y de los bronquios no participa de esta mezcla por lo que debe eliminarse de la muestra espiratoria y recoger, únicamente, el aire alveolar de mayor pureza.

Las **aplicaciones y clase de pruebas** aparecen resumidas en el Tabla 1.

El síndrome clínico suele consistir en diarrea crónica con molestias abdominales de dolores, flatulencia y otras molestias abdominales acompañadas, a veces, de cuadros carenciales de malabsorción. Su diagnóstico se facilita con la aplicación de las pruebas citadas que sirven para identi-

ficar las siguientes alteraciones: déficit de disacaridasas, especialmente de lactasa, malabsorción de fructosa (presente en frutas frescas y zumos), de sorbitol (azúcar de alcohol usado como edulcorante), de sucrosa (azúcar de mesa). La prueba de absorción de d-Xilosa, que se absorbe en yeyuno, indica la presencia de lesiones estructurales de la mucosa yeyunal, en particular de atrofia vellositaria de la enfermedad celiaca. La prueba del sobrecrecimiento bacteriano utiliza el sustrato de la glucosa absorbida en el intestino sin acción de las bacterias y el de la lactulosa que se hidroliza en el colon. El sobrecrecimiento bacteriano causa malabsorción, similar a las de las disacaridasas, además de vitamina B12 y de otros micronutrientes. La prueba de tiempo oro-cecal mide el tiempo que tarda el paso de los alimentos desde la boca al ciego. Esta prueba complementa a otras para diagnosticar el estreñimiento y otras condiciones clínicas con alteraciones del tránsito intestinal.

Estas pruebas pueden tener **falsos negativos** en aproximadamente un 10% de los pacientes con malabsorción de lactosa y de sobrecrecimiento bacterianos que no son productores de H_2 . Varias son sus causas: la toma de antibióticos en los días previos a la realización de la prueba porque reducen la población bacteriana de la flora intestinal; el uso de laxantes, de enemas de limpieza y el tránsito intestinal muy rápido; el Ph muy ácido de las heces (disminución de 7 a 5,5) puede disminuir la producción de H_2 , en un 25%.

Se ha demostrado que la mayoría de pacientes no-productores de H_2 , lo son de CH_3 , (metano). Efecto biológico que se ha aprovechado para combinar las pruebas de medición de H_2 , y de CH_3 con el fin de evitar los resultados falsos negativos. La utilización del sustrato lactulosa es otra alternativa para resolver este problema.

También puede haber **falsos positivos** en el caso de ingestión de una dieta rica en fibra el día anterior a la prueba; el hábito de fumar y la convivencia con fumadores activos porque el humo del tabaco contiene elevada cantidad de H_2 ; el sueño durante la prueba porque el acto de dormir incrementa la proporción de H_2 .

Pruebas diagnósticas no-invasivas con isótopos estables

Historia, fundamento, instrumentos de medida. En el siglo XVIII se intuyó la relación entre la composición del aire espirado y los procesos digestivos. En 1921, se demostró que la concentración de CO_2 , en el aire espirado o aliento difería antes y después de las comidas en sujetos sanos y con enfermedades digestivas.

La aplicación del isótopo radioactivo C14 en fisiología amplió el conocimiento de las variaciones de CO_2 , del aire espirado a nivel experimental. Después de numerosas pruebas e intentos, en 1970 con la colilglicina marcada con C14, se comprobó el aumento de ácidos biliares reconjugados en los pacientes con sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Otros sustratos fueron marcados con C14 para investigar funciones digestivas, hepáticas y metabólicas. El

Tabla 1. Aplicaciones y clases de pruebas con H_2 espirado.

Prueba	Aplicación	Indicación
Lactasa	Hipolactasia	Intolerancia a lácteos
D-Xilosa	Lesión mucosa yeyuno	Celiaquía
Sobrecrecimiento bacteriano		Lesiones postquirúrgicas hipomotilidad etc.
Tiempo oro-cecal	Tránsito intestinal	Estreñimiento
Fructosa	Malabsorción (M)	(M) de fructosa
Sucrosa	Malabsorción (M)	(M) de sucrosa
Sorbitol	Malabsorción (M)	(M) de sorbitol

C14 es un isótopo radioactivo; emite partículas beta y tiene un tiempo largo de vida media. Aunque las mínimas dosis utilizadas en las pruebas no son peligrosas, sin embargo limita su uso está contraindicado en los niños, en las mujeres embarazadas y en los pacientes a los que deba repetirse la prueba.

El descubrimiento del isótopo C13, no radioactivo y estable ha estimulado la investigación con ellos para la obtención de pruebas diagnósticas en pacientes con patología digestiva y metabólica. El isótopo estable C13 es uno de los componentes del aire respirado, aunque en escasa proporción. Posee capacidad de incorporarse a diversos sustratos con facilidad lo que le dota de propiedades idóneas para numerosas pruebas diagnósticas del estómago, intestino, páncreas e hígado. Puede ser medido en el aliento como $^{13}\text{CO}_4$, elemento resultante de la vía común final de casi todos los procesos metabólicos.

La base teórica de las pruebas de aliento con isótopos estables es la utilización de un sustrato marcado específicamente con ^{13}C . Estos sustratos deben contener enlaces "dianas" para grupos enzimáticos que liberen ^{13}CO , porque ^{13}C existe en el aire y su contenido en el aire espirado tras el mareaje debe superar la proporción de $^{13}\text{CO}_4$, espirado en el punto basal, comienzo de la prueba.

Varios instrumentos permiten medir el contenido de $^{13}\text{CO}_4$, en el aire espirado. Unos basan su capacidad medidora en la espectrometría de masas, que permite separar iones en función de sus diferentes masas, por el principio físico de desviar los iones en movimiento por campos eléctricos y magnéticos. Los modelos más usados de cuantificación de isótopos estables son la espectrometría de masas de relación isotópica (IRMS) y la ligada a cromatografía gaseosa (GSMS). La IRMS tiene mayor precisión y la GSMS necesita una muestra de menor tamaño. Otros instrumentos lo miden con rayos infrarrojos; aunque de costo más bajo, el número de muestras que puede medir de una vez es menor que los otros citados.

Aplicaciones. Con ^{13}C numerosas pruebas no-invasivas son utilizadas para el diagnóstico de enfermedades del estómago, intestino, páncreas e hígado. Algunas son utilizadas en la práctica clínica por su comprobada utilidad. Otras están en una fase de investigación. La Tabla 2 resume las pruebas y su posible aplicación.

Pruebas de estómago: 1. La Prueba de aliento con ^{13}C -úrea es la más utilizada. Desde su descubrimiento e introducción en 1987 ha tenido un desarrollo y aceptación mundial, en forma tal que, en la actualidad, es la prueba de "oro" para el diagnóstico de la infección de *Helicobacter pylori* en patología gastro-duodenal. Las indicaciones recomendadas por los consensos europeos de Maastricht I y II son: úlcera péptica gástrica y duodenal, simple y complicada (incluida la hemorragia, al cesar la misma), linfoma gástrico MALT de bajo grado, gastritis en poblaciones con elevada incidencia de carcinoma gástrico, carcinoma gástrico intramucoso (*early* o *in situ*) extirpado por endoscopia

Tabla 2. Pruebas con isótopo ^{13}C .

Órgano	Prueba	Aplicación
Estómago	^{13}C -Úrea ^{13}C -Ácido octanoico ^{13}C -Acetato	Infección de <i>H. pylori</i> Motilidad y vaciamiento gástrico
Intestino	^{13}C -Lactosa ^{13}C -Fructosa ^{13}C -Xilosa ^{13}C -Colil-1-glicín hidrolasa	Absorción " + integridad Sobrecrecimiento bacteriano
Páncreas	^{13}C -Octanoato colesterol Otros: ^{13}C -Mezcla triglicéridos ^{13}C -Trioleína	Función exocrina
Hígado	^{13}C -Galactosa ^{13}C -Metacetina ^{13}C -Aminopurina ^{13}C -Fenilalanina	Funcionalidad global del hígado.

o cirugía, familiares de primer grado de pacientes con este tumor. Otras indicaciones, como la dispepsia y el reflujo gastroesofágico, son discutibles.

La técnica es simple, bien tolerada y sin reacciones adversas. Se fundamenta en que la solución de ^{13}C -urea de la prueba ingerida por el paciente contacta y se difunde por la mucosa gástrica. Si contiene bacterias de *H. pylori*, éstas reaccionan con la ^{13}C -urea produciendo $^{13}\text{CO}_4$, que es eliminado por la espiración a aliento. La sensibilidad y especificidad se aproximan al 99%. Puede haber falsos positivos de manera excepcional por la presencia de *Helicobacter helmenii* y por microorganismos de la flora orofaríngea

Con actividad ureásica; también, por la realización de gastroscopia, inmediatamente antes de la prueba de aliento. Con mayor frecuencia pueden observarse falsos negativos cuando se toma antibióticos o inhibidores de bomba de protones los que deben suprimirse, al menos tres semanas antes de la prueba. Los pacientes con gastrectomía amplia pueden dar falso negativo en la prueba por el vaciamiento gástrico muy rápido de la solución de ^{13}C -urea y por la escasa superficie de mucosa gástrica a la que se pueda adherir la ^{13}C -urea.

2. Estudio de motilidad y vaciamiento gástrico. Varias pruebas valoran el vaciamiento gástrico como la fluoroscopia con bario, sondaje gástrico con comida de panecillo y té, ultrasonografía, resonancia magnética nuclear, gamagrafía con tecnecio 99(Tc99) y pruebas de impedancia eléctrica. Ninguna de esta prueba es ideal porque tienen ventajas e inconvenientes. La gamagrafía con Tc99 es la "prueba de oro" por su capacidad de medición de sólidos y de líquidos, simultáneamente. Sin embargo, tiene el inconveniente de que el Tc99 es un isótopo radioactivo.

Para obviarlo, en los últimos años se ha investigado con isótopos estables ^{13}C . Recientemente, se ha validado la prueba con ^{13}C -ácido octanoico incorporado a la yema de huevo. Su fundamento racional es igual al de las otras pruebas de aliento: la eliminación de $^{13}\text{CO}_4$, que tiene lugar

en el duodeno. Su carencia de radioactividad, su sencillez procesal, su buena tolerancia, su relativo bajo costo facilita su aplicación en el diagnóstico de alteraciones motoras gástricas de cualquier paciente y permite la repetición de la misma para valorar la efectividad de los fármacos procinéticos.

3. **Estudio de absorción intestinal.** Los resultados de las pruebas de lactosa, fructosa, D-xilosa y de otros azúcares marcados con ^{13}C son similares a las de H_2 , espirado. Al resultar de menor costo, muchos laboratorios utilizan aquellas pruebas.

Estudio de la función pancreática. La función exocrina pancreática ha sido valorada con diversas y múltiples pruebas basadas, unas en la estimulación directa como el test de la secretina y el de la secretina-pancreocimina; otras en el estímulo indirecto, como el test de pancreo-lauryl, el de la quimiotripsina fecal, entre otros. Los primeros precisan la recogida del jugo pancreático por sondaje duodenal. Las pruebas fecales son poco sensibles.

Con el isótopo estable ^{13}C se han marcado varios sustratos que son idóneos para valorar la función pancreática porque las enzimas pancreáticas actúan sobre ellos para su digestión y absorción. La **prueba de ^{13}C -mezcla de triglicéridos** mide la actividad de la lipasa pancreática intraluminal. El sustrato es una mezcla sintética de 1,13-diestrol,2-octanoil glicerol, que es hidrolizada en el intestino delgado por la acción de la lipasa pancreática e intestinal. La acción hidrolítica libera ácido octanoico, que al ser de cadena corta se absorbe sin formar micelas y es conducido por la sangre portal hasta el hígado, donde se oxida y libera $^{13}\text{CO}_2$. Este es transportado a los pulmones para su expulsión con la espiración.

La cantidad de $^{13}\text{CO}_2$, medida en el aliento recogido, guarda relación con la lipólisis intraduodenal que a la vez depende de la reserva de lipasa pancreática. Su sensibilidad de, aproximadamente, 89% es similar a la de la secretina y su especificidad es de, alrededor de 81%. Puede dar falsos positivos en enteropatías, diabetes, vaciamiento gástrico lento y en la insuficiencia hepática.

El **^{13}C ácido octanoico** es otro sustrato empleado. Tiene la ventaja de que se absorbe inmediatamente y de que se metaboliza liberando $^{13}\text{CO}_2$ con gran rapidez. Se aplica mezclado con yema de huevo o con mantequilla. Es la prueba utilizada en el servicio.

Las **indicaciones** de estas pruebas diagnósticas pancreáticas son las pancreatitis crónicas, las pancreatectomías parciales, fibrosis quística asociada a mucoviscidosis en

los que se sospecha insuficiencia pancreática manifestada por esteatorrea. También, como ayuda en la terapia sustitutiva con suplementos enzimáticos pancreáticos porque la repetición de la prueba iniciado el tratamiento, orienta el ajuste racional de la dosis óptima sustitutiva.

Pruebas de función hepática. El conocimiento de las enfermedades hepáticas ha experimentado un desarrollo considerable en los últimos 25 años tanto en el diagnóstico como en la terapéutica. Los avances en la cirugía hepática, culminados con los trasplantes del órgano, ha revolucionado el manejo médico de sus enfermedades y lesiones. Ello exige una mayor precisión en la valoración de la función hepática. Los parámetros tradicionales de tiempo de protrombina, de albúmina plasmática, de bilirrubina y de signos clínicos que fundamentaban la clasificación funcional de las hepatopatías en grados Child-Pugh A, B y C resultan insuficientes en la actualidad. Por ello, en estos años se han investigado y desarrollado pruebas funcionales globales con el isótopo ^{13}C como marcador de sustratos utilizados por los principales circuitos metabólicos hepáticos. Los sustratos más utilizados son la galactosa, la metacetina, la aminopirina y la fenilalanina.

La prueba de la **^{13}C -galactosa** sirve para cuantificar el grado de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica. Aunque no mide la actividad de la fibrogénesis, da una idea de la cantidad de tejido fibroso existente que, junto a los datos de la biopsia hepática, permite al clínico realizar una valoración más ajustada.

La prueba de la **^{13}C -metacetina** ayuda a clasificar el estado funcional hepático en lesiones no cirróticas. En los estados cirróticos, esta prueba complementa la valoración de grados de insuficiencia Child-Pugh A, B y C. La ^{13}C -metacetina es un derivado del aminoácido fenacetina que es metabolizada por los sistemas enzimáticos microsomaes hepáticos y espirado al aire en forma de $^{13}\text{CO}_2$. Su metabolismo es más rápido que el de la ^{13}C -aminopirina.

La prueba de la **^{13}C -aminopirina** guarda estrecha correlación con el tiempo de protrombina y con los niveles de albúmina. Ayuda a emitir un pronóstico y puede avisar, precozmente, del rechazo del trasplante. Como la metacetina, este sustrato de ^{13}C -aminopirina utiliza la vía metabólica del sistema microsomal hepático para liberar $^{13}\text{CO}_2$, aunque su metabolismo es más lento.

La fenilalanina es un aminoácido esencial metabolizado en el citosol hepático. La prueba de **^{13}C -fenilalanina** valora las alteraciones de la capacidad funcional del sistema de citosol hepático en las enfermedades hepáticas.