

# *XI Curso Intensivo para Residentes de Cuidados Intensivos Pediátricos*



**DIRECTOR**

*Francisco J. Cambra Lasosa*  
Presidente de la SECIP

**COORDINADOR**

*José Carlos Flores González*  
Vocal de Formación de la SECIP

**CAMPUS DE SANTA MARÍA DE LA RÁBIDA**

*7 - 9 abril*  
**2019**

**un**  
Universidad  
Internacional  
de Andalucía  
**A**



**SECIP**

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS



# *XI Curso Intensivo para Residentes de Cuidados Intensivos Pediátricos*

## **DIRECTOR**

*Francisco J. Cambra Lasaosa*  
Presidente de la SECIP

## **COORDINADOR**

*José Carlos Flores González*  
Vocal de Formación de la SECIP

## **MODERADORES**

*Francisco J. Cambra Lasaosa*  
*Ramón Hernández Rastrollo*  
*Cristina Calvo Monge*  
*M<sup>a</sup> Teresa Alonso Salas*  
*José Carlos Flores González*

## **EDITADO POR:**

*José Carlos Flores González*



**SECIP**

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2019 Ergon  
C/ Arboleda, 1 - 28221 Majadahonda (Madrid)  
[www.ergon.es](http://www.ergon.es)

ISBN: 978-84-17844-29-5

# Sumario

---

|      |           |  |    |
|------|-----------|--|----|
| Caso | <b>1</b>  | <b>Las coronarias existen</b> .....  | 1  |
|      |           | <i>Ponente:</i> Laura Castro González. <i>Tutora:</i> María de los Ángeles Murillo Pozo      |    |
| Caso | <b>2</b>  | <b>Dificultad respiratoria en paciente con insuficiencia cardíaca</b> .....                  | 6  |
|      |           | <i>Ponente:</i> María Tejado Castillo. <i>Tutor:</i> José Luis Vázquez Martínez              |    |
| Caso | <b>3</b>  | <b>Neumonía de etiología infrecuente</b> .....   | 13 |
|      |           | <i>Ponente:</i> María Melé Casas. <i>Tutora:</i> Carmina Guitart Pardellans                  |    |
| Caso | <b>4</b>  | <b>Trombosis protésica mitral tratada mediante fibrinólisis sistémica r-TPA</b> .....        | 21 |
|      |           | <i>Ponente:</i> Sergi Huerta Calpe. <i>Tutor:</i> Vicent Modesto Alapont                     |    |
| Caso | <b>5</b>  | <b>Encefalopatía aguda en paciente trasplantado. Un caso curioso</b> .....                   | 29 |
|      |           | <i>Ponente:</i> Carlos Manzanaro Fernández-Montes. <i>Tutora:</i> Esther Ullóa Santamaría    |    |
| Caso | <b>6</b>  | <b>Alteraciones electrocardiográficas tras cirugía no cardíaca</b> .....                     | 35 |
|      |           | <i>Ponente:</i> Lorena Estepa Pedregosa. <i>Tutor:</i> J. Carlos Flores González             |    |
| Caso | <b>7</b>  | <b>Lactante hipotónico</b> .....   | 41 |
|      |           | <i>Ponente:</i> Laura Armendariz Lacasa. <i>Tutora:</i> Laia Turón                           |    |
| Caso | <b>8</b>  | <b>Meningoencefalitis: no todo es lo que parece</b> .....                                    | 47 |
|      |           | <i>Ponente:</i> Laura Díaz Munilla. <i>Tutora:</i> María Amores Torres                       |    |
| Caso | <b>9</b>  | <b>Lactante con rechazo de tomas e hipoactividad</b> .....                                   | 54 |
|      |           | <i>Ponente:</i> Elva Rodríguez Merino. <i>Tutora:</i> June Udaondo de Soto                   |    |
| Caso | <b>10</b> | <b>Complicación tras glomerulonefritis</b> .....   | 60 |
|      |           | <i>Ponente:</i> M. Lourdes Ausín García. <i>Tutora:</i> Montserrat Pujol Jovera              |    |
| Caso | <b>11</b> | <b>Convulsiones y shock cardiogénico en paciente con insuficiencia renal</b> .....           | 66 |
|      |           | <i>Ponente:</i> Lourdes Artacho González. <i>Tutor:</i> Antonio Morales Martínez             |    |
| Caso | <b>12</b> | <b>Anemia, trombopenia e insuficiencia renal como debut de una patología sistémica</b> ..... | 73 |
|      |           | <i>Ponente:</i> Marta Cabrero Hernández. <i>Tutora:</i> María Isabel Iglesias Bouzas         |    |
| Caso | <b>13</b> | <b>Estatus convulsivo, no otra crisis febril más</b> .....                                   | 80 |
|      |           | <i>Ponente:</i> Gema Pérez Yagüe. <i>Tutora:</i> Laura Butragueño Laiseca                    |    |
| Caso | <b>14</b> | <b>Fiebre prolongada de origen desconocido</b> .....   | 87 |
|      |           | <i>Ponente:</i> María Segura González. <i>Tutor:</i> Ramón Hernández Rastrollo               |    |
| Caso | <b>15</b> | <b>Broncoespasmo grave con parada cardiorrespiratoria y muerte cerebral</b> .....            | 96 |
|      |           | <i>Ponente:</i> Laura Carreras Ugarte. <i>Tutor:</i> Juan Mayordomo Colunga                  |    |

|      |    |  |     |
|------|----|--|-----|
| Caso | 16 | <b>Niña de dos años con necesidades transfusionales.</b> .....   | 103 |
|      |    | <i>Ponente:</i> Soraya Gutiérrez Marqués. <i>Tutor:</i> Francisco Fernández Carrión  |     |
| Caso | 17 | <b>Encefalopatía con estatus epiléptico y demenciación progresiva en presencia de datos de afectación meníngea subaguda-crónica con hipercaptación meníngea en resonancia magnética con estudios microbiológicos y hematooncológicos negativos</b> ..... | 108 |
|      |    | <i>Ponente:</i> Maite Cuervas-Mons Tejedor. <i>Tutor:</i> Esteban Gómez Sánchez  |     |
| Caso | 18 | <b>Fallo multiorgánico de origen incierto</b> .....  | 115 |
|      |    | <i>Ponente:</i> María Gual Sánchez. <i>Tutora:</i> Elena Álvarez Rojas   |     |
| Caso | 19 | <b>Hipertensión pulmonar en pediatría. Un reto diagnóstico-terapéutico</b> .....   | 120 |
|      |    | <i>Ponente:</i> Eduardo López Fernández. <i>Tutor:</i> Juan Ignacio Sánchez Díaz   |     |
| Caso | 20 | <b>Piensa mal y aún así no acertarás</b> .....   | 127 |
|      |    | <i>Ponente:</i> Ana Beatriz Soria Moya. <i>Tutora:</i> Ana Belén Delgado García  |     |

# Las coronarias existen

*Ponente:* Laura Castro González. *Tutora:* María de los Ángeles Murillo Pozo.  
*Servicio de UCIP. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

---

## Anamnesis

Varón de 11 años que ingresa en Cuidados Intensivos Pediátricos tras la realización de una cirugía de Ross (recambio de válvula aórtica por válvula pulmonar propia, descartando la válvula aórtica y colocando un homoinjerto en posición pulmonar. Las coronarias se desinsertan de su posición original y se reinsertan en la neoaorta).

Antecedentes personales: estenosis valvular aórtica severa neonatal, 3 valvuloplastias percutáneas previas, asintomático salvo síncope dos semanas antes de la cirugía.

Descripción de la lesión prequirúrgica, mediante ecocardiografía y cateterismo: estenosis aórtica severa (gradiente máximo 87 mmHg y medio de 39 mmHg), ventrículo derecho (VD) normal con insuficiencia pulmonar (IP) trivial. Ostium coronario derecho (OCD) pequeño, comparado con el izquierdo, pero con buen paso de flujo y arteria coronaria derecha normal (ACD).

Tras la intervención, y aún en quirófano, se realiza una ecocardiografía transesofágica en la que se describe una buena función del ventrículo izquierdo (VI), hiperquinético y con poco flujo. Neoválvula aórtica fina con buena apertura sin insuficiencia. Septo interventricular (SIV) tipo III, abombando de derecha a izquierda en sístole y en diástole. Insuficiencia tricúspide (IT) grave de nueva aparición, VD dilatado y aquinético con escaso flujo anterógrado a través del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) y del homoinjerto pulmonar. Además, en la hoja quirúrgica se menciona el ostium coronario derecho pequeño.

## Exploración

A su llegada a la UCIP: palidez mucocutánea. Intubado, bien adaptado al respirador sin anomalías a la auscultación, salvo soplo cardiaco.  $\text{SatO}_2$ : 95% con  $\text{FiO}_2$  50% en el respirador. Tórax abierto. Frecuencia cardiaca normal. Tensión arterial (TA) mantenida con inotrópicos (noradrenalina, adrenalina y milrinona). Pulsos periféricos presentes y simétricos, aunque débiles. Pupilas mióticas.

## Evolución

A los escasos minutos de su llegada, el paciente entra en fibrilación ventricular, se procede a la realización de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada, necesitando 2 desfibrilaciones para volver a ritmo sinusal. Precisa aumento de drogas vasoactivas. En la ecocardiografía, se sigue viendo fallo del VD y VI escasamente precargado.

## PREGUNTA 1. ¿QUÉ HARÍAS CON ESTE PACIENTE?

- Ya está estable de nuevo. Monitorización estrecha y vigilancia clínica en UCIP.
- Avisar a los cirujanos para que operen de nuevo al paciente. Su inestabilidad clínica es postquirúrgica, algo tienen que hacer.
- Es una situación de inestabilidad hemodinámica y bajo gasto cardiaco en el postoperatorio inmediato; avisar a los cirujanos para que canulen y meter al paciente en ECMO.
- Avisar a los cirujanos, pero para una asistencia ventricular.

- e. Ya que está estable, avisar al hemodinamista para un cateterismo diagnóstico.

**La respuesta correcta es la c.**

*Comentarios:*

- a. Está hemodinámicamente más inestable, acaba de salir de una parada cardiorrespiratoria y con las drogas vasoactivas en aumento. Además es un paciente recién salido de quirófano con lesiones visibles en ecocardiograma. En estos casos no es correcta la actitud expectante.
- b. El paciente se encuentra con una situación de inestabilidad hemodinámica muy importante y acaba de sufrir una parada cardiorrespiratoria. No está en las mejores condiciones para someterlo a una nueva cirugía con bomba de circulación extracorpórea, aunque es cierto que cumple criterios de revisión quirúrgica. Es mejor esperar una mayor estabilidad clínica.
- c. Indicaciones de soporte circulatorio en fallo hemodinámico postoperatorio:
- Estabilización perioperatoria.
  - Fallo cardíaco postoperatorio (imposibilidad de salir de bomba).
  - Bajo gasto cardíaco postquirúrgico severo mantenido en las 6 primeras horas del postoperatorio inmediato (tensión arterial media menor a 2 desviaciones estándar para la edad, PCP > 20, FE deprimida, acidosis metabólica con láctico > 3 mm/L).
  - Paro cardiorrespiratorio que responde a RCP con inestabilidad hemodinámica.
  - Arritmias postquirúrgicas intratables.
- d. No está indicado en este momento, con el paciente inestable y cuando se prevé por un corto periodo de tiempo.
- e. El paciente no se encuentra lo suficientemente estable para realizar una prueba diagnóstica en este momento.

**Evolución**

*El paciente regresa de quirófano tras su entrada en ECMO estable hemodinámicamente y con drogas vasoactivas en descenso. Regresa a la UCI intubado, precisa aumento de sedoanalgesia para su correcta adaptación, presentando saturaciones de oxígeno del 100%. Presenta pupilas medias-mióticas, reactivas a la luz. Inicia diuresis. Mejor coloración mucocutánea.*

**PREGUNTA 2. ¿CUÁL ES LA ACTITUD MÁS ADECUADA EN ESTE MOMENTO?**

- a. Volver a evaluarlo mañana, mientras tanto monitorización estrecha y observación clínica en UCIP.
- b. Llevarlo a cateterismo, hay que asegurar la correcta perfusión del ventrículo derecho.
- c. Llamar al cardiólogo para que haga una nueva ecocardiografía.
- d. Realizar una ventana de sedación para valorar neurológicamente al paciente antes de plantear nada nuevo.
- e. Se trata de una cirugía de alto riesgo con cirugía con bomba extracorpórea, es normal que entre ECMO.

**La respuesta correcta es la b.**

*Comentarios:*

- a. No olvidar que la ECMO es un soporte que da tiempo hasta que podamos solucionar el problema del paciente o hasta que el paciente se recupera, pero no es una solución en sí misma.
- b. Esta es la correcta. Hay que ser proactivos a la hora de solucionar la situación del paciente, y en este caso sospechamos problemas en el ostium coronario derecho.
- c. Es más importante ahora mismo realizar la opción b.
- d. Es más importante en este momento buscar solución al problema actual del paciente que lo ha llevado a esta situación, aunque es muy importante realizar una evolución neurológica del mismo, pero puede diferirse.
- e. Son cirugías de alto riesgo, pero son técnicas quirúrgicas probadas. No conformarnos con la situación clínica del paciente, hay que buscar una explicación para la misma.

**Evolución**

*Cateterismo postoperatorio: se realiza aortografía posteroanterior y lateral donde se observa permeabilidad en ambos vasos coronarios. El ostium coronario derecho presenta un aspecto filiforme, pero no compromete el flujo distal de la coronaria derecha, que es de calibre normal. Tras 6 días en ECMO la función del ventrículo derecho no mejora, estando el paciente estable y siendo complicado el manejo de la sedoanalgesia.*

**PREGUNTA 3. ¿QUÉ TE PARECE MEJOR REALIZAR A CONTINUACIÓN CON NUESTRO PACIENTE?**

- a. Llevarlo al quirófano de nuevo para intentar realizar un *bypass* de la arteria mamaria interna a la arteria

- coronaria derecha y cambiar a asistencia ventricular externa (levitronix).
- Seguir esperando, tiene que mejorar en algún momento.
  - Optimizar el tratamiento farmacológico, aumentando la adrenalina, que es buena para la función miocárdica y, además, nos permite aumentar la sedación.
  - Bajar las revoluciones de la ECMO a ver cómo tolera el descenso de la asistencia.
  - Llevarlo a cateterismo a ampliar percutáneamente el ostium coronario derecho.

### **La respuesta correcta es la a.**

#### *Comentarios:*

- Respuesta correcta. En este caso, el fallo es exclusivo del ventrículo derecho, ya está estable. Existe una asistencia exclusiva al ventrículo derecho que, además de ser más fisiológica, permite despertar al paciente. El cambio de asistencia es en quirófano. El *bypass* parece lo más razonable, ya que presenta una solución al único problema concreto que hemos encontrado que explica la situación del paciente (estenosis del ostium coronario derecho).
- Ya se ha comentado antes: las medidas de asistencia ventricular no son una solución, solo sirven para dar tiempo hasta poder encontrar la solución. Simplemente esperando no va a mejorar.
- La adrenalina aumenta el consumo miocárdico de oxígeno, no parece lo más razonable en este momento.
- No ha habido ninguna mejoría en la función del ventrículo derecho que nos haga pensar que disminuyendo la asistencia vaya a poder salir de ECMO.
- Esta es una opción razonable y que puede hacer nos dudar. Pero no olvidar que queremos decanular al paciente y conectarlo a una asistencia ventricular derecha exclusiva, que se realiza en quirófano. Parece razonable tratar de dar solución quirúrgica al problema.

### **Evolución**

*Efectivamente, se envió al paciente a quirófano, donde se cambió ECMO a asistencia ventricular derecha. El bypass coronario no fue posible realizarlo debido a la fibrosis epicárdica que presentaba el paciente. Durante los 15 días que estuvo con asistencia ventricular, la función del ventrículo derecho mejoró discretamente, pero no permitía el destete.*

### **PREGUNTA 4. ANTE LA EVOLUCIÓN ESTACIONARIA, ¿QUÉ DEBEMOS HACER?**

- Algo va mejorando, mantenernos así durante las 6-8 semanas que tarda el miocardio en mejorar de una injuria aguda.
- Listarlo para trasplante cardiaco y derivarlo de manera reglada a un centro de referencia.
- Llevarlo de nuevo a cateterismo, en realidad no hemos hecho nada aún sobre el ostium coronario derecho.
- Descender progresivamente la asistencia y cambiarla por drogas vasoactivas.
- Limitación del esfuerzo terapéutico, no es candidato a trasplante cardiaco y no existen otras opciones terapéuticas.

### **La respuesta correcta es la c.**

#### *Comentarios:*

- El aturdimiento miocárdico tiene diferente duración según la injuria recibida, y puede ser reversible o irreversible. Lo que sí está claro es que mientras más dure la injuria peor será el daño, y que el paciente no está mejorando. Esperar no parece lo más adecuado en este momento.
- El trasplante cardiaco es la última opción. Si podemos evitarlo se hará. En este paciente no hemos agotado todas las posibilidades.
- Esta es la correcta. Tenemos un problema que aún no hemos abordado.
- Nada nos indica que el paciente vaya a evolucionar bien, pues apenas ha habido mejoría en la función del ventrículo derecho.
- El paciente no tendría contraindicación de trasplante cardiaco.

### **Evolución**

*Se llevó al paciente a hemodinámica, y se trató mediante angioplastia con balón el ostium coronario derecho. A las 24 horas se realizó nueva ecocardiografía donde se apreció nueva mejoría discreta de la función del ventrículo derecho.*

### **PREGUNTA 5. ¿QUÉ DROGA DEBEMOS POTENCIAR MÁS EN EL MOMENTO ACTUAL EN EL PACIENTE?**

- Dopamina: le viene bien el inotropismo positivo.
- Noradrenalina: al aumentar la tensión arterial se perfunden mejor las coronarias.

- c. Adrenalina + noradrenalina: se une el aumento de la frecuencia cardiaca con el de la tensión arterial.
- d. Milrinona: al aumentar la contractilidad miocárdica sin aumentar la frecuencia cardiaca y producir vasodilatación es protector miocárdico.
- e. Nitroprusiato: disminuye la postcarga del ventrículo derecho.

**La respuesta correcta es la d.**

*Comentarios:*

- a. No recomendada: aumenta el consumo miocárdico de oxígeno.
- b. El paciente no presenta hipotensión y además la noradrenalina aumenta la postcarga del ventrículo izquierdo sin ofrecer beneficios en este caso en concreto.
- c. La combinación de las dos anteriores.
- d. Esta es la correcta actualmente.
- e. El nitroprusiato produce una vasodilatación arterial importante y en ocasiones difícil de revertir, que no es recomendable en un paciente normotenso e inestable.

Realmente la selección de la droga vasoactiva más indicada en cada momento es algo bastante discutido. Se trata de establecer un equilibrio entre: TA y postcarga del ventrículo izquierdo, asegurar la correcta perfusión de los tejidos y la precarga del ventrículo izquierdo. El paciente está mejor y hay que ir descendiendo drogas: la milrinona disminuye la postcarga del ventrículo izquierdo y además ayuda a la perfusión coronaria.

**PREGUNTA 6. EN CUANTO A LA VENTILACIÓN MECÁNICA, ¿QUÉ ES LO QUE MÁS CONVIENE?**

- a. Extubarlo lo más precozmente posible, la ventilación mecánica (VM) aumenta la postcarga del VD y hay que intentar protegerlo.
- b. No correr extubando, la VM ayuda a la contractilidad del VD, tiene cierto efecto inotrópico.
- c. Es indiferente, las interacciones cardiopulmonares no están probadas.
- d. EL respirador afecta por igual a ambos ventrículos, extubar como siempre cuando la estabilidad del paciente lo permita.
- e. Curarizar al paciente las primeras 24 horas, así no habrá variación de las presiones intratorácicas.

**La respuesta correcta es la a.**

*Comentarios:*

- a. Correcta. Al compartir cavidad torácica existen interacciones cardiopulmonares con los cambios de presión, y han de ser conocidas y tenidas en cuenta. A grandes rasgos: el aumento de presión intratorácica que se produce con la presión al final de la espiración y la presión pico intrapulmonar ayuda a la contractilidad del ventrículo izquierdo, teniendo cierto efecto inotrópico que le ayuda a mejorar su función. El aumento de presión intratorácica producida por la ventilación mecánica aumenta la postcarga del ventrículo derecho haciéndolo trabajar más, luego no ayuda a su recuperación.
- b. Todo lo contrario.
- c. Incorrecto. Están probadas y podemos servirnos de ellas.
- d. Cada ventrículo se afecta de manera diferente.
- e. No sería una medida adecuada para este paciente en el momento actual, queremos avanzar con él.

**Evolución**

*El paciente mejora, se extuba, se retira la asistencia ventricular en 5 días, la medicación se pasa a oral y le estamos preparando el informe para ir a planta, cuando el residente de tercer año que está en la UCIP nos recuerda que este paciente tuvo una fibrilación ventricular y se paró. Y entonces nos formula la siguiente pregunta:*

**PREGUNTA 7. ¿TIENE EL PACIENTE INDICACIÓN DE DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE?**

- a. Por supuesto, ha tenido una muerte súbita secundaria a una fibrilación ventricular.
- b. No, pues no tiene antecedentes familiares de muerte súbita.
- c. Hay que hablarlo con los cardiólogos, pues en los pacientes intervenidos la indicación de desfibrilador automático implantable varía.
- d. No. Sabemos la causa de la fibrilación ventricular y hemos corregido el origen, estos pacientes no tienen más riesgo de muerte súbita.
- e. Depende de cómo tenga el electrocardiograma basal.

**La respuesta correcta es la d.**

*Comentarios:*

- a. En caso de conocer la causa de la arritmia y haberla revertido no estaría indicado.

- b. No es esa la causa de no estar indicado.
- c. Esto es cierto, pero hay una más correcta.
- d. Esta es la correcta. La indicación de DAI en prevención secundaria y con evidencia IA es en pacientes con fibrilación ventricular documentada o con taquicardia ventricular no tolerada hemodinámicamente, en **ausencia de causas reversibles** o en las 48 horas posteriores a un infarto agudo de miocardio, que se encuentran recibiendo tratamiento médico óptimo con esperanza de vida superior a un año.
- e. Hay muchas arritmias potencialmente letales con un electrocardiograma de base normal.

### Evolución

*Finalmente, enviamos al paciente a la planta de hospitalización de cardiología, con toda la medicación oral.*

*Una semana después fue dado de alta con seguimiento ambulatorio en CCEE de cardiología pediátrica, con tratamiento diurético y mejoría de la función del VD.*

### CONCLUSIONES

1. La cirugía aórtica puede alterar el flujo coronario, por tanto, es importante conocer con exhaustividad su anatomía, tanto pre como postquirúrgica.
2. Si en el periodo postoperatorio el paciente no evoluciona como se espera y se descartan otras razones médicas y quirúrgicas sospechar patología de las mismas.
3. La realización de un cateterismo diagnóstico y terapéutico precoz mejora el pronóstico en estos pacientes.
4. La ECMO precoz en pacientes con fallo cardíaco refractario rescata pacientes.
5. Ante la posibilidad de asistencia circulatoria prolongada, valorar realización de asistencia ventricular.
6. No olvidar realizar medidas de sostén protectoras del miocardio durante el ingreso del paciente, adecuando las drogas vasoactivas a cada momento del paciente.
7. Las diferentes técnicas de asistencia circulatoria no son curativas, así que no debemos de parar en nuestro empeño por encontrar la causa de la inestabilidad y solucionarla.

# Dificultad respiratoria en paciente con insuficiencia cardiaca

Ponente: María Tejado Castillo. Tutor: José Luis Vázquez Martínez.  
UCI Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Niña de 14 meses que acude al Servicio de Urgencias por sensación de dificultad respiratoria de 24 horas de evolución asociado a tos y aumento de secreciones nasofaríngeas desde hace 5 días. Afebril en todo momento.

Antecedentes personales: sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés. No RAMC. Vacunación correcta según calendario. Antecedentes familiares: ambos padres sanos. No enfermedades cardiovasculares en la familia.

En el Servicio de Urgencias, la paciente está taquipneica (FR: 40 rpm) con tiraje subcostal, intercostal y supraclavicular, además de palidez facial. Tras monitorizarse se objetiva taquicardia (FC: 200-220 lpm) que en ECG impresiona de taquicardia supraventricular. Se inician maniobras vasovagales, sin éxito, por lo que se administran dos dosis de adenosina IV, disminuyendo la frecuencia cardiaca a 160-180 lpm. Tras estabilizarla, se realiza ecocardiograma urgente que objetiva un ventrículo izquierdo dilatado con hipocontractilidad e insuficiencia mitral severa por dilatación del anillo. Se ingresa en UCI pediátrica para observación y tratamiento.

## PREGUNTA 1. ¿QUÉ ENTIDAD SOSPECHAMOS CON LA CLÍNICA DESCRITA?

- Taquicardia supraventricular.
- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Miocarditis aguda.
- SDRA.
- Ninguna de las anteriores.

**La respuesta correcta es la c.**

La miocarditis aguda es la inflamación del miocardio cardiaco. Supone un reto diagnóstico por la variedad clínica, además de suponer una enfermedad grave (2-42% de las autopsias por muerte súbita de origen cardiaco muestran signos de miocarditis).

Es difícil estimar la incidencia actual de miocarditis, ya que el *gold standard* de diagnóstico de miocarditis es por biopsia endomiocárdica y no se realiza en todos los casos por el riesgo que implica para el paciente. Está más descrita en el género masculino, aunque en menores de 12 años tiene una distribución 1:1 en cuanto al sexo. Tiene una distribución bimodal: primer pico de incidencia entre los 6-12 meses y el segundo pico en la adolescencia (16 años).

La causa más frecuente es la **infección vírica**, por lo que a menudo existe antecedente de síndrome febril o un cuadro viral los días previos.

La **clínica** es muy heterogénea, varía según la edad y el estado nutricional del paciente, la virulencia del microorganismo y la extensión de daño miocárdico. Las **manifestaciones clínicas** abarcan desde la insuficiencia cardiaca congestiva, el *shock* cardiogénico, las arritmias y trastornos de la conducción (arritmias supra y ventriculares, bradiarritmias), el dolor precordial similar al síndrome coronario agudo, la miocardiopatía dilatada sin ninguna causa aparente, el síncope o la muerte súbita o inclusive pueden estar asintomáticos.

A su ingreso en UCIP, la paciente presenta febrícula de hasta 37°C, taquicardia sinusal (190 lpm), hipotensión (TA: 80/42 mmHg, p5 de TA para su edad) y SatO<sub>2</sub>:

100% con oxigenoterapia en reservorio a 3 lpm. Presenta un regular estado general, palidez cutánea y regular estado de perfusión. Tiraje a 3 niveles con aleteo nasal. Auscultación cardiopulmonar (ACP): taquicardia, rítmica sin soplos, con buena ventilación bilateral, sin ruidos añadidos. Abdomen: hepatomegalia 4 cms. Neurológico: somnolienta con escasa respuesta a estímulos. Pupilas isocóricas y reactivas.

De forma inicial por hipotensión y taquicardia, se realiza expansión de volumen sin claro efecto sobre la TA (se mantiene en p5). Ante el estado de la paciente se realiza intubación orotraqueal con conexión a ventilación mecánica (VMC) y canalización de acceso venoso central y acceso arterial para monitorización. Se inicia soporte vasoactivo con dopamina y milrinona, manteniéndose más estable, aunque con tendencia a la hipotensión de forma inicial.

## PREGUNTA 2. ¿QUÉ ETIOLOGÍAS DE LA MIOCARDITIS SOSPECHAMOS?

- Por autoantígenos.
- Infección por parásitos.
- Por intoxicación farmacológica.
- Infección vírica.
- Ninguna de ellas.

### La respuesta correcta es la d.

Existen un amplio abanico de causas que producen miocarditis. La más frecuente es la infección viral:

#### 1. Infecciosa:

- Viral* (Coxsackie A y B, Influenza A y B, virus respiratorio sincitial, rubeola, parotiditis, hepatitis C, dengue, fiebre amarilla, VIH, adenovirus, parvovirus B19, citomegalovirus, Epstein-Barr, varicela zóster, herpes simplex, herpes humano 6, viruela).
- Bacteriana* (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Neisseria meningitidis*, *Salmonella* spp., *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, entre otras).
- Fúngica* (*Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatidis*, *Candida* spp., *Coccidioides* spp., *Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp.).
- Parasitaria* (*Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii*, *Entamoeba* spp., *Leishmania* spp., *Trichinella spiralis*, *Echinococcus granulosus*, *Taenia solium*).

#### 2. Inmunomediada:

- Enfermedad del suero* (toxina tetánica, penicilina, cefaclor, colchicina, isoniazida, furosemida, lidocaína, fenitoína, tiazidas y amitriptilina).
- Aloantígenos* (postrasplante).
- Autoantígenos* (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Kawasaki, polimiositis, miastenia gravis, diabetes mellitus, enfermedad de Wegener, sarcoidosis...).

#### 3. Tóxica:

- Farmacológico* (anfetaminas, antraciclinas, ciclofosfamida, etanol, catecolaminas y trastuzumab).
- Metales pesados* (cobre, hierro, plomo raramente).
- Hormonas y vitaminas* (feocromocitoma, déficit de vitamina B1).
- Agentes físicos* (radiación, shock eléctrico).
- Miscelánea* (venenos de escorpión, araña o avispa, monóxido de carbono, inhalantes, arsénico).

## PREGUNTA 3. ¿QUÉ PRUEBAS COMPLEMENTARIAS SOLICITARÍAS A CONTINUACIÓN?

- Radiografía de tórax.
- ECG de 12 derivaciones.
- Analítica urgente con hemograma, bioquímica, coagulación y gasometría, además de troponinas, CK y pro-BNP.
- Estudio microbiológico: PCR en sangre y serologías víricas, hemocultivo, coprocultivo, PCR virus respiratorios y *Mycoplasma pneumoniae*.
- Todas las anteriores son correctas.

### La respuesta correcta es la e.

En cuanto a las pruebas complementarias que se solicitan se reflejan en la tabla 1.

Otras pruebas complementarias para complementar el estudio etiológico se muestran en la tabla 2.

Para el diagnóstico clínico utilizamos:

**RM con gadolinio:** permite detectar cambios tisulares propios de la miocarditis. Se debe realizar en las primeras 2 semanas en las que aparecen estos cambios.

El gadolinio está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave, además de tener en cuenta el riesgo anestésico de estos pacientes e individualizar.

Los cambios que encontraríamos:

- Edema:** hiperintensidad en T2 global o regional en áreas edematosas del miocardio.

**TABLA 1. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE PRIMER NIVEL.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Radiografía de tórax         | Signos de congestión pulmonar por insuficiencia cardíaca, cardiomegalia. Puede existir afectación de parénquima pulmonar si la causa es vírica   |
| ECG de 12 derivaciones       | Hallazgos inespecíficos y poco sensibles. Los más habituales son: taquicardia sinusal, alteración del segmento ST, bloqueo AV, bloqueo de rama, fibrilación auricular, onda R poco elevada, QRS amplio o voltaje bajo  |
| Ecocardiograma transtorácico | Útil para descartar otras cardiopatías (miocardiopatía hipertrófica o restrictiva). Hallazgos: hipocinesia global, derrame pericárdico (en las miocarditis inflamatorias)  |
| Analítica sanguínea urgente  | Hemograma, bioquímica, coagulación y gasometría, además de troponinas, CK, pro-BNP y LDH para valoración de afectación enzimas cardíacas   |
| Estudio microbiológico       | PCR en sangre y serologías para enterovirus, adenovirus, Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes tipo 1 y 2, herpes humano tipo 6, parvovirus B19, VIH, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> y toxoplasma, coprocultivo, PCR para virus respiratorios y <i>Mycoplasma pneumoniae</i> . Hemocultivo y otros cultivos tipo aspirado traqueo-bronquial o urocultivo |

**TABLA 2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS SEGÚN SOSPECHA ETIOLÓGICA.**

|                      |  |
|----------------------|--|
| Estudio metabopatías | Aminoácidos en plasma y en orina, carnitina libre, ligada y total, <i>status redox</i> |
| Estudio hormonal     | TSH, T4L, T3L, cortisol, ferritina y cobre   |
| Estudio inmunológico | ANA, ASMA, AMA, anti-LKM, C-ANCA, P-ANCA entre otros                                   |
| Estudio genético     | Si sospecha de etiología de causa genética o para complementar el estudio              |

- b. **Hiperemia:** realce precoz de captación miocárdica global de gadolinio en T1 (ratio de captación miocardio/musculoquelético).
- c. **Necrosis o fibrosis:** al menos, una lesión focal de distribución regional, no isquémica, en las fases tardías de T1.

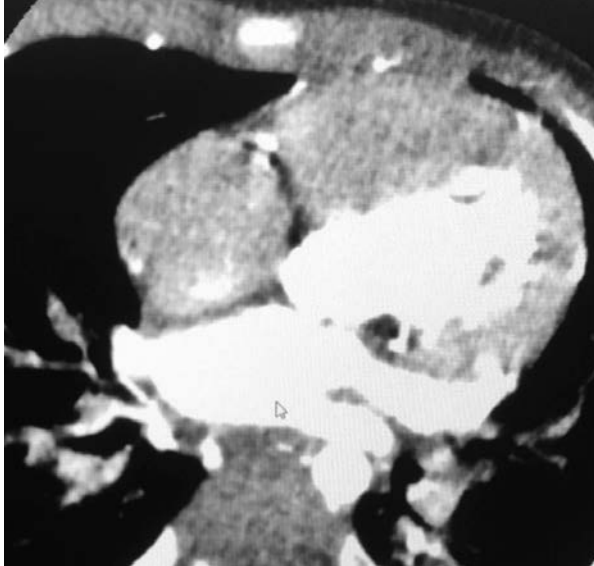
La presencia de dos criterios diagnósticos tiene una precisión diagnóstica del 78%.

*Resultados de las pruebas complementarias al ingreso:*

1. *Radiografía de tórax: infiltrados aldonosos bilaterales compatible con edema pulmonar cardiogénico y cardiomegalia (Fig. 1).*
2. *ECG: taquicardia sinusal a 175 lpm, aplanamiento de las ondas T en todas las derivaciones con bajo voltaje.*
3. *Ecocardiograma transtorácico: signos compatibles con miocardiopatía dilatada con disfunción severa del ventrículo izquierdo (FEVI 22%).*
4. *Analítica sanguínea urgente: leucocitosis con linfocitosis, anemia, pro-BNP elevado (> 5.000 pg/ml) con troponinas negativas (0,2 ng/ml).*

**FIGURA 1.** Radiografía de tórax de la paciente al ingreso.

5. *Estudio microbiológico: PCR citomegalovirus positiva, con carga viral positiva (156 UI/ml). Resto de estudio microbiológico negativo.*
6. *Estudio analítico complementario: estudio hormonal negativo. Anticuerpos C-ANCA positivos, resto de anticuerpos negativos.*
7. *Estudio de metabopatías: negativo.*
8. *RM con gadolinio: en la secuencia T2 se observa un aumento difuso de la intensidad de señal miocárdica, que es compatible con edema difuso. Las secuencias T1 antes y después de la administración de contraste se objetiva la presencia de hiperemia difusa. En las secuencias tardías no se observan focos de realce miocárdico (Fig. 2).*
9. *TAC coronarias: origen y trayecto normales.*



**FIGURA 2.** Imagen de RM con gadolinio.

**PREGUNTA 4. EN CUANTO A LA BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES AFIRMACIONES ES VERDADERA?**

- El diagnóstico de miocarditis es histológico y la biopsia endomiocárdica es la técnica diagnóstica de elección.
- Se realiza en los primeros días de ingreso a pesar de la inestabilidad de la paciente.
- Los criterios de Dallas tienen en cuenta los criterios histológicos, inmunohistoquímicos, y microbiológicos.
- No se realiza nunca a los pacientes en ECMO.
- Ninguna de las anteriores es verdadera.

**La respuesta correcta es la a.**

La **biopsia endomiocárdica** es la técnica diagnóstica de elección, ya que el diagnóstico de miocarditis es histológico. Las indicaciones para realizar esta técnica son:

- Shock cardiogénico con asistencia circulatoria.
- Mayores de 6 meses con FEVI persistentemente < 35%: si tras una semana de evolución ha fracasado la retirada de soporte con VMC y drogas vasoactivas o si tras 2 semanas de evolución a pesar de estar estable sin asistencia persiste FEVI < 35%.
- Menores de 6 meses: hay que individualizar. No se contempla antes de las 4 semanas de evolución.

*Criterios diagnósticos de la biopsia endomiocárdica:* antes se utilizaban los criterios de Dallas, donde solo se utilizaban los criterios histológicos sin tener en cuenta los hallazgos inmunohistoquímicos ni los microbiológicos.

Actualmente se utilizan los **criterios inmunohistoquímicos** con una sensibilidad mayor: > 14 leucocitos/mm<sup>2</sup>, con > 4 monocitos/mm<sup>2</sup> y linfocitos LT CD3 > 7/mm<sup>2</sup>.

A pesar de que el diagnóstico es histológico, actualmente podemos hacer un **diagnóstico clínico** sin recurrir a esta técnica, excepto en los casos señalados anteriormente.

Los **criterios diagnósticos** actuales de miocarditis (modificados de la Sociedad Europea de Cardiología) son:

- Presentación clínica:**
    - Dolor torácico agudo, pericárdico o pseudoisquémico.
    - Disnea de nueva aparición (< 3 meses) o subaguda o crónica (> 3 meses), o empeoramiento de la disnea basal asociada o no a signos de fatiga o fallo cardíaco derecho.
    - Palpitaciones con/sin arritmias asociadas, síncope o muerte súbita abortada.
    - Insuficiencia cardíaca congestiva o *shock* cardiogénico que no se explica por otras causas.
  - Exploraciones complementarias:**
    - Alteración funcional o estructural de las pruebas de imagen (RM, ecocardiograma).
    - Alteración tisular en RM cardíaca compatible.
- El **diagnóstico clínico de miocarditis** se establece si:
- Uno o más criterios clínicos + 1 o más alteraciones en las pruebas complementarias sin anomalías en las coronarias, cardiopatía previa o causa extracardiaca.
  - Pacientes asintomáticos + 2 alteraciones en las pruebas complementarias.

*En nuestro caso, la paciente cumplía 2 criterios clínicos (taquicardia supraventricular al ingreso y el shock cardiogénico posterior) asociado a 2 alteraciones en el ecocardiograma y en la RM cardíaca con gadolinio; por lo tanto, se estableció el diagnóstico de miocarditis y se decidió no recurrir a la biopsia endomiocárdica.*

**PREGUNTA 5. EN CUANTO AL TRATAMIENTO AL INGRESO, ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES AFIRMACIONES ES FALSA?**

- Hay que restringir el aporte de fluidos por el *shock* cardiogénico.
- Durante los primeros días precisan tratamiento inotrópico y vasodilatador.
- De forma empírica se puede iniciar tratamiento con gammaglobulina inespecífica por su efecto inmunomodulador.

- d. Se ha demostrado en numerosos estudios el beneficio de iniciar de forma empírica el tratamiento con antivirales.
- e. Se puede iniciar tratamiento empírico con carnitina al ingreso (tras recogida de muestras) si se sospecha una metabolopatía.

**La respuesta correcta es la d.**

Los **principios generales del tratamiento** de la miocarditis son el control de arritmias, el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y el tratamiento etiológico. De forma inicial a todos los pacientes se les recomienda el reposo hasta la resolución de la patología.

En los pacientes con **inestabilidad hemodinámica**:

1. *Terapia de soporte y monitorización continua*: de forma inicial precisan soporte inotrópico y vasodilatador, antiarrítmicos, diuréticos y restringir el aporte de fluidos por la insuficiencia cardiaca.
2. *Soporte extracorpóreo mecánico*: se recomienda establecerlo de forma precoz en pacientes inestables y de presentación fulminante para evitar el daño multiorgánico por hipoperfusión, y en pacientes con deterioro clínico rápido a pesar de tratamiento médico óptimo.

En los pacientes **estables hemodinámicamente** se manejarán con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardiaca congestiva como son los diuréticos, betabloqueantes y los IECAs.

En cuanto al **tratamiento general de la miocarditis**:

- **Tratamiento inmunomodulador**: existe controversia en cuanto a su uso. Existen varias opciones:
  - a. *Gammaglobulina inespecífica*: efecto antiviral. Existe controversia en cuanto a su uso, pero debido a la alta morbilidad y mortalidad de la patología, el beneficio de su uso supera a los efectos secundarios de la gammaglobulina. Dosis: 2 g/kg IV a administrar en dos dosis de 1 g/kg/día, infundidas en 6-8 horas cada 24 horas en las primeras 48 horas de ingreso.
  - b. *Corticoides*: no se justifica su uso habitual excepto en las miocarditis secundarias a enfermedades autoinmunes.
- **Tratamiento antiviral**: la eficacia del tratamiento antiviral empírico es incierta y, por lo tanto, no se recomienda su uso de forma inicial en el tratamiento. Si se recomienda su uso dirigido, si se demuestra una infección por un determinado virus.
- Según el protocolo de miocarditis aguda del Hospital Vall d'Hebron, se recomienda de forma inicial:

- a. Foscarnet: se mantendrá hasta obtener el resultado de las PCR víricas en sangre o en biopsia endomiocárdica. Dosis: 180 mg/kg/día cada 8 horas, IV.
- b. Carnitina: si sospecha de metabolopatía, se recogerán muestras previamente al inicio de esta para su estudio. Dosis: 100 mg/kg/día cada 6 horas, IV.
- c. Azitromicina: para tratar de forma empírica la infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Se recomienda en los pacientes con infección respiratoria previa y en los mayores de 4 años. Dosis: 10 mg/kg/día cada 24 horas, IV u oral, hasta el resultado de la serología.

El tratamiento en función de la biopsia endomiocárdica, dependerá del patrón definido por esta. Si presenta infiltrado inflamatorio sin objetivar presencia vírica se tratará con tratamiento inmunosupresor (metilprednisolona y micofenolato), si se objetiva virus se añadirá tratamiento antiviral específico y si no se objetiva infiltrado inflamatorio ni virus se mantendrá el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

*Al ingreso de la paciente, se inició tratamiento con soporte vasoactivo (dopamina y milrinona), además de antibioterapia empírica con vancomicina y meropenem por la inestabilidad de la paciente y el inicio de fiebre al ingreso. Según el protocolo de miocarditis del Hospital Vall d'Hebron se asoció foscarnet, carnitina, inmunoglobulinas y claritromicina (por antecedente de infección respiratoria). Sedada inicialmente con midazolam y fentanilo en perfusión y relajada con cisatracurio, se mantuvo acoplada a ventilación mecánica convencional en modalidad VCRP con baja asistencia respiratoria.*

*En los siguientes 7 días, se consiguió estabilización hemodinámica progresiva con normalización de la frecuencia cardiaca y la tensión, que permitió disminuir soporte vasoactivo (dopamina máxima 9 µg/kg/min) y milrinona (7 µg/kg/min). Se objetivó un derrame pleural derecho (> 1,5 cm) que precisó tubo de drenaje torácico (durante 4 días), además de atelectasias bilaterales en ambas bases pulmonares objetivadas en controles ecográficos pulmonares seriados.*

*Asimismo, precisó perfusión de furosemida (máx. 1 mg/kg/hora) por la insuficiencia cardiaca, perfusión de potasio por hipopotasemia mantenida con alcalosis metabólica (sin cambios ECG) y perfusión de heparina de forma profiláctica por la hipoquinesia cardiaca. En los controles analíticos se monitorizó la hemoglobina por su*

descenso progresivo, que precisó transfusión de hematies (durante el ingreso precisó 2 transfusiones más). Se inició nutrición parenteral a los dos días de ingreso por la inestabilidad de la paciente, que pudo secuenciarse a nutrición enteral a débito continúa a los 4 días.

En el estudio microbiológico, ADN de citomegalovirus y PCR de CMV en sangre positivas, por lo que se secuenció foscarnet a valganciclovir. Resto de estudio microbiológico: negativo. Se mantuvo antibioterapia empírica hasta completar pauta (vancomicina durante 7 días y meropenem durante 21 días) por imagen ecográfica de condensación con broncograma aéreo en lóbulo inferior izquierdo, con PCR de virus respiratorios positiva para Rhinovirus.

Al décimo día de ingreso, por estabilidad respiratoria y hemodinámica se realizó extubación programada que fracasa por causa respiratoria (taquicardia máx. 200 lpm, regular perfusión periférica y aumento de la dificultad respiratoria, sin hipotensión ni aumento de lactato). Durante los primeros días tras la segunda intubación, se mantuvo estable hemodinámicamente, descenso del soporte vasoactivo (se retira definitivamente dopamina al vigésimo día y la milrinona al decimosexto día de ingreso). Se secuencía perfusión de furosemida a furosemida en bolos asociado a espirolactona.

Se rotó analgesedación a propofol, sevoflurano (en dispositivo Anaconda®), remifentanilo y ketamina para

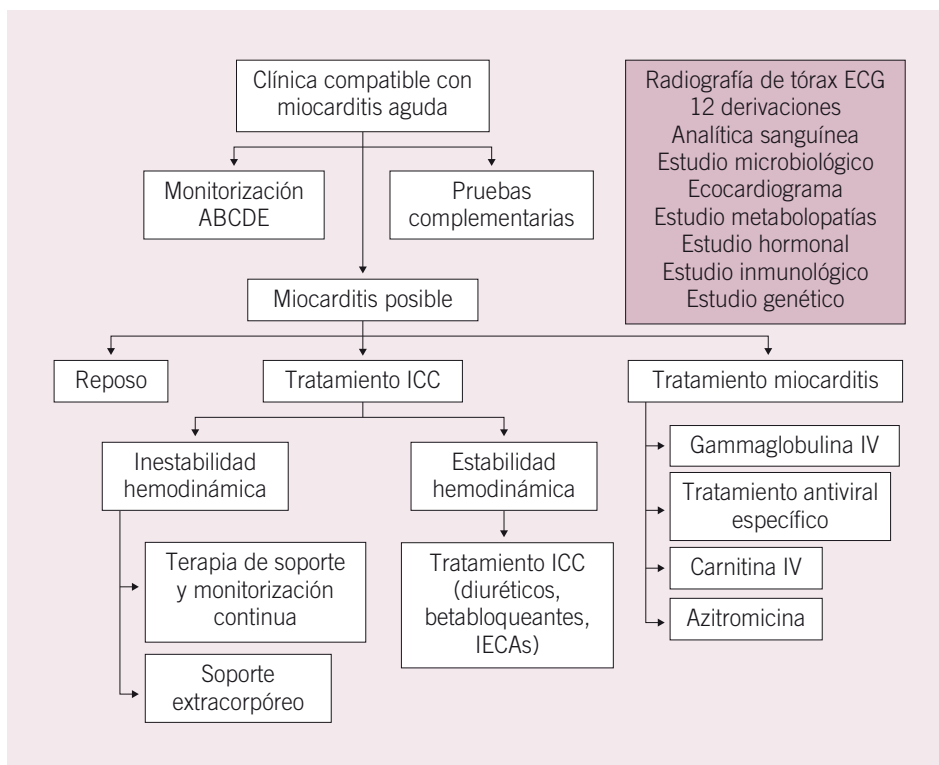
disminuir la sintomatología del síndrome de abstinencia. No precisa relajación durante esta intubación.

Al décimo-octavo día de ingreso, ante la estabilidad mantenida de la paciente, se intenta una nueva extubación programada, bien tolerada, con secuenciación del soporte respiratorio a ventilación no invasiva durante 48 horas. Se rota la analgesedación a dexmedetomidina, cloracepato potásico y metadona por presentar clínica compatible con síndrome de abstinencia. A las 24 horas realiza una crisis convulsiva tónico-clónica generalizada que cede tras administrar benzodiacepinas. EEG: ritmo enlentecido sin actividad irritativa. Tras asociar la crisis al síndrome de abstinencia y al controlar este, no realiza otras crisis epilépticas.

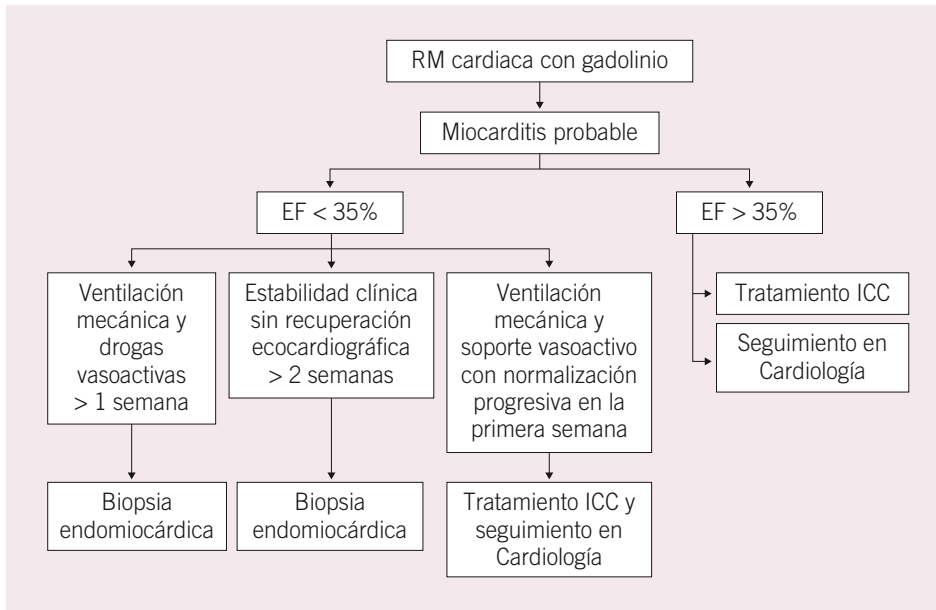
Al décimo-noveno día de ingreso, inicia de nuevo un síndrome febril (durante 3 días) con controles analíticos seriados sin aumento de leucocitos ni reactantes de fase aguda y con bacteriología posterior negativa. Ecografía pulmonar: sin condensaciones.

**PREGUNTA 6. EN CUANTO A LA ÚLTIMA COMPLICACIÓN DE LA PACIENTE, ¿A QUÉ SE CREE QUE FUE DEBIDO? ELIJA LA RESPUESTA CORRECTA.**

- a. Infección bacteriana de origen pulmonar.
- b. Síndrome de abstinencia.
- c. Bacteriemia asintomática.



**FIGURA 3.** Algoritmo de diagnóstico y tratamiento en la fase aguda de la miocarditis aguda.



**FIGURA 4.** Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la miocarditis aguda.

- d. Efecto secundario del valganciclovir.  
e. Ninguna de las anteriores es correcta.

#### **La respuesta correcta es la d.**

Uno de los efectos secundarios descritos del valganciclovir es la fiebre. Se describe como efecto secundario frecuente (afecta 1 de cada 10 personas), con fiebre elevada sin otros síntomas asociados, con bacteriología negativa y sin elevación de reactantes de fase aguda en controles analíticos. La única solución es sustituir el fármaco por otro antiviral que pueda actuar contra el citomegalovirus.

*En nuestra paciente, se secuenció el valganciclovir por foscarnet hasta negativización de la carga viral en sangre, con desaparición del síndrome febril.*

*En los días posteriores, se continuó secuenciando el soporte respiratorio hasta retirarse a los 23 días de ingreso, manteniéndose estable hasta el alta.*

*En cuanto a los controles ecocardiográficos, mantuvo una FEVI de 30-35%, bien tolerada, con tratamiento de insuficiencia cardiaca con captopril, hidroclorotiazida y espirolactona al alta a Planta de Hospitalización.*

*Tras el alta a Planta de Hospitalización, se remitió a centro de referencia de trasplante cardiaco, que mantuvo un seguimiento clínico de la paciente durante los siguientes meses, con normalización de la FEVI progresiva sin precisar trasplante cardiaco finalmente.*

En cuanto al **pronóstico**, la mayor parte de los pacientes normalizan la FEVI de forma progresiva en los siguientes meses, aunque hay un pequeño grupo que desarrollan una miocardiopatía dilatada (del 27-40% de los niños con miocardiopatía dilatada están precedidos por una miocarditis).

Los últimos estudios arrojan que del 5-20% de los niños precisan un trasplante cardiaco y hasta el 14% de los pacientes con miocarditis fallecen durante el proceso agudo (disminuyendo al 5% los que fallecen una vez estabilizados en los siguientes meses).

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- Cooper LT. Myocarditis. N Engl J Med. 2009; 360(15): 1526.
- Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. Circulation. 2014; 129: 115.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013; 34: 2636.
- Allan CK, Fulton DR. Treatment and prognosis of myocarditis in children. Uptodate. Jan 2019.
- Fernández E, Izquierdo J, Gómez M, et al. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la miocarditis aguda en pediatría. H.U. Vall D'Hebron. Marzo 2017.

# Neumonía de etiología infrecuente

*Ponente:* María Melé Casas. *Tutora:* Carmina Guitart Pardellans.  
*Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat.*

Adolescente de 17 años que consulta por tos de una semana de evolución. Refiere fiebre de hasta 38,7°C, malestar general, disnea y tos con esputo hemoptoico. Asocia pérdida de 8 kg de peso en los últimos 6 meses, coincidiendo con cambio de hábitos dietéticos, ejercicio físico e inicio de nuevo trabajo. Niega astenia u otros síntomas sugestivos de síndrome tóxico.

No presenta antecedentes personales patológicos. Fumador habitual de 4-6 cigarrillos/día y de cannabis ocasional. Niega otros hábitos tóxicos. Estudia un módulo de mecánica y realiza prácticas en un taller desde hace 8 meses. No ha hecho viajes recientes. Su abuelo es criador de aves y su tía tiene dos gatos.

Consulta a urgencias por la sintomatología descrita. En la exploración física presenta regular estado general, palidez y disnea. A la auscultación respiratoria destaca hipofonesis y crepitantes en ambas bases. Se monitoriza. La pulsioximetría evidencia hipoxemia (SatHb 83% con FiO<sub>2</sub> 21%), por lo que se inicia oxigenoterapia, se canaliza vía periférica y se extrae analítica sanguínea con hemocultivo. Destaca leucocitosis (28.300/mm<sup>3</sup>), neutrofilia (25.800/mm<sup>3</sup>) y elevación de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva 147 mg/L y procalcitonina 0,45 ng/ml). Asimismo, se realiza radiografía de tórax que muestra infiltrado intersticial bilateral con patrón en vidrio esmerilado difuso, predominantemente en ambas bases (Fig. 1).

Ante la sospecha clínica y radiológica de neumonía atípica, se completa despistaje infeccioso con aspirado nasofaríngeo (PCR para virus respiratorios, incluyendo gripe) que resulta negativo, se coloca PPD y se cursa



**FIGURA 1.** Radiografía de tórax al ingreso. Infiltrado intersticial con patrón en vidrio esmerilado difuso, predominantemente bibasal.

muestra de esputo (cultivo, tinción de Ziehl-Neelsen y PCR *Mycoplasma pneumoniae*).

## **PREGUNTA 1. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO DE ELECCIÓN ANTE LA SOSPECHA DE NEUMONÍA ATÍPICA?**

- Vancomicina.
- Macrólidos.
- Cefalosporinas.
- Penicilinas.
- Fluoroquinolonas.

**La respuesta correcta es la e.**

La etiología más frecuente de la neumonía atípica en niños mayores y adolescentes es debida a *Mycoplasma* y *Chlamydia pneumoniae*. En niños con cuadro clínico sugestivo de neumonía atípica pero sin fiebre, se debe considerar *Chlamydia trachomatis*.

Las fluoroquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino) son el tratamiento empírico de elección en dichos pacientes, ya que presentan un excelente espectro para bacterias Gram negativas y son activas frente a un gran número de patógenos responsables de la neumonía adquirida en la comunidad, incluyendo *Streptococcus pneumoniae* (susceptible y no susceptible a beta-lactámicos), *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*.

*Se mantiene oxigenoterapia con cánulas nasales convencionales y se inicia tratamiento con levofloxacino endovenoso. Persiste febril, empeoramiento respiratorio progresivo con mayor sensación de disnea, aumento de la taquipnea y de las necesidades de FiO<sub>2</sub>. Se incrementa el soporte respiratorio a oxigenoterapia con cánulas nasales de alto flujo y se modifica antibioterapia a ceftriaxona y azitromicina. Pese a ello, persiste insuficiencia respiratoria aguda, hipoxemia (SatHb 88% con FiO<sub>2</sub> 0,5) e hipercapnia (pCO<sub>2</sub> 78,6 mmHg). Se decide trasladar a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos para optimizar soporte respiratorio con ventilación no invasiva (parámetros máximos 14/7) sin mejoría, por lo que se decide intubación endotraqueal e inicio de ventilación mecánica convencional.*

**PREGUNTA 2. ¿QUÉ TUBO ENDOTRAQUEAL Y QUÉ MEDICACIÓN SE USARÍA PARA INTUBAR A ESTE PACIENTE?**

- Atropina + Fentanilo + Midazolam + Succinilcolina. TET 7.
- Atropina + Ketamina + Propofol + Rocuronio. TET 7.
- Atropina + Fentanilo + Midazolam + Rocuronio. TET 8.
- Atropina + Etomidato + Midazolam + Succinilcolina. TET 8.
- Atropina + Etomidato + Fentanilo + Rocuronio. TET 6,5.

**La respuesta correcta es la c.**

El tubo endotraqueal (TET) deberá ser elegido en función de la edad del paciente, utilizando la siguiente fórmula:

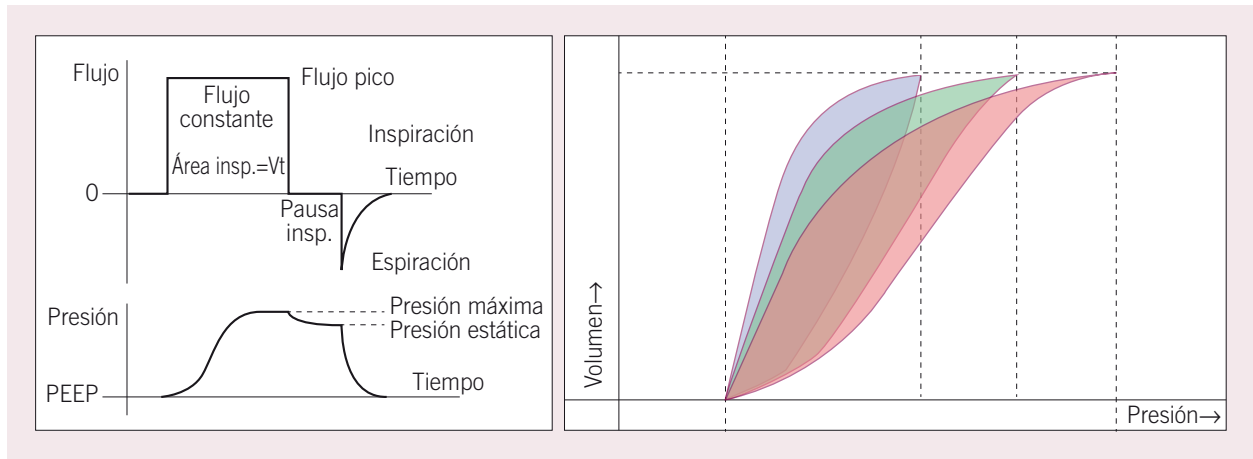
$$TET = \frac{4 + \text{edad (años)}}{4}$$

Estos cálculos son una mera aproximación y deben estar siempre disponibles un tubo medio punto más pequeño y otro medio punto más grande. Antes de fijar el TET, se debe confirmar la profundidad correcta de inserción mediante auscultación pulmonar, radiografía de tórax o fibroscopia.

Tras elegir el TET que va a ser utilizado, hay que aplicar la secuencia rápida de intubación. En primer lugar, la premedicación con atropina (0,02 mg/kg) está indicada, sobre todo en menores de 1 año para prevenir la bradicardia vagal y en aquellos pacientes en los que se vaya a utilizar succinilcolina. No se debe administrar si el paciente presenta taquicardia.

En segundo lugar se indica el analgésico a utilizar:

- Fentanilo (1-2 mcg/kg): opioide, se debe infundir lentamente por riesgo de tórax rígido.
- Ketamina (1-2 mg/kg): analgésico y anestésico. Produce liberación de catecolaminas, por lo que aumenta la frecuencia cardiaca, la presión arterial y el gasto cardiaco. Aunque clásicamente se creía que aumentaba la presión intracraneal (PIC), esto no ha sido demostrado. De hecho, sería una alternativa adecuada en pacientes con hipertensión intracraneal (HTIC) e hipotensión. Seguidamente se administra el sedante:
- Midazolam (0,1 mg/kg): puede producir depresión miocárdica e hipotensión.
- Etomidato (0,2-0,3 mg/kg): no tiene efecto a nivel hemodinámico, con lo que preserva la presión de perfusión cerebral, disminuye la PIC y el gasto metabólico cerebral. Dado que inhibe la 11-beta-hidroxilasa, enzima necesaria para la síntesis adrenal, está contraindicado en los pacientes con sepsis, con una sola dosis puede suprimir la síntesis adrenal.
- Tiopental (3-5 mg/kg): disminuye el flujo sanguíneo cerebral y la demanda metabólica cerebral, por lo que es de elección en HTIC y *status* epiléptico. Como efecto secundario, provoca depresión miocárdica y vasodilatación periférica, por lo que solo está indicado en pacientes hemodinámicamente estables.
- Propofol (1-2 mg/kg): como ventaja, la rapidez de acción. Como efecto secundario, es muy hipotensor. Finalmente, el relajante muscular:
- Despolarizante: succinilcolina (0,5-1 mg/kg), inicio de acción muy rápido (10 segundos) y muy corta duración (5-10 min). Tiene múltiples efectos secundarios: bradicardia, rabiomiolisis con hiperkaliemia, hipertermia maligna y aumento de la presión intracraneal e intraocular.



**FIGURA 2.** Patrón restrictivo. En la gráfica volumen-presión, la pendiente de la curva está horizontalizada. Se observa sobredistensión (fase final de la rama inspiratoria horizontalizada).

- No despolarizantes: rocuronio (1 mg/kg), muy seguro, mínimos efectos secundarios, aunque con duración mayor; cisatracurio (0,1-0,3 mg/kg), indicado en insuficiencia renal o hepática. Ambos disponen de antídoto, la neostigmina.

En el caso de este paciente, se elige un TET del número 8. Se premedita con atropina, fentanilo como analgésico y midazolam como sedante. Se utiliza rocuronio como relajante muscular, aunque se podría haber elegido cualquier fármaco de los no despolarizantes.

Se inicia ventilación mecánica convencional, observándose por gráfica de presión-tiempo y bucle de presión-volumen, patrón pulmonar restrictivo, con presión pico similar a presión meseta y disminución de la compliance (Fig. 2).

### PREGUNTA 3. ¿CUÁL ES LA ESTRATEGIA DE VENTILACIÓN ANTE UN PACIENTE CON PATRÓN RESTRICTIVO?

- Vc bajo, FR elevada, PIP baja, PEEP elevada.
- Vc bajo, FR elevada, PIP alta, PEEP normal.
- Vc normal, FR normal, PIP alta, PEEP normal.
- Vc bajo, FR baja, PIP baja, PEEP baja.
- Vc alto, FR baja, PIP baja, PEEP elevada.

**La respuesta correcta es la a.**

La estrategia ventilatoria del patrón restrictivo tiene como objetivo evitar el daño pulmonar por sobredistensión y apertura-colapso cíclico de los alveolos. Para ello, se precisa de suficiente PEEP para lograr reclutamiento alveolar y mejorar la capacidad residual funcional (CRF), así como volúmenes corrientes en el rango bajo fisiológico

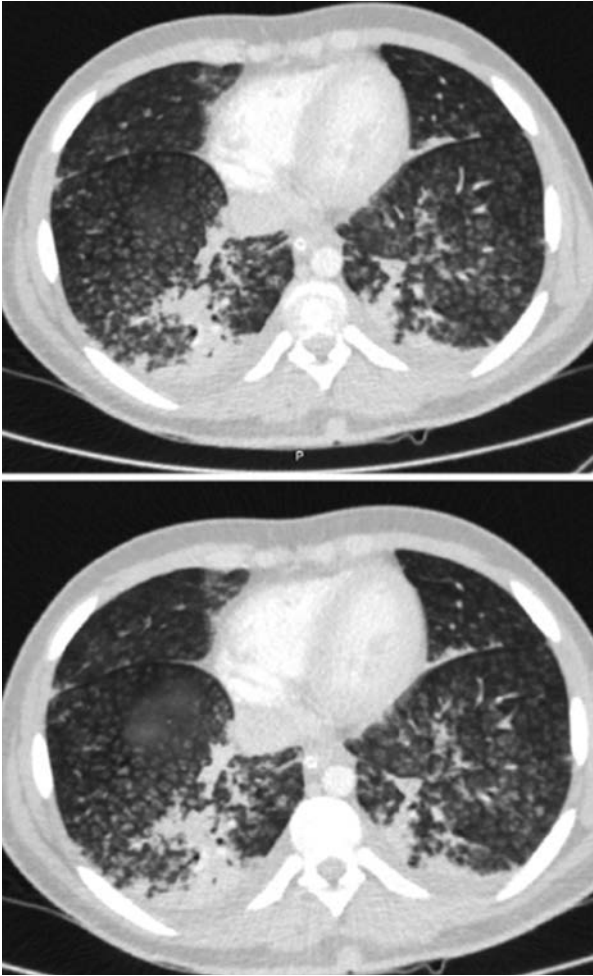
para peso/edad predicho, pudiendo ser más bajos (3-6 ml/kg peso ideal) de acuerdo a la gravedad de la enfermedad. Es conveniente limitar PIP, con una diferencia entre PIP y PEEP < 20 cmH<sub>2</sub>O, siendo ideal < 15 cmH<sub>2</sub>O. Se permiten hipoxemia e hipercapnia permisivas.

Los parámetros respiratorios iniciales son una PEEP de 7, T inspiratorio 0,6-1 segundo, FiO<sub>2</sub> 45-50% con lo que mantiene SatHb 93-95%, Vt 300-350 ml (3-4 ml/kg) y FR 35x' con lo que realiza presiones pico 35-38 mmHg con presiones meseta 30-32 mmHg. Los controles gasométricos muestran hipercapnia con pH conservado.

Se completa antibioterapia, 5 días de azitromicina y 7 días de ceftriaxona. La lectura del PPD y el resultado del quantiferón resultan negativos. La PCR Mycoplasma pneumoniae y el cultivo de esputo también son negativos. Se amplía estudio etiológico con la realización de un lavado broncoalveolar (BAL), se cursan serologías en sangre periférica, estudio reumatológico e inmunológico. Se solicita TC pulmonar donde destaca afectación pulmonar severa caracterizada por afectación nodulillar alveolar, centrolobulillar, bilateral y simétrica (Fig. 3).

### PREGUNTA 4. ANTE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y LOS HALLAZGOS DEL TC PULMONAR, ¿CUÁL SERÍA LA PRINCIPAL SOSPECHA DIAGNÓSTICA?

- Tuberculosis miliar.
- Neumonía lobar.
- Neumopatía intersticial.
- Neumonía atípica.
- Tuberculosis pulmonar primaria.



**FIGURA 3.** TC pulmonar. Afectación pulmonar severa caracterizada por afectación nodulillar alveolar centrolobulillar bilateral y simétrica.

**La respuesta correcta es la c.**

Las neumopatías intersticiales son un grupo heterogéneo de neumopatías, con características radiológicas, fisiológicas y clínicas similares. Normalmente su inicio es en el intersticio, pero frecuentemente asocian afectación extensa del parénquima pulmonar, alveolar y de la arquitectura de la vía aérea.

Pueden ser debidas a numerosas causas, ya sea por enfermedades infecciosas (cryptococcosis, *Pneumocys-*

*tis jirovecii*, coccidioidomicosis); causa ocupacional por exposición a agentes orgánicos o inorgánicos (asbestosis, silicosis, beriliosis); inducida por drogas/radiación, debidas a enfermedades del tejido conectivo (polimiositis/dermatomiositis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, enfermedades mixtas del tejido conectivo), o idiopáticas (sarcoidosis, neumonía intersticial idiopática).

Hay múltiples clasificaciones. Una de ellas es la clasificación según la instauración clínica, dividiéndose en agudas, subagudas o crónicas (Tabla 1).

*Se reciben los resultados cursados para el estudio etiológico. Inicialmente presenta serologías en sangre periféricas positivas (IgM Chlamydia pneumoniae 1,4/1, IgM Mycoplasma pneumoniae 2,5/1 y IgM VVZ 2,3/1), que se negativizan en un nuevo control a las dos semanas. En el BAL, llama la atención la presencia de 15% de eosinófilos (sin presencia de eosinofilia en sangre periférica), resultando el resto del estudio infeccioso negativo (cultivo, PCR VEB, VVZ, adenovirus, CMV y P. jiroveci).*

**PREGUNTA 5. ANTE DICHS RESULTADOS, ¿CUÁL SERÍA LA PRINCIPAL SOSPECHA DIAGNÓSTICA?**

- Enfermedad del tejido conectivo.
- Neumopatía intersticial aguda idiopática.
- Sarcoidosis.
- Neumonía eosinofílica aguda.
- Neumonía intersticial inducida por drogas.

**La respuesta correcta es la d.**

La neumonía eosinofílica aguda, cursa típicamente con clínica de tos y dificultad respiratoria, además puede asociar fiebre e hipoxemia. A nivel radiológico son característicos los infiltrados alveolo-intersticiales pulmonares bilaterales. Es un criterio diagnóstico la presencia de eosinofilia en sangre periférica o en otros niveles, siendo su presencia en el lavado broncoalveolar necesariamente

**TABLA 1.** CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROPATÍAS SEGÚN INSTAURACIÓN.

| Aguda                            | Subaguda                        | Crónica                                  |
|----------------------------------|---------------------------------|--|
| Intersticial aguda idiopática    | Sarcoidosis                     | Fibrosis pulmonar idiopática             |
| Eosinofílica aguda               | Inducida por drogas             | Sarcoidosis                              |
| Neumonitis por hipersensibilidad | Síndrome hemorragia alveolar    | Neumonitis por hipersensibilidad crónica |
| Criptogénica organizativa        | Criptogénica organizativa       | Histiocitosis células de Langerhans      |
|                                  | Enfermedad del tejido conectivo |  |

superior al 25%. Si se sospecha dicha entidad, se debe tener presente la hipersensibilidad inducida Ag *Aspergillus* (ABPA) en aquellos pacientes con antecedentes de asma atípico o fibrosis quística. Puede ser secundaria a diferentes causas como infecciones parasitarias (*ascaris*, *equinococosis*, *toxocariasis*...), fúngicas (coccidioides...) o micobacterias. Además, puede asociarse a enfermedades sistémicas (reumatológicas, inmunitarias o neoplásicas), reacciones farmacológicas (sulfamidas, nitrofurantoína), tóxicos (aceite de colza) o inhalantes (cocaína).

*Ante la sospecha diagnóstica de neumonía eosinofílica aguda, sin poder confirmarse el diagnóstico definitivo por no cumplir el criterio de presencia de más de 25% de eosinófilos en el BAL y habiendo excluido otras causas como la tuberculosis, se decide iniciar tratamiento con megabolos de corticoides. Se repite BAL tras una semana de evolución y el resultado de la citología en este caso resulta normal. Se considera la posibilidad del resultado negativo por haber recibido tratamiento corticoideo, aunque se mantienen como posibles, otras hipótesis diagnósticas. Se obtienen resultados de más estudios previamente cursados, siendo también negativos: estudio inmunitario normal (poblaciones linfoides e inmunoglobulinas), estudio reumatológico negativo (VSG 36 mm, LDH 410 U/L, FR < 5 U/ml. IgG e IgM anticardiolipina y anti B2glicoproteína negativos, complemento normal, ANA y ANCA negativos), función tiroidea normal y estudio en heces con parásitos negativos.*

*De acuerdo a la anamnesis inicial, se cursan IgG específicas (precipitinas) en heces, para aves. Se obtienen los siguientes resultados: *Aspergillus fumigatus* negativo, anti *Thermoactinomyces vulg* negativo y antígeno de paloma positivos (proteína sérica de paloma 7,21 mg/L, pluma de paloma 4,99 mg/L y excrementos de paloma 4,98 mg/L). Ante este hallazgo, se llega al diagnóstico definitivo de neumonitis por hipersensibilidad (o alveolitis alérgica extrínseca).*

La neumonitis por hipersensibilidad es una patología pulmonar de origen inmunológico, infrecuente en niños y normalmente ocasionada por una exposición ocupacional. Se asocia a la exposición masiva a alérgenos aviarios o fúngicos.

A nivel fisiopatológico, la inhalación reiterada de antígenos orgánicos (aves, hongos o sustancias químicas de síntesis), da lugar a una producción de IgG específica (precipitina) dirigida a estos antígenos. En el individuo

sensibilizado, la unión de precipitinas con el antígeno, forma inmunocomplejos (reacción de hipersensibilidad tipo III), que activan la cascada del complemento, ocasionando alveolitis neutrofílica.

La clínica se inicia a las 4-6 horas de la exposición intensa al antígeno. El cuadro clínico consiste en fiebre, mialgias, malestar general, tos y dificultad respiratoria. A la exploración física son frecuentes los crepitantes en ambas bases pulmonares. A nivel analítico, se objetiva leucocitosis, neutrofilia y elevación de reactivos de fase aguda. En las pruebas de imagen, se observan infiltrados retículo-nodulares de predominio basal. Es un hecho distintivo la hipoxemia con patrón restrictivo. La confirmación diagnóstica se basa en la determinación de las precipitinas específicas del antígeno responsable. El tratamiento consiste en evitar la exposición al antígeno desencadenante, así como el contacto con fuentes de proteína aviaria (pluma edredones, abrigos...), sin precisar evitar alimentos. El fármaco de elección son los corticoides sistémicos. A nivel pronóstico, en la forma aguda la clínica desaparece al retirar la exposición. En cambio en la forma subaguda/crónica, puede tardar meses en mejorar o no restituirse completamente.

*El caso de este paciente es compatible con el diagnóstico final de neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca) a las aves por el antecedente de contacto con palomas (abuelo cuidador de aves en casa), la sintomatología descrita, los hallazgos del TC pulmonar (nódulos de contornos mal definidos en posición centrolobulillar, sugestivos de ocupación del espacio aéreo) y el resultado positivo de las precipitinas (IgG específicas). Por este motivo, tras el tratamiento con megabolos de metilprednisolona endovenosa (1 g/24 h) durante 3 días se continúa corticoterapia de mantenimiento (60 mg/día).*

*Volviendo a la evolución clínica, tras el inicio de ventilación mecánica convencional, en el que presenta inicialmente patrón restrictivo, aparecen dificultades para la correcta oxigenación con valores de presión arterial de oxígeno (PaFi) de 120 e índice de oxigenación (IO) de 26.*

#### **PREGUNTA 6. ¿QUÉ INDICAN LOS VALORES DE PRESIÓN ARTERIAL DE OXÍGENO (PaFi) E ÍNDICE DE OXIGENACIÓN (IO)?**

- Evolución a SDRA leve.
- Evolución a SDRA moderada.
- Evolución a SDRA grave.

- d. Correcta oxigenación.
- e. Ninguna de las anteriores.

**La respuesta correcta es la c.**

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) constituye la expresión clínica de un edema pulmonar grave de origen no cardiogénico. Es la entidad clínica más característica dentro de la insuficiencia respiratoria hipoxémica o tipo I.

Mediante una lesión pulmonar directa o en asociación a un daño extrapulmonar, se ocasiona una respuesta inflamatoria sistémica que lesiona la barrera alveolo-capilar pulmonar y provoca edema, incremento del cortocircuito intrapulmonar y disminución de la complianza.

Para considerarse SDRA deben cumplirse los siguientes criterios: patología respiratoria aguda, edema pulmonar grave no cardiogénico, radiografía de tórax con presencia de infiltrados en el parénquima pulmonar bilaterales (unilaterales), SaFi < 270 o PaFi < 300 y CPAP > 5 cmH<sub>2</sub>O.

En la patogénesis del SDRA se describe un daño inflamatorio en el endotelio y epitelio pulmonar, que produce un incremento en la permeabilidad vascular a nivel de la microcirculación, favoreciendo el paso de un edema rico en proteínas al alveolo y al intersticio pulmonar, incluso en presencia de una presión vascular pulmonar normal. Como consecuencia, se produce una alteración en el intercambio de gases secundario a la anormal ventilación/perfusión donde destaca la hipoxemia, mientras que el incremento del espacio muerto impide la correcta eliminación de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). Asimismo, comporta una disminución de la distensibilidad pulmonar como consecuencia de la rigidez de un pulmón pobremente aireado.

La clasificación de gravedad en el SDRA en pediatría se basa en el grado de hipoxia, detallándose en la tabla a continuación (Tabla 2). Estos índices no deben aplicarse a niños con cardiopatía congénita cianósante.

*En el paciente de este caso, se cumplen todos los criterios de SDRA, correspondiendo a SDRA moderado-grave por PaFi de 120 e IO de 26.*

**PREGUNTA 7. ANTE LA EVOLUCIÓN RÁPIDA A SDRA GRAVE, ¿QUÉ MEDIDAS PODRÍAN ADOPTARSE EN PRIMER LUGAR?**

- a. VAFO.
- b. ECMO.

**TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD DEL SDRA.**

| PaFi = PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | IO = FiO <sub>2</sub> (%) x MAP/PaO <sub>2</sub> |
|---|--|
| < 100: SDRA grave                         | > 16: SDRA grave                                 |
| 100-200: SDRA moderado                    | 8-16: SDRA moderado                              |
| 200-300: SDRA leve                        | 4-8: SDRA leve                                   |

PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; MAP: presión media en la vía aérea.

- c. Maniobras de reclutamiento.
- d. Alternar decúbito-prono.
- e. c y d son correctas.

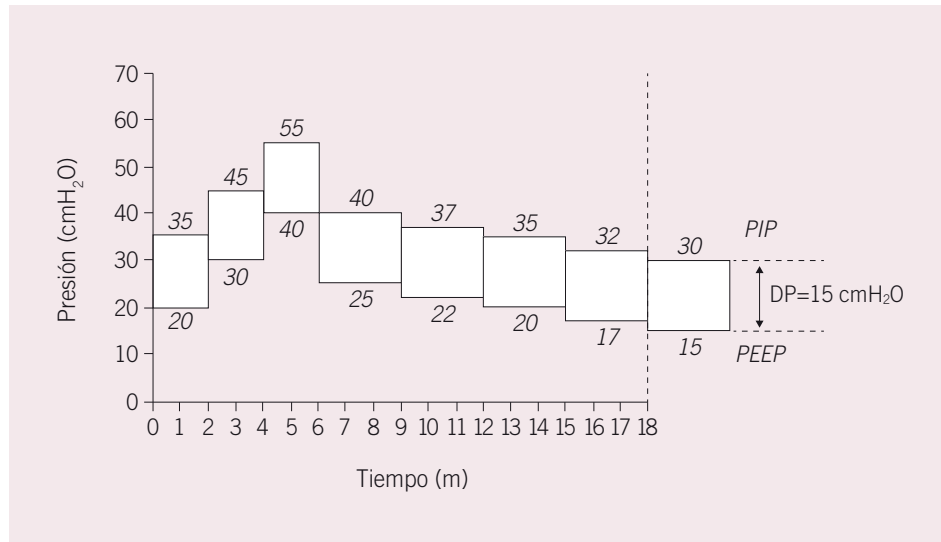
**La respuesta correcta es la e.**

El conocimiento de la fisiopatología del SDRA ha llevado a optimizar las estrategias de ventilación mecánica convencional con un objetivo doble. Por una parte conseguir el reclutamiento de la máxima cantidad posible de tejido pulmonar, manteniendo “abierto” durante todo el ciclo respiratorio un volumen pulmonar suficiente que disminuya el cortocircuito intrapulmonar y garantice un intercambio gaseoso mínimo. Por otra parte, evitar el desarrollo de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica, producida por la sobredistensión (volutrauma), colapso cíclico de unidades broncoalveolares (atelectotrauma) o empleo de FiO<sub>2</sub> elevadas, además del consiguiente biotrauma.

Este doble objetivo se consigue a través de una estrategia ventilatoria que consiste en:

- La limitación del volumen corriente (Vc) y la presión meseta (Pplat) con la que son distendidos los alveolos al final de inspiración. La Pplat es la que produce el reclutamiento del tejido atelectasiado. El límite de Vc se ha establecido en 6 ml/kg, y puede considerarse una hipercapnia permisiva.
- El empleo de una presión de distensión continua (PEEP) suficientemente elevada como para evitar el colapso espiratorio del máximo número posible de alveolos, manteniéndolos reclutados durante todo el ciclo respiratorio, minimizando el *shunt* intrapulmonar y maximizando la posibilidad de oxigenar la sangre. Se determinará la PEEP óptima según el valor de PaFi, con un objetivo PaFi > 150-170.

La ventilación de alta frecuencia (VAFO) no ha demostrado ser superior a la ventilación mecánica convencional optimizada. Solo en pacientes con síndrome de fuga aérea (neumotórax, etc.) podría considerarse como la modalidad ventilatoria de primera elección.



**FIGURA 4.** Maniobra de reclutamiento (Hodgson, 2011).

Las maniobras de reclutamiento (MR) consisten en incrementos transitorios de la presión de insuflación aplicados con el fin de reclutar unidades alveolares colapsadas, seguidos de un ajuste de PEEP en el nivel óptimo ( $\text{PaFi} > 150\text{-}170$ ).

Se han descrito dos MR alveolar: la insuflación mantenida y los incrementos de la PEEP.

- La insuflación mantenida se produce mediante la aplicación de una presión positiva continua alta (40  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) durante un breve periodo de tiempo (40 segundos).
- Los incrementos de la PEEP utilizan aumentos graduales en la meseta y en las PEEP para reclutar los alveolos progresivamente con el tiempo. En comparación con la insuflación mantenida suponen menos postcarga del ventrículo derecho, menor afectación hemodinámica y son mejor toleradas.

Esta es la maniobra usada en el ensayo clínico de Hodgson (Fig. 4). En la preparación previa a la MR el paciente debe estar en decúbito supino con la cabeza a  $30^\circ$ , sedado y si precisa relajado, ventilado en ventilación controlada por presión (PC), con un  $V_c = 6 \text{ ml/kg}$  de peso ideal,  $P_{\text{plat}} < 30 \text{ cmH}_2\text{O}$  y  $\text{FiO}_2$  ajustada para obtener una  $\text{SatO}_2$  de 90-92%. Se realiza un incremento escalonado de PEEP de 10 en 10  $\text{cmH}_2\text{O}$  cada 2 minutos manteniendo un gradiente de presión de 15  $\text{cmH}_2\text{O}$ . Una vez se alcanza una PEEP de 40  $\text{cmH}_2\text{O}$  se inicia el descenso de PEEP cada 3 minutos hasta alcanzar el nivel mínimo de 15  $\text{cmH}_2\text{O}$ . La maniobra completa dura 18 minutos.

De igual forma se puede realizar la maniobra con incrementos de PEEP de 5  $\text{cmH}_2\text{O}$  cada 2 minutos, con

un descenso igual que el descrito previamente. En este caso la maniobra duraría 22 minutos.

Si se observa una disminución de más del 1% del máximo de la  $\text{SatO}_2$  durante el descenso de PEEP o una desaturación de menos de 90% significa que hemos alcanzado el punto de desreclutamiento.

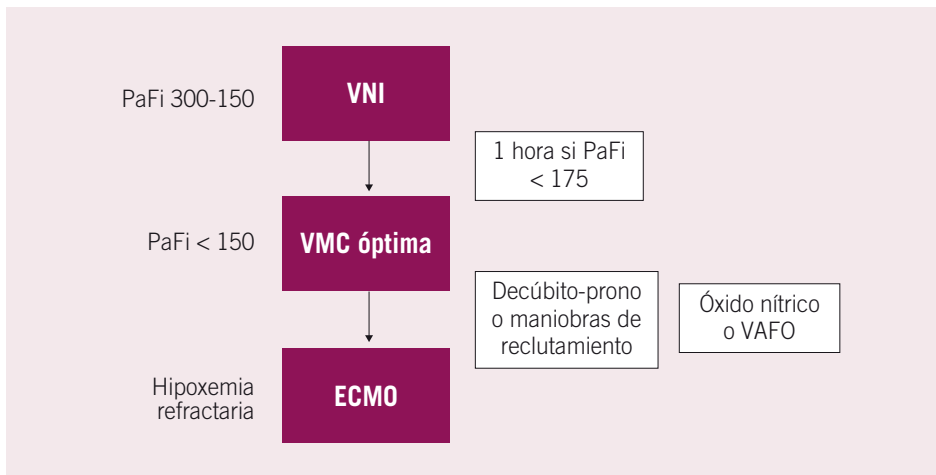
La ventilación en decúbito prono puede constituir una maniobra terapéutica económica, segura y relativamente fácil de aplicar que consigue mejorar la oxigenación en pacientes pediátricos con SDRA. Sin embargo, se ha demostrado que solo disminuye significativamente la mortalidad en los pacientes en los que no se ha conseguido un reclutamiento suficiente ( $\text{PaFi} < 100$ ) por otros medios. Además, se sabe que su efecto desaparece una vez que los pacientes han conseguido ser oxigenados hasta una  $\text{PaFi} > 160$ . En conclusión, puede ser considerada solo terapia de segunda línea para mejorar el reclutamiento de los pacientes gravemente hipoxémicos que han podido ser reclutados por otros medios.

*Ante paciente con evolución a SDRA grave, se optimizan los parámetros respiratorios, se realizan maniobras de reclutamiento (hasta PEEP de 35) y se alterna posición decúbito-prono. Recibe corticoterapia a dosis de mantenimiento.*

*A partir del 4º día de ingreso, presenta mejoría progresiva de la hipoxemia ( $\text{PaFi} 263$ , IO 8) que permite iniciar el descenso de PEEP. Presenta mejoría clínica, auscultatoria y radiológica (Fig. 5). Se extuba de forma electiva a ventilación no invasiva al 12º día. Tras 72 horas de VNI se inician descansos, con retirada progresiva de oxigenoterapia. Es dado de alta a domicilio con corticoterapia y seguimiento por Neumología.*



**FIGURA 5.** Radiografía de tórax. Mejoría radiológica durante el ingreso.



**FIGURA 6.** Algoritmo de soporte respiratorio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011; 53: e25.
- De Luca D, Piastra M, Chidini G, et al. The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus. *Intensive Care Med.* 2013; 39: 2083-91.
- Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015; 16: 428-39.
- Grupo de Trabajo de Respiratorio, SECIP. Manual de Ventilación Mecánica Pediátrica y Neonatal. Madrid: Ergon; 2015.
- López-Fernández Y, Martínez de Azagra A, de la Oliva P, et al. The Pediatric Alien Study: incidence and outcome of the acute respiratory syndrome in children. *Critical Care Med.* 2012; 40: 3238-45.

# Trombosis protésica mitral tratada mediante fibrinólisis sistémica r-TPA

*Ponente:* Sergi Huerta Calpe. *Tutor:* Vicent Modesto Alapont.  
*Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.*

*Recién nacido pretérmino tardío sin antecedentes perinatales de interés que consulta a los tres meses de vida por cuadro de dificultad respiratoria progresiva de 24 horas de evolución, habiendo realizado un vómito y una deposición líquida aislada en la hora previa a su llegada a urgencias. En la exploración física inicial presenta una saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) del 93% sin oxigenoterapia. Se encuentra afebril, somnoliento e hipotónico. Hemodinámicamente destaca una taquicardia mantenida (190 lpm) con relleno capilar enlentecido sin hipotensión (90/50 mmHg), todo ello en contexto de taquipnea (90 rpm) con quejido y tiraje subcostal. La auscultación cardiopulmonar revela la presencia de un soplo sistólico 2/6 en borde esternal izquierdo con una buena entrada de aire bilateral.*

## **PREGUNTA 1. ¿CUÁL SERÍA SU PRINCIPAL SOSPECHA DIAGNÓSTICA EN EL MOMENTO ACTUAL?**

- Shock séptico descompensado.*
- Shock séptico compensado.*
- Shock hipovolémico descompensado.*
- Shock cardiogénico compensado.*
- Shock obstructivo compensado.*

### **La respuesta correcta es la b.**

El *shock* se define como la situación clínica que sobreviene cuando los tejidos reciben un aporte de oxígeno insuficiente para suplir sus necesidades. Dicho desequilibrio provoca un déficit energético celular que, de no corregirse, conduce rápidamente a un fracaso multiorgánico y muerte. Clínicamente encontraremos taquicardia

como hallazgo inicial, seguido de un deterioro del nivel de conciencia, taquipnea y palidez cutánea con relleno capilar enlentecido (*shock* frío) o en *flash* (*shock* caliente). En fases más avanzadas suele aparecer hipotensión.

Distinguimos cuatro tipos de *shock*:

- **Shock distributivo:** caracterizado por una disminución de las resistencias vasculares sistémicas, que el organismo trata de compensar mediante el aumento de la frecuencia cardiaca (FC) para mantener un gasto cardiaco (GC) que permita sostener una tensión arterial (TA) en rango. Encontramos este tipo de *shock* como manifestación habitual del *shock* séptico, anafiláctico o neurogénico.
- **Shock hipovolémico:** desencadenado por una disminución del GC secundario a una reducción del volumen intravascular, ya sea sangre (hemorrágico) o plasma (no hemorrágico) por vía renal, digestiva o cutánea.
- **Shock obstructivo:** se produce una disminución del gasto cardiaco resultado de una obstrucción mecánica que dificulta el flujo sanguíneo por algún punto del sistema circulatorio.
- **Shock cardiogénico:** consecuencia de la alteración de alguno de los elementos de la función cardiaca, ya sea de causa miopática (reducción de la capacidad contráctil), arrítmica o mecánica (problema intracardiaco que comprometa el GC como, por ejemplo, defectos septales masivos o lesiones valvulares). Suele ser el escenario final de cualquier tipo de *shock*.

Desde la perspectiva cronológica, y dejando a un lado la fisiopatología, distinguimos tres etapas comunes en todas las situaciones de *shock*:

- **Shock compensado:** en esta fase ya existe una alteración circulatoria que compromete la perfusión tisular, pero se ponen en marcha una serie de mecanismos compensadores que todavía permiten mantener la homeostasis (redistribución del flujo sanguíneo a órganos nobles, incremento del gasto cardiaco mediante taquicardia, etc.). Es de vital importancia reconocer de forma temprana los signos y síntomas característicos de esta fase, ya que el inicio precoz de un manejo terapéutico dirigido tiene unas posibilidades de éxito mucho mayores que si se inicia en etapas posteriores.
- **Shock descompensado:** fracaso de los mecanismos compensadores, por lo que sobreviene hipotensión y se establece el fallo multiorgánico (FMO).
- **Shock irreversible:** la evolución del FMO induce una respuesta inflamatoria generalizada con daño celular y endotelial que agrava las alteraciones circulatorias preexistentes. Una vez establecida esta fase la evolución es fatal independientemente de las medidas que se lleven a cabo.

*Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la anamnesis y la exploración clínica podemos asumir que el paciente se encuentra en situación de shock compensado. Aunque en un primer momento no podemos establecer con seguridad ante cuál de todos los tipos nos encontramos, asumiremos como opción más probable un posible origen infeccioso, ya que es la opción más frecuente y que requiere una actuación específica más urgente. A pesar de ello y de no presentar antecedentes de cardiopatía conocida, no podemos olvidar que puede tratarse también de un shock cardiogénico. Por otro lado, parece mucho menos probable que ante la ausencia de sangrado activo y con las escasas pérdidas digestivas descritas nos encontremos ante un shock hipovolémico.*

## PREGUNTA 2. ¿CUÁL SERÍA SU ACTUACIÓN INICIAL?

- Oxigenoterapia, extracción de analítica con enzimas cardíacas y radiografía de tórax urgente.
- Oxigenoterapia, extracción de analítica y hemocultivo. Conectar a ventilación no invasiva y valorar el inicio de antibioterapia según el resultado analítico.
- Oxigenoterapia, expansión de volumen, analítica sanguínea y hemocultivo, previo inicio de antibioterapia.
- Intubación, extracción de analítica y hemocultivo, previo inicio de antibioterapia.
- Oxigenoterapia, vía periférica para extracción de analítica con enzimas cardíacas y avisar a cardiólogo de guardia para realización de ecocardiografía urgente.

### **La respuesta correcta es la c.**

Una vez identificado al paciente en situación de *shock* nuestro objetivo debe ser restablecer la adecuada perfusión y oxigenación de los tejidos lo más rápidamente posible para evitar el daño tisular. El tratamiento debe buscar normalizar tanto los parámetros clínicos (relleno capilar, diuresis, nivel de conciencia, temperatura, etc.) como los hemodinámicos (FC, TA,  $S_{vc}O_2$ , etc.).

La atención inicial del *shock* séptico debe contemplar asegurar la vía aérea y aplicar oxígeno a alto flujo. Seguidamente se canalizarán dos vías venosas periféricas para expandir volumen hasta 60 ml/kg vigilando una eventual sobrecarga de volumen (crepitantes, hepatomegalia, etc.). Salvo la presencia de una insuficiencia respiratoria franca, se recomienda demorar la intubación orotraqueal hasta haber administrado dicha carga de volumen, ya que la medicación habitualmente empleada en la secuencia rápida de intubación, puede ocasionar cierta inestabilidad hemodinámica en este grupo de pacientes. A continuación se debe extraer una analítica sanguínea y un hemocultivo previo inicio de antibioterapia sistémica en la primera hora desde el reconocimiento del cuadro. Las demás exploraciones complementarias tales como la radiografía de tórax o la ecocardiografía nunca deben anteponerse ni retrasar las maniobras de reanimación comentadas, a pesar de que puedan ser de utilidad para alcanzar el diagnóstico etiológico final.

*Precisa un total de dos expansiones de volumen con suero salino fisiológico a 20 ml/kg, tras las cuales se normaliza la frecuencia cardíaca y recupera un relleno capilar adecuado. Se inicia antibioterapia sistémica con cefotaxima 300 mg/kg/día previo extracción de analítica sanguínea y hemocultivo.*

*Analítica sanguínea: Hb 8,3 g/dl; leucocitos  $14 \times 10^9$ /mcl (neutrófilos  $7 \times 10^9$ /mcl); plaquetas  $327 \times 10^9$ /mcl; creatinina 0,23 mg/dl; urea 21 mg/dl; proteína C Reactiva 3,48 mg/L; procalcitonina 0,35 ng/ml.*

*A los pocos minutos de su llegada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIP) presenta empeoramiento clínico con aumento del trabajo respiratorio y de las necesidades de oxígeno, precisando intubación con TET n<sup>o</sup>4 y conexión a ventilación mecánica invasiva ( $FiO_2$  0,4). Se*



**FIGURA 1.** Radiografía de tórax.

canaliza catéter venoso central yugular derecho y catéter arterial femoral.

Gasometría arterial: pH 7,21; pCO<sub>2</sub> 50 mmHg; PaO<sub>2</sub> 100 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25 mmol/L, EB 0,2 mmol/L; láctico 4 mmol/L.

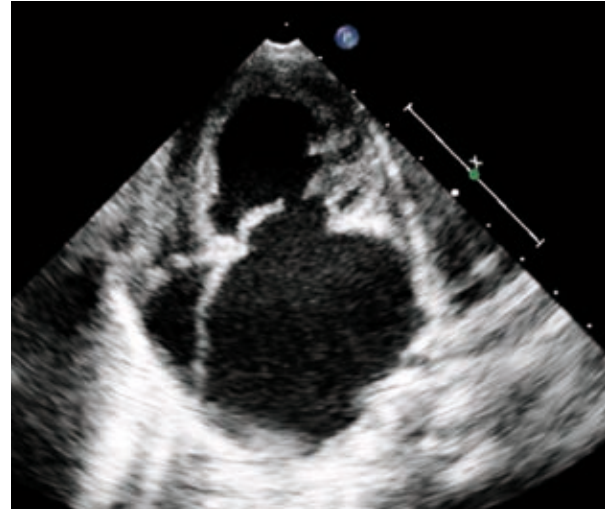
Se solicita radiografía de tórax (Fig. 1).

### PREGUNTA 3. ¿QUÉ LE SUGIERE LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX?

- Bronquiolitis aguda. Ampliar el estudio de virus respiratorios y realizar prueba terapéutica con adrenalina nebulizada.
- Consolidación neumónica retrocardiaca. Realizar lavado broncoalveolar para obtener muestra para cultivo bacteriológico y mantener actitud expectante hasta conocer el resultado del cultivo, puesto que ya está iniciada la cobertura antibiótica empírica.
- SDRA. Optimizar el soporte respiratorio con estrategia *open lung* (PEEP 12; V<sub>T</sub> 6 ml/kg).
- Edema agudo de pulmón. Ampliar estudio con ecocardiografía para descartar un posible origen cardiaco.
- Derrame pleural izquierdo. Iniciar tratamiento diurético y valorar la colocación de un drenaje torácico en caso de no resolución.

#### La respuesta correcta es la d.

La negatividad de los reactantes de fase aguda pone en duda la posible etiología infecciosa del cuadro. La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales sugestivos de edema agudo de pulmón en contexto de una cardiomegalia moderada, hallazgos que sugieren una



**FIGURA 2.** Ecocardiografía.

situación de insuficiencia cardiaca como posible origen del cuadro. Así pues, se debe ampliar el estudio mediante ecocardiografía.

El resto de opciones quedan invalidadas puesto que a pesar de que en la bronquiolitis aguda pueden aparecer infiltrados alveolares bilaterales, la cardiomegalia no sería un hallazgo esperable en la radiografía de esta patología. Así mismo, la imagen no se corresponde con una consolidación neumónica, un derrame pleural ni con un SDRA según los criterios de Berlín, ya que a pesar de la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales y repercusión en la oxigenación (PF 250), todavía no se ha descartado el posible origen cardiogénico de dichos infiltrados.

Se amplía el estudio con ecocardiografía (Fig. 2) que revela una insuficiencia mitral severa por displasia valvular, la cual condiciona una importante dilatación de cavidades izquierdas con disfunción sistólica moderada. En las horas siguientes, presenta de nuevo tendencia a la taquicardia, signos de mala perfusión periférica, elevación de presión venosa central hasta 14 mmHg, disminución del ritmo de diuresis y elevación de láctico arterial hasta 8 mmol/L.

### PREGUNTA 4. ¿CUÁL LE PARECE LA MEJOR ACTITUD TERAPÉUTICA A CONTINUACIÓN?

- Administrar bolo SSF 10 ml/kg e inicio de milrinona en perfusión continua.
- Iniciar furosemida y adrenalina en perfusión continua.
- Iniciar furosemida y noradrenalina en perfusión continua.

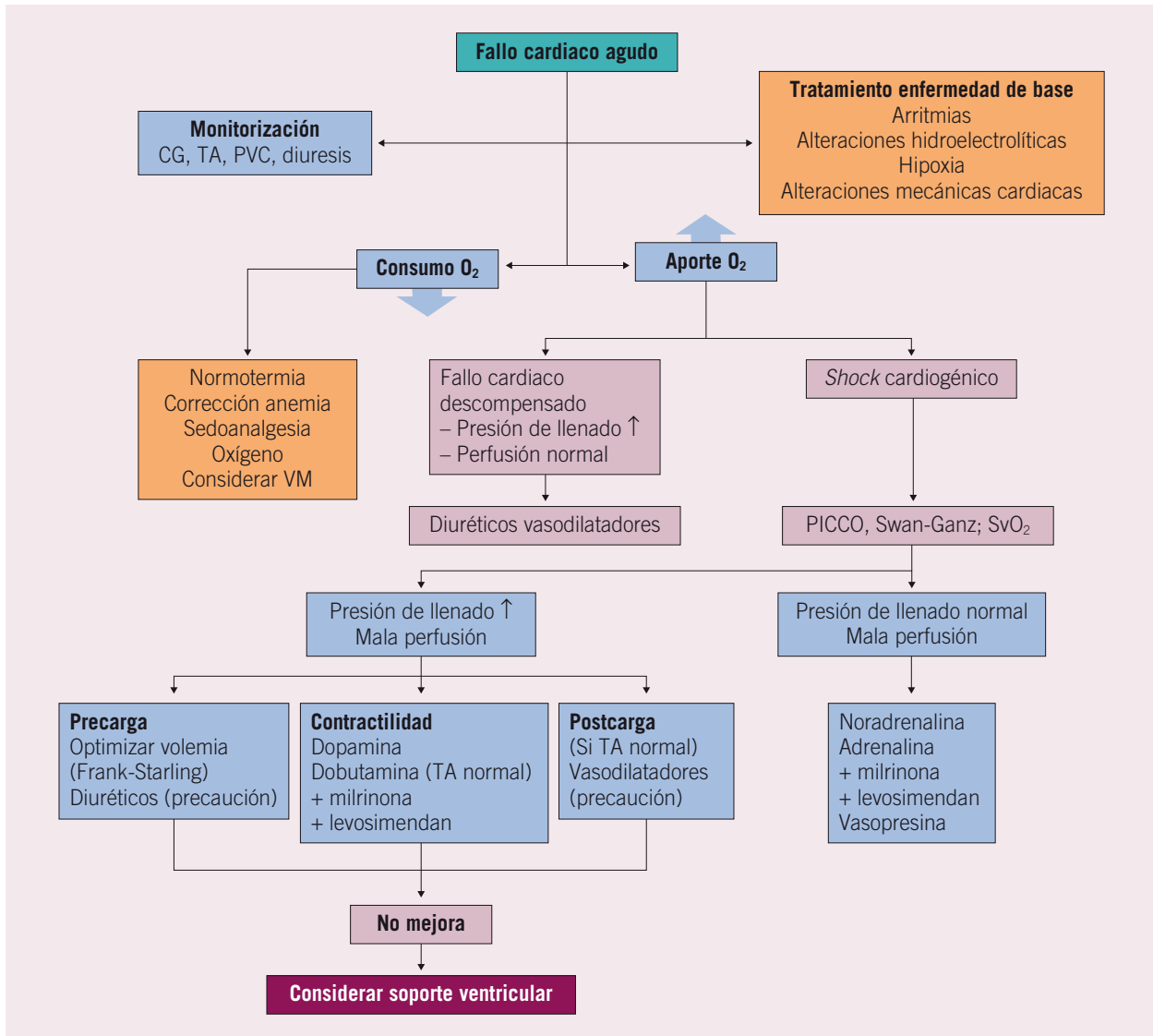


FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico-terapéutico del *shock* cardiogénico.

- d. Iniciar furosemida y milrinona en perfusión continua.
- e. Administrar bolo SSF 10 ml/kg e inicio de dobutamina en perfusión continua.

### La respuesta correcta es la d.

La clínica que presenta el paciente y el hallazgo ecocardiográfico de disfunción ventricular izquierda secundaria a insuficiencia mitral, todo ello en contexto de parámetros analíticos infecciosos negativos, permite establecer definitivamente el diagnóstico de *shock* cardiogénico. Los síntomas que presenta el paciente son una traducción de la situación de bajo gasto cardíaco en la que se encuentra.

El manejo inicial del *shock* cardiogénico no difiere de los demás tipos de *shock*, pues se debe asegurar la vía aérea, ofrecer oxigenoterapia y optimizar la ventilación. Tras la estabilización inicial deberemos establecer una

monitorización hemodinámica avanzada que permita clasificar a los pacientes dentro de alguno de los siguientes grupos según su situación clínica (Fig. 3):

- **Congestión pulmonar/sistémica (presiones de llenado elevadas) con perfusión adecuada:** su manejo se basa en el uso de diuréticos, a los cuales pueden añadirse fármacos vasodilatadores.
- **Congestión pulmonar/sistémica (presiones de llenado elevadas) con mala perfusión:** su manejo se sustenta en el uso de fármacos inotropos que permitan aumentar la contractilidad miocárdica, siendo de primera elección dopamina, milrinona o dobutamina (esta última solo si la TA es normal). Paralelamente, en este grupo, deberemos optimizar la precarga mediante el uso de diuréticos (aunque con precaución de no provocar una excesiva depleción de volumen) y

de la postcarga, una vez lograda una TA normal, con vasodilatadores.

- **No congestión pulmonar/sistémica (presiones de llenado normales) con mala perfusión:** en este grupo es necesario el uso de inotropos ya citados (catecolaminas, milrinona) precisando, en ocasiones, la asociación con otros agentes, tales como la adrenalina o noradrenalina en función de las RVS.

Nuestro paciente se encuentra dentro del segundo grupo, ya que presenta edema agudo de pulmón (signo de congestión pulmonar en contexto de presión de llenado elevada) junto a una mala perfusión periférica. Así pues, la opción de tratamiento más adecuada será aquella que incluya un fármaco diurético y un inotropo de primera línea.

*Se inicia tratamiento con milrinona a 1 µg/kg/min y furosemida a 1 mg/kg/h. A las 72 horas de ingreso persiste una importante depresión de la función miocárdica, por lo que se indica recambio valvular con implantación de prótesis mitral mecánica bajo circulación extracorpórea. A partir de las 12 horas de postoperatorio se inicia anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM), añadiendo antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS) a partir del 6º día. Presenta buena evolución con una mejoría de la función sistólica que se traduce en una desaparición de los signos de bajo gasto cardiaco y una remodelación ventricular izquierda progresiva en ecocardiografías de control. Al alta mantiene tratamiento con espirolactona, captopril, AAS y enoxaparina, la cual se sustituye por warfarina a partir del 4º mes.*

#### **PREGUNTA 5. ¿QUÉ OBJETIVO DE ANTICOAGULACIÓN PERSEGUIRÍA A PARTIR DE ESTE CAMBIO DE TERAPIA ANTICOAGULANTE?**

- TTPA 60-85 seg.
- Anti-Xa 0,3-0,5.
- INR 2-3.
- Anti-Xa 0,4-0,6.
- INR 2,5-3,5.

#### **La respuesta correcta es la e.**

Las prótesis valvulares mecánicas precisan tratamiento anticoagulante de forma indefinida, a diferencia de las prótesis biológicas que únicamente requieren anticoagulación durante los tres primeros meses tras el recambio valvular. La posición mitral, la existencia de fibrilación

auricular (FA) asociada o la disfunción del ventrículo izquierdo son factores que aumentan el riesgo embólico. La terapia anticoagulante se divide en:

- **Heparinas:**
  - **Heparina no fraccionada (HNF):** favorece la acción de la antitrombina-III (ATIII), la cual inhibe los factores de coagulación X y II dificultando así la formación final de fibrina. Se administra por vía intravenosa y tiene una vida media corta. Su actividad se debe controlar mediante el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa).
  - **Heparina de bajo peso molecular (enoxaparina):** actúa inhibiendo el factor X activado (Xa). Se administra por vía subcutánea, tiene una vida media más prolongada que la HNF y su actividad puede ser controlada mediante la determinación de actividad anti-Xa.
- **Anticoagulantes orales (ACO):**
  - **Dicumarínicos (acenocumarol o warfarina):** inhiben el efecto de la vitamina K y, por tanto, la síntesis hepática de los factores II, VII, IX y X. Dado su mecanismo de acción, el tiempo necesario para una anticoagulación eficaz es de varios días y, por la misma razón, la recuperación de la función coagulante se demora unos días tras la suspensión del tratamiento (a diferencia de la HNF, que lo hace en horas). El control se realiza mediante el tiempo de protrombina. El INR es una medida internacional de normalización del tiempo de protrombina y debe mantenerse entre 2-3, salvo en caso de válvulas protésicas mecánicas en posición aórtica o mitral, situación que exige una anticoagulación más potente con un objetivo de INR 2,5-3,5.
  - **Nuevos anticoagulantes orales:** apixabán, ribaroxabán (inhibición directa del factor Xa) o dabigatrán (inhibición de la trombina). No requieren valoración de laboratorio para control y carecen de antídoto.

Además, distintos estudios han demostrado que la adición de un agente antiagregante plaquetario al régimen anticoagulante disminuye significativamente la tasa de mortalidad y de fenómenos tromboembólicos en pacientes con prótesis mecánicas. En esta misma línea, la *American College of Cardiology (ACC/AHA)* recomienda la conjunción de tratamiento anticoagulante con un ACO y antiagregante con AAS para este grupo de pacientes.

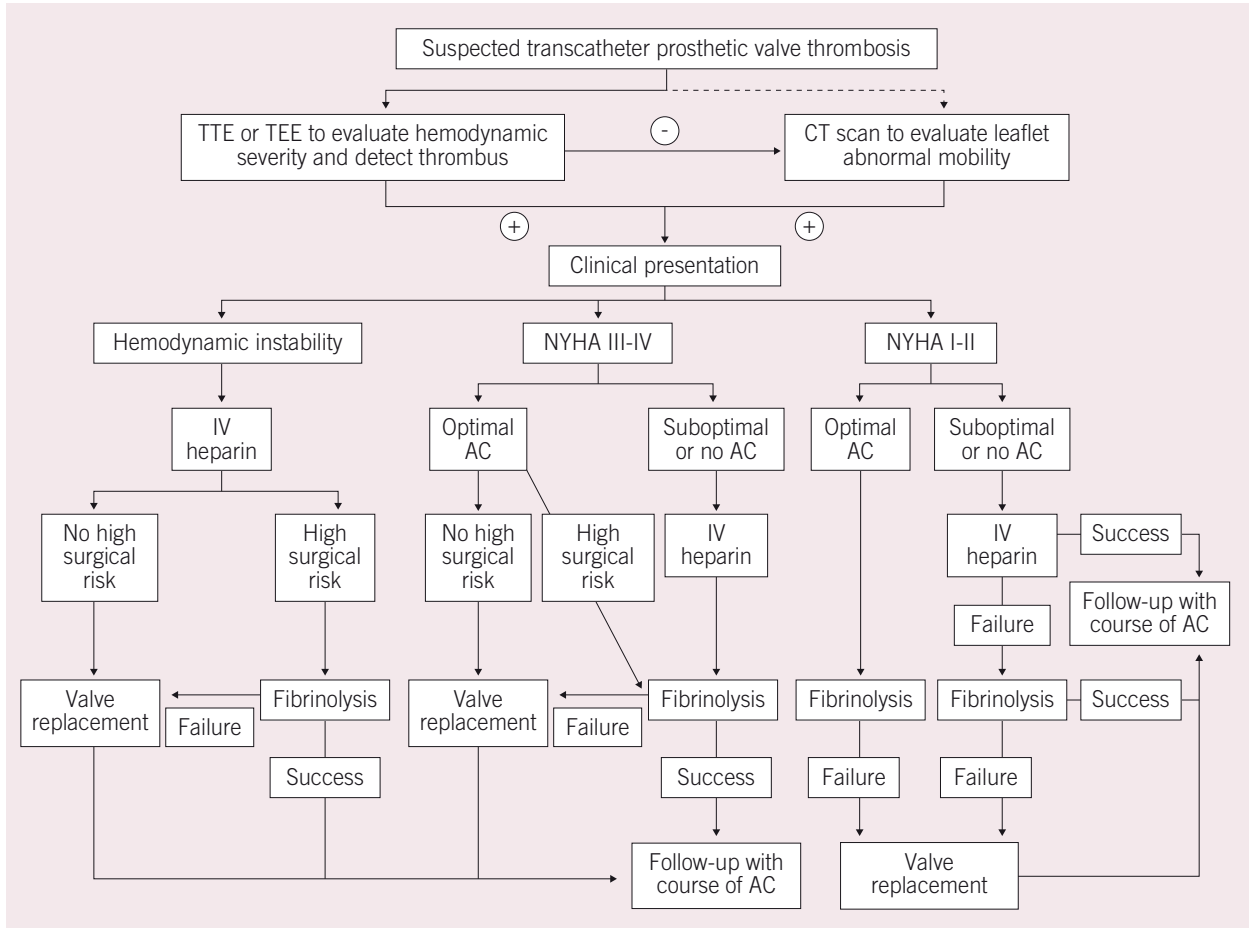


FIGURA 4. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la trombosis valvular protésica.

Durante los siguientes meses presenta controles regulares de anticoagulación, con cifras de INR excesivamente bajas que obligan a administrar enoxaparina de forma intermitente y a ajustar frecuentemente la pauta de tratamiento de warfarina.

En ecocardiografía de control realizada a los 14 meses desde la cirugía se detecta una disfunción protésica mitral en relación a un componente trombótico adherido sobre el velo anterior de la misma, hallazgo confirmado mediante ecocardiografía transesofágica.

#### PREGUNTA 6. ¿CUÁL LE PARECE LA MEJOR OPCIÓN DE TRATAMIENTO EN EL MOMENTO ACTUAL?

- Intensificar anticoagulación con la adición de HNF.
- Iniciar fibrinólisis sistémica.
- Intensificar terapia anticoagulante con la adición de HBPM.
- Trombectomía quirúrgica.
- Monitorizar la morfología del trombo y su repercusión hemodinámica mediante ecocardiografía. Valorar

opciones de tratamiento en caso de que aparezcan signos clínicos de disfunción valvular.

#### La respuesta correcta es la a.

En la patogénesis de la trombosis valvular protésica intervienen factores de interacción sangre-superficie sintética, factores hemodinámicos y homeostáticos tales como un estado de hipercoagulabilidad. La detección de una disfunción valvular protésica secundaria a un componente trombótico es una situación potencialmente grave que requiere un abordaje terapéutico precoz. La ecocardiografía transtorácica o transesofágica debe ser la primera herramienta para estudiar el trombo y su repercusión hemodinámica. La realización de una TC se reservará para aquellos pacientes en los que no se haya podido definir con detalle la trombosis y su consecuente restricción de movilidad valvular.

De acuerdo con la guía de tratamiento de la ACCA/ AHA del 2014 (Fig. 4), en situación de trombosis originadas sobre prótesis posicionadas en el lado derecho se debe iniciar HNF y, en caso de fracaso de la misma,

**TABLA 1. DOSIFICACIÓN ALTEPLASA Y HNF DURANTE FIBRINOLISIS.**

| Mode of thrombolysis  | Alteplase dosing |   | Duration of thrombolysis       | Concomitant UFH therapy  | Laboratory monitoring                                      |
|-----------------------|------------------|---|--------------------------------|--|--|
|                       | Bolus            | Infusion                                  |                                |  |  |
| Systemic thrombolysis | None             | Low-dose: 0.01-0.06 mg/kg/h (max. 2 mg/h) | 6-72 h                         | Prophylactic UFH with goal UFH anti-Xa level of 0.1-0.3 or UFH at 10 kg U/kg/h | Every 6-12 h: fibrinogen, CBC, FDPs, PT, aPTT, UFH anti-Xa |
|                       | None             | High-dose: 0.1-0.5                        | 2-6 h, may repeat if indicated |  |  |

indicar fibrinólisis sistémica. Por el contrario, en trombosis de prótesis posicionadas en el lado izquierdo se debe valorar de forma individualizada su repercusión clínica y las pruebas de imagen. En caso de inestabilidad hemodinámica se debe iniciar de forma urgente tratamiento con HNF e indicar abordaje quirúrgico o fibrinólisis en función del riesgo quirúrgico que presente el paciente.

En pacientes hemodinámicamente estables, en los que se objetive una anticoagulación previa subóptima como es el caso de nuestro paciente, se realizará una primera prueba terapéutica con HNF y se reservará la fibrinólisis sistémica únicamente para aquellos pacientes en los que la terapia anticoagulante haya fracasado. Si, por el contrario, la trombosis valvular se ha desarrollado pese a una correcta pauta de anticoagulación se podría valorar directamente la indicación de fibrinólisis sistémica. En ambos casos, ante persistencia del componente trombotico pese al tratamiento médico se debería plantear la trombectomía o el recambio valvular quirúrgico.

*Se reingresó al paciente y se inició pauta anticoagulante con HNF en perfusión intravenosa continua. Ante la falta de cambios ecocardiográficos significativos que sugiriesen la resolución de la trombosis valvular se decidió realizar fibrinólisis sistémica con r-TPA.*

### **PREGUNTA 7. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES AFIRMACIONES LE PARECE CIERTA EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO?**

- Al iniciar el tratamiento se debe suspender la HNF.
- En caso de mantener tratamiento concomitante con HNF ajustaremos su dosificación en función del TTPa.
- El éxito del tratamiento es inversamente proporcional al tiempo transcurrido desde la formación del trombo.
- Aunque es probable un sangrado moderado a través de los accesos venosos sería excepcional el desarrollo de un sangrado intracraneal.
- Todas las anteriores son falsas.

**La respuesta correcta es la c.**

El sistema fibrinolítico permite la lisis del trombo de fibrina. Se trata de un sistema dinámico regulado por varios cofactores entre los cuales se encuentra el *factor activador de plasminógeno tisular (tPA)*, que estimula la conversión de plasminógeno en plasmina, la cual se encarga de lisar el trombo de fibrina.

A partir del conocimiento del funcionamiento del sistema fibrinolítico se han desarrollado fármacos, el más utilizado de los cuales es el factor activador del plasminógeno tisular recombinante (r-tPA), capaces de incrementar la función de dicho sistema. Existen múltiples formulaciones de r-tPA, siendo la alteplasa el fármaco más utilizado dada su corta vida media (3-5 minutos).

La fibrinólisis se debe llevar a cabo en unidades de cuidados intensivos dado el importante riesgo de sangrado que comporta su administración. Así pues, durante la infusión se recomienda evitar punciones arteriales o intramusculares, obteniendo muestras venosas para controles analíticos a través de catéteres venosos centrales colocados previamente. Además, se deberá evitar maniobras invasivas como el sondaje vesical o la colocación de una sonda nasogástrica durante el tratamiento.

Se han propuesto dos posibles dosificaciones de alteplasa (Tabla 1): baja dosis (0,01-0,06 mg/kg/h a infundir durante 6-72 horas) y alta dosis (0,1-0,5 mg/kg/h a infundir durante 2-6 horas). Según las últimas revisiones la eficacia de ambas dosis es equivalente, con mayor tasa de éxito en trombosis de pocos días de evolución.

Se recomienda mantener concomitantemente anticoagulación profiláctica con HNF, cuyo objetivo de anti-Xa será 0,1-0,3. No ajustaremos la dosis según el control de TTPa, ya que los productos de degradación del trombo pueden estimular la formación de un nuevo trombo de fibrina y producir un alargamiento del TTPa.

*Se lleva a cabo fibrinólisis con Alteplasa (dosis máxima alcanzada 0,3 mg/kg/h en infusión durante 6 horas) sin producirse ningún evento hemorrágico significativo. Mediante la realización de una nueva ecocardiografía se constató la desaparición del trombo mitral con apertura*

*completa de ambos discos protésicos y recuperación del gradiente medio valvular normal.*

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Tarango C, Manco-Johnson MJ. Pediatric Thrombolysis: A Practical Approach. *Front- Pediatr.* 2017; 5: 260.
- Dargas G, Weitz J, Giustino G, et al. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(24).
- Arias Núñez. Manejo de la anticoagulación en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas: hemorragia mayor y procedimientos invasivos; 2007.
- Cáceres Lóriga, Pérez López H, Morlans-Hernández K. Tratamiento antitrombótico en pacientes con prótesis valvular cardíaca. *Rev Cubana Cardiol.* 2000; 14(1): 61-7.
- Redondo Blázquez S, Segura Matute S, Sánchez Galindo AC, et al. Cuidados críticos del niño con patología cardíaca. Madrid: Ergon; 2018.
- Pérez Vela JL, Perales N, Rodríguez de Viguri. Manejo de la anticoagulación en pacientes con prótesis valvulares. *Controversias. Med Intensiva.* 2003; 27(4): 232-9.
- Martín Herrero F, Sánchez Fernández P, Piedra Bustamante I, et al. Trombosis protésica mitral tratada mediante fibrinólisis con dosis acelerada de r-TPA. *Rev Esp Cardiol.* 2001; 54: 1448-51.
- Nguyen N, Sharathkumar A. Current perioperative anticoagulation practices in children with prosthetic mechanical heart valves. *Congenit Heart Dis.* 2015; 10: E210-5.
- Ibezim C, Sarvestani A, Knight J, et al. Outcomes of mechanical mitral valv replacement in children. *Ann ThrocSurg.* 2019; 107: 143-50.

# Encefalopatía aguda en paciente trasplantado. Un caso curioso

*Ponente:* Carlos Manzanaro Fernández-Montes. *Tutora:* Esther Ullóa Santamaría.  
*UCI pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.*

Se presenta el caso de un lactante de 11 meses, con antecedentes de trasplante cardíaco cinco meses antes por miocardiopatía dilatada, que acude a la consulta de cardiología pediátrica para revisión rutinaria. Presenta una disfunción cardíaca diastólica para la que sigue tratamiento con furosemida y carvedilol, una insuficiencia renal crónica (filtrado glomerular estimado por Filler/cistatina: 26 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en seguimiento por nefrología pediátrica, y mantiene tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, everolimus y deflazacort. Portador de sonda nasogástrica para alimentación por presentar retraso madurativo con rechazo de la alimentación oral, alimentado con fórmula especial para nefropatía. Presenta también un cuadro emético crónico tras las tomas, que refieren ha aumentado en cuantía en las últimas semanas. La exploración física no tiene alteraciones de interés con respecto a su estado basal.

En control analítico de rutina, se objetiva hipokaliemia severa, de 1,8 mEq/L, asociada a hipocloremia 66 mEq/L, con sodio en 134 mEq/L, y alcalosis metabólica severa en el control gasométrico, con pH 7,71, bicarbonato 7,3 mmol/L y exceso de bases 47. Por otra parte, se objetiva empeoramiento de la función renal (creatinina 1,32 mg/dl, basal previa 0,25 mg/dl), nivel de tacrolimus 14 ng/ml.

Se realiza EKG sin objetivar alteraciones de la repolarización.

**PREGUNTA 1. ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES FACTORES CREE QUE HA PODIDO CAUSAR LA DESCOMPENSACIÓN ELECTROLÍTICA DEL PACIENTE?**

- Alimentación con fórmula especial para pacientes nefrópatas.
- Vómitos de repetición.
- Tratamiento corticoideo crónico.
- Insuficiencia renal crónica.
- Tratamiento con furosemida.

**La respuesta correcta es la b.**

- Las fórmulas especiales para nefrópatas se caracterizan por tener un bajo contenido de proteínas para evitar la génesis de ácidos y aportes recortados de fósforo y potasio por la incapacidad de los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada para la eliminación de los mismos. La alimentación con esta fórmula ha podido contribuir junto a las pérdidas aumentadas de potasio e hidrogeniones a la situación actual del paciente.
- Los vómitos de repetición tras las tomas son la causa más objetivable a la hora de producir una alcalosis metabólica asociada a hipokaliemia; debido a la pérdida gastrointestinal del HCl del jugo gástrico se generará un superávit de bicarbonato y un déficit de cloro. El déficit de cloro anulará la secreción tubular de bicarbonato agravando el cuadro, y la depleción de volemia aumentará la secreción de aldosterona, induciendo la diuresis de una orina rica en H y K, agravando la alcalosis y generando hipokaliemia. Esta sería la respuesta correcta por ser la causa más probable de la descompensación hidroelectrolítica del paciente, aunque todos los factores reseñados contribuyen al mantenimiento del desequilibrio.

- c. El tratamiento corticoideo crónico puede causar alcalosis metabólica hipokaliémica debido a la actividad mineralocorticoide, que produce efectos similares a la aldosterona, es decir, retención salina y excreción de hidrogeniones y potasio por la orina. En cualquier caso, la potencia mineralocorticoide del deflazacort es una de las más bajas (aunque no nula) dentro de los corticoides, y la dosis que estaría recibiendo en su quinto mes postrasplante debe ser ya muy baja, puesto que los corticoides suelen ser retirados en el sexto mes postrasplante si no existe rechazo.
- d. En la IRC, la capacidad renal de excretar el exceso de bicarbonato está limitada, mucho más si coexiste una depleción de volumen como con el uso de diuréticos o por vómitos, por lo que probablemente esté contribuyendo al cuadro del paciente. El tratamiento en este caso consiste en suspender el aporte de alcalinos o la pérdida de ácidos y restaurar la volemia con suero salino.
- e. La llegada al túbulo colector de una orina con mayor concentración de sodio origina la disminución de reabsorción de potasio e hidrogeniones a dicho nivel, generando tendencia a la hipokaliemia y alcalosis metabólica, siendo el tratamiento diurético un factor favorecedor para la analítica de nuestro paciente.
- e. Realizaría reposición de cloro para tratar la alcalosis metabólica, sin administrar potasio suplementario para evitar hiperkaliemia de rebote.

**La respuesta correcta es la a.**

- a. Debido a la gravedad de la hipokaliemia y la alcalosis metabólica, se hace necesario un tratamiento inmediato, mediante reposición de potasio y de cloro. No está de más comprobar la veracidad de los resultados mediante una nueva determinación, y será necesario un control estrecho durante las siguientes horas de la evolución de estos valores.
- b. Pese al buen estado general del paciente y la normalidad del EKG, nos encontramos ante una hipokaliemia y una alcalosis metabólica muy graves, en unos rangos peligrosos para la vida, por lo que iniciaríamos tratamiento de inmediato, pudiendo confirmar el diagnóstico con nueva gasometría en otro aparato durante el proceso.
- c. El tratamiento de la alcalosis metabólica depende de la sensibilidad al cloro. En nuestro caso sospechamos que la causa sean los vómitos, por lo que empezaríamos con una reposición del cloro perdido por esta vía, pudiendo realizar un control de cloro urinario para comprobar si existe pérdida persistente, lo que nos indicaría que existe otro factor hormono-renal asociado y sería indicación de iniciar acetazolamida. En cualquier caso, este fármaco estimula la pérdida de potasio además de la de hidrogeniones por la orina, por lo que en un paciente hipokaliémico debemos asegurarnos un aporte de potasio adecuado y una monitorización estrecha de sus niveles antes de iniciar tratamiento con acetazolamida.
- d. Niveles objetivo de tacrolimus, rango deseable a los cinco meses del trasplante cardiaco: 5-10 ng/ml. Nivel tóxico tacrolimus: 20 ng/ml. En este caso, nos encontraríamos con unos niveles superiores a los deseados, pero que no llegan a alcanzar el rango tóxico. Dada la descompensación renal del paciente, sería buena idea retirar temporalmente el fármaco para evitar que continúe en ascenso, pero este desequilibrio no es imputable solo al fármaco, y deberíamos corregirlo activamente.
- e. En una alcalosis metabólica sensible a cloro (pérdida intestinal de ácido/vómitos, postdiuréticos, FQ), el tratamiento se basará en la reposición de cloro. En este caso, parece que los vómitos pueden ser el origen del cuadro, aunque podemos afinar el diagnós-
- PREGUNTA 2. ANTE ESTOS RESULTADOS ANALÍTICOS ASOCIADOS A LA HISTORIA PERSONAL DEL PACIENTE, ¿CUÁL SERÍA SU PROCEDER TERAPÉUTICO?**
- a. Solicitaría una nueva analítica para comprobar los resultados, y mientras tanto iría canalizando una vía periférica y administrando reposición de potasio y suero fisiológico con controles analíticos seriados.
- b. Dado el buen estado general del paciente y la negatividad del EKG, es poco probable que los resultados sean correctos, por lo que contactaría con el laboratorio para comprobarlos y esperaría a la resolución de una nueva muestra.
- c. Iniciaría tratamiento con acetazolamida sin administrar potasio para evitar una hiperkaliemia de rebote al corregir la alcalosis.
- d. Probablemente, el cuadro se deba a una insuficiencia renal por la nefrotoxicidad del tacrolimus, y tras su retirada debería normalizarse progresivamente, así que mantendría actitud expectante.

tico midiendo el cloro urinario, que en una alcalosis sensible a cloro estaría disminuido. Dado el peligro de mantener unos niveles tan bajos de potasio, iniciaríamos la reposición de forma inmediata, si bien es cierto que por el posible aumento de los niveles de potasio al desplazarse del espacio intracelular al corregir la alcalosis deberemos mantener una monitorización estrecha.

*Con estos resultados se decide retirar tacrolimus y realizar analítica de control, con resultados parecidos a los previos, y EKG que no muestra alteraciones. Se canaliza una vía periférica y se inicia aporte de líquidos a necesidades basales (ya que no presenta signos clínicos de deshidratación) con suero glucofisiológico y potasio en forma de ClK a 60 mEq/L. A pesar de la reposición, el control realizado a las 3 horas muestra un empeoramiento de la hipoK, hasta cifras de 1,2 mEq/L, con persistencia de la alcalosis metabólica severa. Se obtiene acceso venoso central canalizando vena femoral, y se aumenta aporte de potasio hasta concentración de 150 mEq/L. Por persistir a las 6 horas alcalosis metabólica severa, se administra una dosis única de acetazolamida.*

*Control a las 12 horas de su ingreso: K: 2,4 mEq/L, Cl: 98 mEq/L y Na: 145 mEq/L. Mejoría de los parámetros de función renal, con urea 32 mg/dl y creatinina 0,5 mg/dl. Persiste alcalosis metabólica, con pH 7,60, bicarbonato 40 mEq/L. manteniendo durante todo este tiempo el paciente buen estado general y nivel de conciencia. El cloro en orina fue < 15 mEq/L, confirmando la sospecha de alcalosis sensible a cloro.*

*A las quince horas del ingreso presenta de forma brusca fiebre elevada (39,7°C) y una convulsión tónico-clónica generalizada, refractaria a benzodiazepinas y levetiracetam, que cede con propofol, precisando intubación y ventilación mecánica. Se asocia a disfunción cardíaca severa, con taquicardia sinusal, hipotensión arterial, signos de edema de pulmón, hepatomegalia de 6 cm bajo reborde costal e hiperlactacidemia (9 mmol/L). Se realiza ecocardiografía, que además de la disfunción diastólica conocida, muestra un empeoramiento de la fracción de eyección (FE) de VI con respecto a las previas, con IM leve-moderada. Se inicia soporte inotrópico con levosimendán, mal tolerado, por lo que precisa asociar perfusión de dopamina y noradrenalina a dosis crecientes. Presenta, además, hiperglucemia (500 mg/dl) y disfunción hepática, con aumento de la cifra de transaminasas (AST 6.232 U/L, ALT 3.550 U/L) y coagulopatía*

*(Act. protrombina 30%), y empeoramiento transitorio de la función renal. Leucocitos 3.500/ml, PCR 46 mg/L.*

### PREGUNTA 3. ¿CUÁL SERÍA SU ACTITUD?

- Parece un cuadro séptico. Iniciar tratamiento antibiótico con cefotaxima, previa obtención de hemocultivo.
- Cuadro séptico. Cobertura antibiótica amplia, ya que se trata de un inmunodeprimido, previa obtención de hemocultivo.
- TC craneal para descartar alteración estructural del SNC.
- Cuadro séptico. TC craneal, punción lumbar, obtención de cultivos y cobertura antibiótica amplia.
- Puede tratarse de un rechazo agudo. Corticoides a dosis altas.

#### **La respuesta correcta es la d.**

- a, b y d. Desde luego, parece un cuadro séptico por la instauración brusca de sintomatología, con afectación meníngea asociada por la sintomatología neurológica, y afectación multiorgánica. Para descartarlo precisaríamos realizar una punción lumbar previo TC, para un análisis completo de LCR, con citoquímica, cultivos y PCR de virus. Por otra parte, siendo un paciente de riesgo por la inmunodepresión, tendríamos que realizar una cobertura antibiótica más amplia que en la población general, incluyendo tratamiento antiviral.
- c. Una patología estructural aguda, como una hemorragia intracraneal o un edema cerebral masivo, podrían explicar la clínica neurológica. El fallo multiorgánico brusco sería más difícil de explicar con esta teoría. Aunque no existen factores de riesgo de sangrado, si presenta importantes alteraciones del medio interno. En cualquier caso, la TC previa a la punción lumbar nos ayudaría a descartar este origen del cuadro.
- e. La ecografía cardíaca muestra deterioro de la función, que podría ser compatible con un rechazo agudo en el contexto de disfunción hemodinámica en el paciente trasplantado, pero la clínica neurológica y fiebre tan bruscas no quedarían explicadas por esa teoría, por lo que no iniciaríamos tratamiento corticoideo hasta descartar una sepsis, que sería nuestro diagnóstico de sospecha en este momento.

*Se realiza TC craneal, que resulta normal, y punción lumbar: líquido claro, 7 linfocitos, glucosa normal y proteínas elevadas (100 mg/dl). Se inicia tratamiento*

antibiótico con amplia cobertura para Gram (+) y Gram (-) y aciclovir. Determinación de Ag capsulares y PCR en LCR negativos. Todos los cultivos (sangre, orina, LCR) negativos. PCR virus, negativa.

El paciente presenta una mejoría progresiva con estabilización hemodinámica, permitiendo retirar las drogas vasoactivas, y mejorando la función renal y hepática. Permite, además, la retirada de la ventilación mecánica. La ecocardiografía también muestra mejoría de la función ventricular, recuperando la situación previa al episodio actual. Presenta posteriormente hipertensión arterial, requiriendo la introducción de carvedilol a dosis mayores a las previas, nifedipino e hidralazina.

Sin embargo, persiste la alteración neurológica marcada, con episodios de irritabilidad y temblor fino, alterando con somnolencia e hipotonía. Se realiza determinación de amonio, que es normal, y EEG, que objetiva lentificación difusa de la actividad cerebral, sin actividad paroxística. Nueva determinación de niveles de tacrolimus: 30 ng/ml.

#### **PREGUNTA 4. CON ESTOS NUEVOS DATOS, ¿CUÁL SERÍA SU DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA?**

- Sepsis con participación meníngea. Daño neurológico secundario a meningitis.
- Encefalopatía hepática.
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible.
- Intoxicación por tacrolimus.
- Síndrome de desmielinización osmótica.

#### **La respuesta correcta es la c.**

Todos los cultivos han sido negativos, así como las PCR de virus y antígenos capsulares. El estudio de LCR tan solo muestra una hiperproteorraquia. Las pruebas de laboratorio no parecen muy compatibles con que la sepsis haya sido la causa de este cuadro.

Este paciente tenía una función hepática normal previamente, y pese a haber tenido durante su descompensación un daño hepático con aumento importante de transaminasas y leve afectación de la coagulación, ha sido reversible en poco tiempo, con cifras de amonio normales. Debido a esto, es poco probable que la hepatopatía sea la causa de este bajo nivel de conciencia.

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es una entidad frecuente en pacientes pluripatológicos, que tiene como factores de riesgo principales la hipertensión arterial, la insuficiencia renal crónica y

el tratamiento con determinados fármacos, entre otros los inmunosupresores como tacrolimus. Se caracteriza por la aparición súbita de sintomatología neurológica con un espectro muy amplio, normalmente alteraciones visuales, pero que puede llegar a causar convulsiones o disminución del nivel de conciencia. Debido a la presencia de factores de riesgo y a la forma de instauración del cuadro, el diagnóstico de sospecha más probable es un PRES.

Los niveles de tacrolimus se encontraban en rango tóxico, por lo que probablemente contribuyeron al empeoramiento de la insuficiencia renal. Hay descrita sintomatología neurológica en la toxicidad por tacrolimus, pero el bajo nivel de conciencia no está descrito, por lo que tenía que asociar alguna otra patología que lo produjera, por lo cual se sospechó un PRES.

El síndrome de desmielinización osmótica puede causar sintomatología neurológica grave, pero está producido en la mayor parte de casos por la corrección brusca de una hiponatremia severa, que no se realizó en nuestro paciente.

*Ante el deterioro neurológico y la sospecha de PRES se realiza RM con contraste a los 7 días de su ingreso que muestra sangrado cortical de ambos hemisferios cerebelosos sin asociarse a trombosis de senos venosos. Presencia de venas cerebelosas tortuosas hemisféricas izquierdas. Puntos de sangrado subdural parietales izquierdos y otro parafalciano anterior. Lesión hiperintensopontina central en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR, que restringe la difusión, compatible con mielinolisis central pontina. No signos de PRES.*

#### **PREGUNTA 5. ¿QUÉ ES CIERTO CON RESPECTO AL SÍNDROME DE DESMIELINIZACIÓN OSMÓTICA (SDO)?**

- La única causa de este síndrome es la corrección rápida de una hiponatremia severa.
- Se han descrito casos de mielinolisis pontina con el sodio mantenido en valores normales, e incluso sin variaciones significativas de las cifras de sodio plasmático, en pacientes sin otros factores de riesgo sobreañadidos.
- Existen factores de riesgo que pueden precipitar el desarrollo de este síndrome pese a una corrección lenta y controlada de la hiponatremia.
- Es característico de este síndrome el realce con gadolinio de las lesiones en la RM.

e. La afectación de la protuberancia es condición necesaria para el diagnóstico de este síndrome, de ahí el nombre de mielinolisis pontina.

**La respuesta correcta es la c.**

a y b. La causa más frecuente del síndrome de desmielinización osmótica es la corrección rápida de una hiponatremia crónica severa. Sin embargo, se han descrito casos de aparición de este síndrome en pacientes con el sodio normal o mínimamente alterado pero con factores de riesgo asociados.

c. Existen factores de riesgo que nos deben alertar de la necesidad de realizar una corrección más lenta de la natremia, entre ellos la presencia de alcoholismo, enfermedad hepática, tratamiento con tiazidas o antidepressivos tricíclicos, hemodiálisis, pacientes diabéticos con/sin una corrección rápida de la hiperglucemia, malnutrición e hipokaliemia severa.

d. Por no ser una patología basada en la inflamación, no suelen ser lesiones hipercaptantes de gadolinio. La imagen típica son lesiones hiperintensas en secuencias T2/Flair de la RM.

e. La aparición de estas lesiones es en la gran mayoría de los casos en protuberancia, aunque se han descrito lesiones extraprotuberanciales asociadas e incluso aisladas en un porcentaje importante de los casos (22 y 32%, respectivamente). De ahí que el término “mielinólisis central pontina” que se utilizaba anteriormente haya sido sustituido por uno más global.

*Tras monitorizar el equilibrio hidroelectrolítico, la evolución posterior del paciente fue satisfactoria, con progresiva mejoría del estado de conciencia, alcanzando al alta un desarrollo madurativo similar al previo al episodio. Tras el alta, y en controles sucesivos continúa avanzando en desarrollo psicomotor.*

**PREGUNTA 6. CON RESPECTO A LA AFECTACIÓN NEUROLÓGICA EN ESTOS PACIENTES, ES FALSO QUE:**

a. En los casos no asociados a la corrección de una hiponatremia no existe ninguna recomendación con base científica en cuanto a la forma de prevenir este síndrome.

b. Volver a bajar los niveles de sodio hasta niveles menores a los que provocaron la desmielinización ha demostrado mejorar los resultados neurológicos.

c. En más del 60% de los casos las secuelas neurológicas serán importantes, y más del 50% de los pacientes fallecerán por causa de esta patología.

d. Existe un subgrupo de pacientes con recuperación completa tras haber sufrido un trastorno de desmielinización osmótica.

e. En población pediátrica se ha demostrado una mejor recuperación neurológica que en población adulta.

**La respuesta correcta es la e.**

Dado el poco conocimiento de la fisiopatología del SDO en casos no relacionados con la corrección de una hiponatremia, no existe un consenso claro para su prevención, por lo que las recomendaciones actuales involucran precaución a la hora de prescribir fluidoterapia intravenosa a pacientes con factores de riesgo para desarrollar este síndrome, y monitorizar de forma estrecha los niveles de sodio y la osmolaridad plasmática.

No hallándose ninguna indicación clara para el tratamiento, existen estudios en animales y adultos en los que se ha demostrado mejor evolución neurológica tras disminuir el sodio hasta niveles más bajos de los que provocaron el SDO. No se han realizado recomendaciones de qué nivel de sodio debería alcanzarse en estos pacientes, y no hay estudios en población pediátrica. Por otra parte, existen estudios experimentales sobre la realización de plasmaféresis o la administración de inmunoglobulina en estos pacientes, sin resultados claros por el momento.

La mortalidad en pacientes adultos por este síndrome está calculada en un 50%, y el índice de morbilidad neurológica moderada-severa en las secuelas es mayor del 60%. Sin embargo, un 20% de los pacientes no tuvieron secuelas neurológicas tras la recuperación.

No existen datos en población pediátrica que permitan extraer ninguna conclusión, debido a la falta de población para hacer estudios extensos.

**CONCLUSIÓN**

*Se ha descrito en estudios aislados que la presencia de hipokaliemia, incluso con cifras casi normales de Na, puede desencadenar un SDO. Por otra parte, se han descrito un porcentaje importante de casos que desarrollaron SDO con una corrección lenta y controlada de hiponatremia severa. En estudios animales, se ha demostrado que la hipokaliemia podría disminuir la concentración de la Na/K ATPasa en las membranas de las células endoteliales y gliales, afectando a su capacidad para regular*

el volumen celular ante los cambios de osmolaridad, lo que provocaría que ciertas áreas cerebrales fuesen más sensibles al estrés osmótico durante los aumentos de la natremia. Dado que solo corrigiendo el potasio podría elevarse la concentración de sodio, parece recomendable corregir la hipokaliemia antes de iniciar la corrección de la natremia en pacientes asintomáticos o con síntomas neurológicos leves e hiponatremia moderada, así como evitar la administración de sodio en pacientes con hipokaliemias severas, como en el caso que se presenta.

En este paciente se realizó una corrección rápida de la hipokaliemia hasta cifras más seguras (de 1,2 mEq/L a 2,4 mEq/L en 12 horas), con una recuperación progresiva y más lenta de la hipocloremia y de la alcalosis metabólica, con la administración de suero glucofisiológico. Esto se acompañó de un incremento inevitable de la natremia, aunque se mantuvo dentro de límites prácticamente normales (de 134 a 145 mEq/L).

Lo más llamativo de este paciente es que no presentaba una hiponatremia significativa previa. Asumimos que el incremento en 12 horas de 11 mEq/L del Na, podría haber desencadenado el síndrome, por la existencia de una hipokaliemia muy severa.

Las guías clínicas recomiendan una corrección lenta de la hiponatremia moderada-grave crónica, debido al riesgo de desarrollo de mielínolisis central pontina. Sin embargo, no existen recomendaciones específicas para la prevención cuando coexisten factores de riesgo en pacientes con natremia normal o hiponatremia leve. En estos casos, y a la vista de lo sucedido en este paciente, hay que enfatizar la necesidad de un manejo exquisito de las cifras de sodio durante la corrección de las otras alteraciones hidroelectrolíticas subyacentes. Como con-

clusión, la administración de K en una solución hipotónica podría haber sido recomendable en este caso y en futuros casos similares.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hegazi MO, Nawara A. Prevention and Treatment of the Osmotic Demyelination Syndrome: A Review. JSM Brain Sci. 2016; 1(1): 1004.
- Alcázar R. Alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base en la enfermedad renal crónica avanzada. Nefrología, Guías SEN. 2008; Supl. 3: 87-93.
- Ranger AM, Chaudhary N, Avery M, et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis in children: a review of 76 patients. J Child Neurol. 2012; 27: 1027-37.
- Hobson EV, Craven I, Blank SC. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a truly treatable neurologic illness. Perit Dial Int. 2012; 32: 590-4.
- Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: compilation of the guidelines. J Am Soc Nephrol. 2017; 28: 1340-9.
- Sadaba B. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. Anales Sis San Navarra; 2008; 29(Sup. 2): 207-18.
- Alcázar Arroyo R. Normas de actuación clínica en nefrología. Trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base. 2011; 12.
- Koul PA, Khan UH, Jan RA, et al. Osmotic demyelination syndrome following slow correction of hyponatremia: possible role of hypokalemia. Indian J Crit Care Med. 2013; 17: 231-3.
- Lohr JW. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia: Association with hypokalemia. Am J Med. 1994; 96: 408-13.
- Hsu YC, Lee YC, Hsu CW. Osmotic demyelination syndrome after slow sodium administration in a hyponatremic patient with concurrent hypokalemia. Am J Emerg Med. 2017; 35(2): 378.e3-4.

# Alteraciones electrocardiográficas tras cirugía no cardíaca

*Ponente:* Lorena Estepa Pedregosa. *Tutor:* J. Carlos Flores González.  
*Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

Niño de 11 años de edad y 14,6 kg de peso ingresado tras intervención de luxación de cadera. Como antecedentes personales destacan una encefalopatía con parálisis cerebral tetraparésica, atrofia cerebelosa, epilepsia secundaria en tratamiento con biotina y lamotrigina y multialergia a alimentos.

Llega de quirófano intubado, se conecta a ventilación mecánica, se inicia monitorización cardiorrespiratoria y sedoanalgesia con midazolam y fentanilo. A los 30 minutos de su ingreso se evidencia en el monitor de ECG una elevación del segmento ST confirmado en el electrocardiograma y localizado de V3-V5. A la exploración llama la atención un exantema maculoso eritematoso generalizado sin habones ni angioedema y con el resto de la exploración dentro de la normalidad.

En la analítica presenta ProBNP 102,8 pg/ml y tropoina T ultrasensible 44 ng/L, resto normal.

## **PREGUNTA 1. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES PRUEBAS COMPLEMENTARIAS REALIZARÍA EN PRIMER LUGAR?**

- Cateterismo cardíaco.
- Rx PA de tórax.
- TC torácico.
- Ecocardiografía.
- Todas son correctas.

### **La respuesta correcta es la d.**

Debido a la gran disponibilidad a pie de cama y la inocuidad de la ecocardiografía se considera **la técnica no invasiva de primera elección** ante la sospecha de daño

miocárdico o isquemia para valorar alteraciones de la motilidad, engrosamiento regional y posibles complicaciones. Además, con el Doppler tisular se puede cuantificar la función miocárdica regional y general.

*La ecocardiografía realizada al paciente evidencia disfunción sistólica con fracción de eyección (FE) del 30%, sin afectación segmentaria.*

## **PREGUNTA 2. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES PRUEBAS COMPLEMENTARIAS REALIZARÍA A CONTINUACIÓN?**

- Cateterismo cardíaco.
- Radiografía PA de tórax.
- TC torácico.
- Toracotomía exploratoria.
- Todas son correctas.

### **La respuesta correcta es la a.**

La angiografía coronaria o cateterismo cardíaco permite diagnosticar con precisión las coronariopatías, así como realizar tratamiento fibrinolítico o angioplastia si fuese necesario. Además, permite determinar la extensión y la intensidad de la enfermedad existente.

*El resultado de la angiografía coronaria del paciente fue normal sin objetivar coronariopatía ni trombo subsidiario a tratamiento.*

## **PREGUNTA 3. ¿ENTRE QUÉ ENTIDADES HAY QUE HACER EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL?**

- Infarto agudo de miocardio.
- Vasoespasma coronario.
- Síndrome de Kounis.
- Síndrome de Tako-Tsubo.
- Todas son correctas.

**La respuesta correcta es la e.**

Todas estas entidades pueden producir daño miocárdico, definido como aumento de troponinas cardíacas (cTn) por encima del percentil 99 (p99).

- El infarto agudo de miocárdico (IAM) definido en el Consenso ESC 2018 como daño miocárdico junto con signos de isquemia miocárdica aguda descritos como sintomatología compatible, alteraciones del electrocardiograma (ECG), pérdida de miocardio viable o anomalías regionales de la motilidad, trombo constatado en angiografía o autopsia. En el caso del paciente se objetivó aumento de troponinas con sospecha de isquemia miocárdica por elevación de ST en ECG y disfunción miocárdica en ecocardiografía generalizada, pero no se detectó signos de pérdida de viabilidad focal, ni trombo en arteriografía.
- El vasoespasma coronario es la contracción anormal y transitoria, que suele ser focal y puede ocurrir simultáneamente en más de una localización. Provoca oclusión parcial o completa del vaso con limitación al flujo distal. Lo característico es que se autolimita en el tiempo, volviendo a la normalidad con ECG normal entre crisis, lo que apoyaba la sospecha clínica porque tras el cateterismo el ECG se normalizó. Además en esta entidad la angiografía es normal como en el caso del paciente.
- Síndrome Kounis o síndrome coronario agudo por reacción alérgica. Es un evento coronario agudo que se produce durante una reacción alérgica grave. Fisiopatológicamente se produce por liberación de mediadores inflamatorios que producen vasoconstricción arterial coronaria e inotropismo negativo con afectación de la contractibilidad miocárdica. El diagnóstico es clínico, evidenciando clínica alérgica junto a sintomatología por afectación coronaria coincidentes en el tiempo. En la mayoría de los casos publicados se relaciona con antibioterapia con betalactámicos y con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se han descrito tres tipos, el tipo I sin enfermedad ateromatosa conocida. El tipo II que se produce en pacientes con ateromatosis previa que puede producir obstrucción tras desprendimiento de placa de ateroma. Y el tipo

III que se produce en pacientes que portan stent. El paciente indicado no presentó clínica alérgica ya que el exantema no era de tipo urticarial y no se relacionó con sintomatología respiratoria ni cardiovascular ni angioedema asociado. Se sospechó por los antecedentes de alergias a alimentos y por estar expuesto a factores de riesgo (profilaxis con cefalosporinas y para el control del dolor con AINE) aunque durante el episodio de isquemia miocárdica no presentó clínica de alergia simultánea.

- Miocardopatía de Tako-Tsubo es inducida por estrés. También produce daño miocárdico y alteraciones de ECG compatibles con isquemia transitorias. Más frecuente en mujeres. Produce afectación del ventrículo izquierdo objetivando hiperquinesis en su base con hipoquinesis en ápex y parte media.

*Previo al cateterismo cardíaco, el paciente se encuentra hipotenso y oligúrico, por lo que se inicia perfusión de dopamina hasta 20 mcg/kg/min y adrenalina hasta 0,2 mcg/kg/min. Consiguiendo control tensional y buen ritmo de diuresis. Además, se inicia doble antiagregación y se realiza nuevo control ecocardiográfico continuando con disfunción biventricular.*

**PREGUNTA 4. ¿QUÉ ACTUACIÓN TERAPÉUTICA REALIZARÍA A CONTINUACIÓN?**

- Aumentaría la dopamina a 25 mcg/kg/min.
- Aumentaría adrenalina a 1 mcg/kg/min.
- Añadiría noradrenalina en perfusión al tratamiento.
- Añadiría levosimendán al tratamiento.
- c y d son correctas

**La respuesta correcta es la d.**

En diferentes estudios se ha demostrado que la dopamina por encima de 15 mg/kg/min presenta más efecto cronotrope que inotrópico y vasoactivo, dando lugar a aumento de la demanda de oxígeno (O<sub>2</sub>) por parte del miocardio, y pudiendo empeorar la situación clínica del paciente que ya presentaba disfunción miocárdica. Al igual que ocurre con la adrenalina que aumentaría su efecto cronotrope y vasoactivo en un paciente con disfunción del miocardio y buen control tensional con el soporte que tenía en ese momento. La noradrenalina aumentaría las resistencias vasculares periféricas con un aumento de la tensión arterial (TA), ya controlada, lo que supondría un esfuerzo extra en un corazón con disfunción.

Por lo tanto, se consideró que la respuesta correcta es la d. Varios estudios aconsejan el uso de levosimendán después de cirugía (sobre todo cardíaca) por la producción de radicales libres, agentes proinflamatorios y la alteración de la microcirculación coronaria. No hay un plan estandarizado a seguir y el uso del mismo debe de ser individualizado según lo permita la estabilidad hemodinámica del paciente y el control tensional.

Se realizó la terapia con doble antiagregación ya que en las últimas guías de actuación está indicada en pacientes con sospecha de isquemia miocárdica con elevación de ST (Anexo 1).

*En los siguientes controles clínicos y analíticos presenta mejoría con el soporte vasoactivo. Además, tras el cateterismo el ECG comienza a normalizarse, pero a las 19 horas de su ingreso presenta un nuevo episodio en ECG compatible con IAM (elevación st en ECG).*

#### **PREGUNTA 5. ¿ QUÉ TRATAMIENTO REALIZARÍAS A CONTINUACIÓN?**

- Suspendería el tratamiento inotrópico. Seguramente la causa sea por aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio por dosis elevadas de inotrópicos.
- No haría nada, seguramente se trata de un artefacto.
- Ante la sospecha de vasoespasmo coronario iniciaría verapamilo.
- Iniciaría tratamiento anticoagulante con HBPM.
- Repetiría la dosis de antiagregantes y añadiría estas por tratarse de un IAM.

#### **La respuesta correcta es la c.**

En la angina por vasoespasmo coronario, los factores de riesgo y desencadenantes descritos hasta el momento son los cambios autonómicos (taquicardia, diaforesis...), el uso de varias drogas y fármacos como derivados de epinefrina, anfetaminas, marihuana, sumatriptanes, la angioplastia con balón durante el cateterismo, el déficit de magnesio y la hiperventilación. En el caso del paciente estaba siendo tratado con adrenalina que podría considerarse factor de riesgo.

La clínica habitual es un dolor torácico o molestia, recurrente, difícil de localizar que se produce de manera gradual y desaparece del mismo modo y que no se relaciona con el esfuerzo. Se acompaña de cortejo vegetativo, taquicardia, hipertensión arterial (HTA) o bradicardia si

la afectación es de la arteria coronaria derecha con la consiguiente afectación del nodo.

El ECG intercrisis es normal, pero en el momento agudo se puede observar cambios del ST transitorio (menos de 15 minutos) en varias derivaciones y que vuelve a la línea basal rápidamente. En ocasiones, puede verse un periodo transitorio de inversión de la onda T antes de la normalización del ST. Otras anomalías electrocardiográficas descritas son una onda R alta y ancha, la desaparición de la onda S, una onda T más alta y las ondas U negativas.

Las pruebas de provocación son negativas aunque en algunos estudios 10-30% tienen elevaciones del ST durante el ejercicio. Las troponinas pueden elevarse y volver a la normalidad tras el episodio. Y la arteriografía es normal, en alguna ocasión se puede objetivar trombo en la zona proximal y más lejana del espasmo coronario.

Las complicaciones descritas en esta entidad son:

- El IAM. Este suele deberse a una enfermedad arterial coronaria obstructiva concurrente.
- Las arritmias son comunes y pueden poner en peligro la vida. Pueden acompañarse de palpitaciones y cuadro sincopal. El tipo de arritmia está determinado por el vaso involucrado y el territorio isquémico. Así, un bloqueo será debido a la isquemia del nódulo atrioventricular por espasmo de la arteria coronaria derecha, mientras que la taquicardia ventricular será debida a la isquemia de una gran parte del ventrículo izquierdo que ocurre con más frecuencia con el espasmo de la arteria descendente anterior izquierda.

El tratamiento de primera elección son los nitratos y los antagonistas del calcio (nifedipino, diltiazem y verapamilo) porque previenen la vasoconstricción y promueven la vasodilatación coronaria. Además, disminuye la tasa de recidivas y se ha demostrado que los antagonistas del calcio son un factor independiente en la supervivencia del IAM por vasoespasmo.

En el caso del paciente se sospechó esta entidad por presentar alteraciones ECG transitorias con elevación de las troponinas y angiografía normal. Por eso se inició tratamiento con verapamilo.

*A las 21 horas del ingreso, a pesar de presentar mejoría analítica y ecocardiográfica con soporte vasoactivo y alguna carga de volumen para mantener tensiones presenta, de manera súbita, una **bradicardia brusca** por debajo de 60 lpm, por lo que se inicia soporte vital*

avanzado. Se administran bolos de **adrenalina** (hasta 5 dosis), **atropina** (hasta 6 dosis), se aumenta perfusión de adrenalina hasta 1 mcg/kg/min y se inicia **perfusión de isoprotenerol** sin obtener respuesta.

#### **PREGUNTA 6. ¿QUÉ PODÍA ESTAR INDICADO?**

- Dejaría de realizar maniobras de RCP, ya que han pasado 20 minutos y no hemos obtenido respuesta.
- Colocaría un marcapasos externo transtorácico.
- Iniciaría hemodiafiltración porque posiblemente comience con edema y disfunción renal.
- Valoraría soporte hemodinámico con ECMO.
- b y d son correctas.

#### **La respuesta correcta es la e.**

La opción de limitar el esfuerzo terapéutico (LET), a pesar de tratarse de un paciente con enfermedad incurable no progresiva, que puede suponer complicaciones que pongan en riesgo la vida del paciente, no se valoró por tratarse de un paciente con un empeoramiento agudo y brusco. Lo ideal para llevar a cabo la LET es plantear a los familiares y responsables del paciente la situación, si se considerase, y llegar a un acuerdo entre el equipo multidisciplinar y ellos. Para ello, hay que realizar un estudio del caso e individualizar cada una de las acciones con el acuerdo del equipo multidisciplinar y los responsables del paciente.

La estimulación cardíaca temporal en pediatría es necesaria en situaciones de bradiarritmia aguda con repercusión hemodinámica significativa en la que el soporte farmacológico no es capaz de mantener un gasto cardíaco adecuado, como ocurría en este caso. Otras indicaciones serían el BAV postquirúrgico, BAV congénita, algunas intoxicaciones medicamentosas y las miocarditis. Para ello, utilizaremos un desfibrilador con opción marcapasos con parches-electrodos adhesivos colocados en región axilar media izquierda o ápex y en línea paraesternal derecha en región infraclavicular con una separación mayor a 2,5 cm entre cada parche. Los parámetros que se programan son la frecuencia cardíaca para la edad del paciente y la intensidad de amplitud, que suele ser un umbral medio de 60 mA con un rango entre 40-100 mA para una respuesta positiva que será considerada cuando después de cada espiga del marcapasos aparezca un complejo QRS ancho y pulso adecuado.

La hemodiafiltración no estaría indicada, ya que no estamos ante una sobrecarga hídrica que no responde a

tratamiento farmacológico ni ante una insuficiencia renal con alteración electrolítica que precise diálisis.

Con respecto a la opción de ECMO como tratamiento hemodinámico es una opción terapéutica a tenerse en cuenta, ya que es una técnica indicada en parada cardiorrespiratoria intrahospitalaria o en casos de bajo gasto a pesar de tratamiento médico optimizado. En este caso no se indicó por la enfermedad neurológica de base que, junto a la parada cardiorrespiratoria, posiblemente se hubiese deteriorado, lo que comprometería a la calidad de vida suponiendo más riesgo que beneficio, aunque sea una contraindicación relativa en la actualidad.

*A pesar de la RCP avanzada y las medidas terapéuticas realizadas es éxitus a las 22 horas de su ingreso. Se realiza autopsia en la que no se objetivan signos de necrosis miocárdica, ni trombo ni placa de ateroma.*

#### **PREGUNTA 7. TENIENDO EN CUENTA LOS ANTECEDENTES DEL PACIENTE, QUE PRESENTÓ DAÑO MIOCÁRDICO CON ISQUEMIA CONSTATADA, QUE LA ANGIOGRAFÍA FUE NORMAL, LA ECGARDIOGRAFÍA CON DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA Y EN LA AUTOPSIA NO SE OBJETIVÓ DAÑO MIOCÁRDICO, ¿QUÉ DIAGNÓSTICO PODRÍA SER EL MÁS PROBABLE?**

- IAM tipo 1,3, 4 o 5.
- Lesión miocárdica tras cirugía no cardíaca (MINS).
- Síndrome de Kounis.
- Síndrome de Tako-Tsubo.
- Todas son correctas.

#### **La respuesta correcta es la b.**

En el IAM se describen 5 tipos. El tipo 1 es el relacionado con la placa ateromatosa; el tipo 2 es en el que se produce por un desequilibrio aporte O<sub>2</sub> constatado (hemorragia, sepsis...); el tipo 3: signos de isquemia sin elevación de troponinas por muerte previa a su determinación o porque todavía no dio tiempo a su aumento; y los tipos 4 y 5 son los producidos durante procedimientos cardíacos. Fisiopatológicamente, ninguno coincidirían con el caso descrito, salvo el tipo 2 por el desequilibrio de aporte de O<sub>2</sub> y demanda que puede producirse en una intervención quirúrgica. El tipo 1 se descarta con la normalidad de la angiografía coronaria y de la autopsia. El tipo 3 porque sí se objetivó un aumento de troponina T. Y los 4 y 5 porque no tenía antecedentes de intervención cardíaca. El tipo 2 aunque podría coincidir con

la fisiopatología también podría descartarse, ya que en la autopsia no se objetiva necrosis miocárdica, posiblemente por el tiempo de evolución ya que sí se constató daño miocárdico e isquemia sin llegar a producir necrosis del tejido.

Asimismo, se descarta el síndrome de Kounis por no presentar sintomatología alérgica acompañante.

Al no ser producido por un episodio de estrés y no tener una afectación de predominio apical en ecocardiografía típico de la miocardiopatía de Tako-Tsubo también se descarta esta entidad.

Por lo que la respuesta correcta podría ser la lesión miocárdica tras cirugía no cardíaca, a pesar de ser una entidad no descrita en pediatría pero sí muy estudiada en adultos. Si se utiliza el último consenso internacional de cardiología, el paciente presentó daño miocárdico con isquemia sin infarto (autopsia normal) tras una intervención quirúrgica no cardíaca, y que no se justifica por otra causa aparentemente.

La lesión miocárdica se define en la cuarta definición universal como la elevación de la troponina cardíaca por encima del límite de referencia superior del percentil 99. Las manifestaciones clínicas no tienen por qué estar presentes, lo que apoya la opción planteada.

La MINS se define como una lesión de las células miocárdicas durante los primeros 30 días después de la cirugía no cardíaca debido a una etiología isquémica. Es decir, no hay evidencia de una etiología no isquémica como sepsis, embolia pulmonar o cardioversión.

La mayoría **son asintomáticos (65%)** pero tiene la misma asociación con aumento de la mortalidad a los 30 días que el sintomático. Por este motivo, en adultos, aconsejan conocer los pacientes con riesgo aumentado y los que tienen nivel de troponina aumentado basal para su monitorización.

En los pacientes con MINS, el mecanismo fisiopatológico del IAM perioperatorio es controvertido. Se cree que la etiología predominante es el aumento de demanda metabólica que se produce en la etapa perioperatoria lo que coincide con un IM tipo 2. En algunos pacientes adultos se ha identificado rotura de placa ateromatosa, por lo que indicaría un tipo 1.

Las intervenciones que se han relacionado con riesgo de muerte cardiovascular aumentado son las abdominales y torácicas. Suponiendo las traumatológicas u ortopédicas un riesgo intermedio (1-5%) incluyéndose en ellas las de cadera y columna, lo que apoya el diagnóstico en este paciente.

#### ANEXO 1. RESUMEN DEL PLAN DE ACTUACIÓN ANTE LA SOSPECHA DE LESIÓN MIOCÁRDICA.

1. **ABC.**
2. **ECG** 12 derivaciones.
3. Manejo del dolor.
4. Enzimas cardíacas, coagulación, función renal, electrolitos.
5. **Ácido acetil salicílico** (3-5/kg) masticable o sublingual. **Nitroglicerina** (NTG) (7-8 µg/kg) cada 5 minutos (máximo tres dosis). Si dosis máxima valorar **NTG IV**.
6. **ELEVACIÓN ST: añadir al tratamiento antiagregante clopidogrel** (2 mg/kg por día por vía oral) durante 14 días independientemente de terapia de revascularización.
7. **Betabloqueante: metoprolol** 0,3 mg/kg IV en tres dosis divididas seguidas de 1 mg/kg por vía oral cada 6 h durante 48 h y luego 1-1,5 mg/kg BID dos veces al día a partir de entonces; no administrar si:
  - Bajo GC o signos de IC.
  - Riesgo de *shock* cardiogénico.
  - PR mayor de 0,24 s, BAV 2 o 3 grado
  - Exacerbación asma.
8. **IECA (captopril):** dosis inicial de captopril de 0,1 mg/kg y, si se tolera, seguir con 0,2 mg/kg 2 h más tarde, 0,4 mg/kg 10 a 12 h más tarde y luego 1 mg/kg tres veces por día.
9. **rTPA** si está indicado (bolo de 0,6 a 1 mg/kg durante una hora, seguida de 0,12 mg/kg/h durante 6 h) con una dosis de heparina no fraccionada IV de 60 U/kg (máximo 4.000 U) seguida de una infusión de 12 U/kg por hora (máximo 1.000 U). Inicialmente ajustado para mantener el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) en 1,5 a 2,0 veces. Control (aproximadamente 50 a 70 segundos).
10. Monitorización cardiorrespiratoria en UCIP.
11. **Ecocardiografía:** valorar función sistólica, anomalías del movimiento de la pared regional, arterias coronarias.
12. Valorar tratamiento **inotrópico**.
13. **Reperusión coronaria** preferentemente con cirugía de bypass coronario. La intervención coronaria percutánea tiene un éxito limitado y una mayor tasa de complicaciones.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Beattie WS, Karkouti K, Tait G, et al. Use of clinically based troponin under estimates the cardiac injury in non-cardiac surgery: a single-centre cohort study in 51,701 consecutive patients. *Can J Anaesth.* 2012; 59: 1013.
- Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Myocardial injury after non cardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology.* 2014; 120: 564.
- Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2017; 38(33): 2565-8.
- Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing non cardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 523.
- Grupo de trabajo de la SEC. Comentarios al consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio; 2018.

- Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of non cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 1599.
- Lurati Buse GA, Koller MT, Burkhart C, et al. The predictive value of preoperative natriuretic peptide concentrations in adults under going surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2011; 112: 1019.
- Merino García M, Castaño Ruíz M, Marcos-Vidal JM, et al. Shock Anafiláctico versus síndrome de Kounis durante el intraoperatorio de cirugía cardíaca: diagnóstico diferencial. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2019; 66(1): 53-6.
- Mohler ER 3rd, Mantha S, Miller AB, et al. Should troponin and creatinine kinase be routinely measured after vascular surgery? *Vasc Med.* 2007; 12: 175.
- Paredes N, Mondal T, Brandão LR, et al. Management of myocardial infarction in children with Kawasaki disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010; 21: 620-31.
- POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients under going non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 1839.
- Paniagua Iglesias P, León Vintró X, Alonso Coello P. Lesión Miocárdica tras cirugía no cardíaca: Análisis de la cohorte española del Estudio VISION.
- Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, et al. Perioperative Myocardial Injury After Non-cardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation.* 2018; 137: 1221.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 2231.

# Lactante hipotónico

Ponente: Laura Armendariz Lacasa. Tutora: Laia Turón.  
Hospital Sant Pau. Barcelona.

Paciente niña de dos meses que acude a centro emisor por escasa ingesta en contexto de cuadro respiratorio de vías altas.

Como antecedentes perinatales destaca embarazo de riesgo por escaso control gestacional. Serologías maternas negativas y ecografías prenatales donde se detecta ectasia piélica derecha con ecografía postnatal normal. Parto eutócico sin incidencias. Aguas meconiales. Apgar 9/10. Peso al nacimiento 3.730 g (p80-85), talla 50 cm (p50) y perímetro craneal 35 cm (p75).

Realiza lactancia materna exclusiva con dificultades en la succión, pero correcta curva ponderal durante el primer mes de vida (+560 g). Pérdida de peso a partir del primer mes de vida.

A la llegada al centro emisor, lactante con mal estado general, febricular con  $T^{\circ}$  37,4°C y discreta polipnea de 55 rpm. Resto de constantes mantenidas: FC 130-140 lpm, TA 111/60 mmHg,  $SatO_2$  96-98% respirando aire ambiente. A la exploración física inicial destaca: paciente hipoactiva y poco reactiva con fontanela anterior algo deprimida, mucosa oral seca y ojos hundidos. Palidez cutánea con mala perfusión periférica. No se objetivan exantemas ni petequias. Auscultación cardio-respiratoria y abdomen normales. No signos de distrés respiratorio.

## PREGUNTA 1. ¿CUÁL SERÍA LA ACTITUD INICIAL?

- Exploración neurológica completa y realización de punción lumbar para estudio de alteración neurológica.
- Trasladar a Radiología para realización de TC craneal urgente.

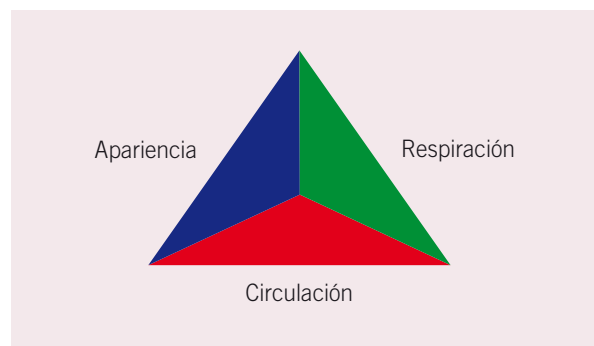


FIGURA 1. Triángulo de evaluación pediátrica.

- Oxigenoterapia a alta concentración, canalización de dos vías periféricas, administración de volumen y antibioterapia precoz previa extracción de cultivos.
- Iniciar antibioterapia endovenosa previa extracción de hemocultivo.
- Trasladar a Unidad de Cuidados Intensivos para estabilización.

### La respuesta correcta es la c.

Es crucial la aproximación inicial al paciente en urgencias. Requiere una sistemática que empieza en el reconocimiento de alteraciones funcionales. Para ello es una buena herramienta el triángulo de evaluación pediátrica (TEP), que nos permite estimar la gravedad del paciente sin establecer un diagnóstico, para prevenir la progresión de las posibles alteraciones fisiológicas sin necesidad de realizar pruebas complementarias.

A continuación, seguiría la fase de estabilización mediante la evaluación primaria sistematizada con el

ABCDE (vía aérea, respiración, circulación, estado neurológico y exposición).

Ante esta situación clínica, pese a que la antibioterapia endovenosa (respuesta d incorrecta) podrían formar parte del tratamiento, sería insuficiente como primera aproximación.

Asimismo, aunque una exploración neurológica completa, el estudio del líquido cefalorraquídeo y la realización de la TC craneal (respuestas a y b incorrectas) nos pueden dar información sobre la alteración neurológica de la paciente, no serían maniobras de estabilización inicial y se deben diferir cuando el paciente esté estable.

Por otro lado, no se debe trasladar a los pacientes sin una primera estabilización, por lo que el traslado directo a la Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos (respuesta d incorrecta) no parece una buena opción.

*La valoración del TEP de la paciente es shock descompensado: apariencia y circulatorio alteradas. En la evaluación inicial destaca: A) vía aérea permeable; B) ventilación normal; C) pulsos periféricos palpables, recaptarización alargada, con tensión arterial y frecuencia cardíaca correcta; y D) alteración neurológica con paciente hipoactiva y poco reactiva.*

*En urgencias se canalizan 2 vías periféricas, se cursa analítica sanguínea con reactantes de fase aguda negativos y gasometría venosa que muestra acidosis metabólica (pH 7,24, pCO<sub>2</sub> 44 mmHg, bicarbonato 18,9 mmol/L, EB -8,2 mmol/L).*

## PREGUNTA 2. ¿CUÁL SERÍA LA PRINCIPAL SOSPECHA DIAGNÓSTICA?

- Sepsis.
- Intoxicación.
- Deshidratación.
- Hemorragia.
- Todas las anteriores se pueden incluir en el diagnóstico diferencial de este paciente.

### La respuesta correcta es la e.

Ante la clínica de la lactante podría plantearse el diagnóstico diferencial con todas las opciones anteriores, ya que podrían manifestarse en el TEP como shock descompensado.

Esta paciente presentaba escasa ingesta en los últimos días, pérdida de peso, acidosis metabólica en la

**TABLA 1. SCORE DE GORELICK.**

- Elasticidad cutánea disminuida
- Tiempo de recaptarización > 2 seg
- Deterioro del estado general
- Ausencia de lágrima
- Respiración anormal
- Mucosas secas
- Ojos hundidos
- Pulso radial anormal
- Taquicardia > 150 pm
- Diuresis disminuida

#### Deshidratación:

- Leve: 1-2 puntos
- Moderada: 3-6 puntos
- Grave: 7-10 puntos

*La presencia de cada signo puntúa 1 punto.*

**TABLA 2. RELACIÓN ENTRE LA PÉRDIDA DE PESO Y EL GRADO DE DESHIDRATACIÓN.**

| Grado de DA | Pérdida ponderal lactantes y niños pequeños | Pérdida ponderal niños grandes y adolescentes |
|-------------|---|---|
| Leve        | < 5%  | < 4%  |
| Moderada    | 5-9%  | 4-6%  |
| Grave       | ≥ 10%                                       | ≥ 7%  |

gasometría venosa y un score de Gorelick compatible con deshidratación moderada, por lo que se orientó el caso como deshidratación.

El score de Gorelick (Tabla 1) es una escala clínica que permite de forma sencilla valorar el grado de deshidratación. Aunque las escalas clínicas permiten estimar de manera inicial el grado de deshidratación, no alcanzan el nivel de evidencia para evaluar al niño con deshidratación grave. La pérdida de peso es un método más preciso y objetivo, considerado como *gold standard* para valorar el grado de deshidratación, pero a menudo es difícil de calcular dado la ausencia de un peso basal reciente en estado de normohidratación (Tabla 2).

*En urgencias se administran dos cargas de suero fisiológico (40 ml/kg), se cursan tóxicos en orina y sedimento de orina que son negativos. Ingresa en sala de hospitalización para sueroterapia de mantenimiento donde se mantiene normotérmica durante la estancia.*

*La paciente presenta empeoramiento clínico a las 12 horas de ingreso, por lo que se realiza punción lumbar (negativa) para completar estudio microbiológico previo inicio de ceftriaxona endovenosa (200 mg/kg). Presenta apnea en el momento de realización de la técnica que requiere ventilación con bolsa-mascarilla. Se procede a*

intubación y se conecta a ventilación mecánica. Se realiza radiografía de tórax que es normal y se cursa nueva gasometría venosa que muestra acidosis respiratoria (pH 7,14, pCO<sub>2</sub> 77 mmHg, bicarbonato 26 mmol/L, EB -2,8 mmol/L). Ante paciente con necesidad de Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos se contacta con el Servicio de Emergencias Médicas para traslado, que se realiza sin incidencias.

A su llegada a nuestro centro, la paciente está estable a nivel hemodinámico, intubada conectada de ventilación mecánica modalidad asistida controlada volumen control (FR 30 rpm, Vt 22 ml (7 ml/kg), PEEP 4 cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 21%), sedoanalgesia con fentanilo y midazolam. Afebril.

A su ingreso se realiza nueva gasometría venosa que muestra acidosis mixta (pH 7,25, pCO<sub>2</sub> 55 mmHg, bicarbonato 21,8 mmol/L, EB -4,8 mmol/L, láctico 3,1 mmol/L). Se cursan nuevos cultivos microbiológicos (líquido cefalorraquídeo, hemocultivo, aspirado traqueal y moco nasofaríngeo) y se cambia cobertura antibiótica a cefotaxima y ampicilina. Se retira sedoanalgesia con inicio de movimientos espontáneos y buena evolución a nivel respiratorio, por lo que se extuba de forma electiva a las 24 horas de ingreso y se conecta a ventilación mecánica no invasiva.

Fracaso de la extubación que requiere reintubación a las 12 horas. Paciente que persiste con hipotonía e hiporreactividad importante. Gasometría venosa de control donde destaca acidosis metabólica con hiperlactacidemia (pH 7,25, pCO<sub>2</sub> 47 mmHg, bicarbonato 19,2 mmol/L, EB -6,5 mmol/L, láctico 6 mmol/L) y analítica sanguínea con discreta elevación de enzimas hepáticas (AST 79 U/L, ALT 38 U/L) y LDH (713 U/L). Hemograma, iones y función renal normales. Reactantes de fase aguda que persisten negativos.

### **PREGUNTA 3. CON LA EVOLUCIÓN DE LA PACIENTE Y LOS RESULTADOS ANALÍTICOS, ¿CUÁL SERÍA LA SOSPECHA DIAGNÓSTICA AHORA?**

- Errores congénitos del metabolismo.
- Sepsis.
- Síndrome de Ondine.
- Tumor neonatal.
- Bronquiolitis aguda.

#### **La respuesta correcta es la a.**

Los errores congénitos del metabolismo son un grupo numeroso de enfermedades de baja frecuencia (1/600

recién nacidos vivos), causados por mutaciones del ADN, que generan proteínas (enzimas o proteínas transportadoras) con estructura anómala y por lo tanto disfuncionantes, lo que conlleva al funcionamiento incorrecto de células y órganos.

Si una de las proteínas que facilita estas reacciones no funciona correctamente, los compuestos anteriores a la reacción se acumularán, generando toxicidad, y los posteriores no se sintetizarán adecuadamente, causando un déficit energético.

La sospecha de una enfermedad metabólica debe realizarse ante unos síntomas y signos, muchas veces inespecíficos, que aparecen de manera progresiva o repetitiva tras haberse descartado otras causas más frecuentes (infecciones, tumores, traumatismos...). Menos de la mitad de ellas debutan en el periodo neonatal.

Es importante la realización de una buena anamnesis e historia clínica para su diagnóstico, basándose en un síntoma/signo guía. También se preguntará si ha habido episodios previos o posibles desencadenantes de la clínica (infecciones, ingesta proteica, ejercicio físico, fármacos...), así como casos similares en la familia o existencia de consanguinidad (aproximadamente el 75% tienen herencia autosómica recesiva).

En cuanto a la exploración física, se buscarán posibles signos de intoxicación por acúmulo de sustrato (irritabilidad, convulsiones, afectación hepática, afectación de médula ósea...) o de déficit energético por ausencia de producto final (coma, hipotonía...).

La sepsis (respuesta b incorrecta) se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en presencia, o como resultado, de infección sospechada o confirmada, debiendo cumplir al menos dos de los siguientes cuatro criterios, uno de los cuales debe ser alteración de la temperatura o recuento leucocitario:

- Temperatura corporal central > 38,5°C o < 36°C (rectal, vesical, oral o sonda central).
- Taquicardia, definida como una elevación > 2 DE (desviaciones estándar) de la media para su edad en ausencia de estímulos externos, medicación o estímulo doloroso; o elevación persistente inexplicable durante 0,5-4 horas; o por debajo del año de edad, bradicardia < percentil 10 para su edad en ausencia de estímulo vagal, medicación beta-bloqueante o cardiopatía congénita o disminución de la frecuencia inexplicable durante más de 0,5 horas.
- Taquipnea: frecuencia respiratoria > 2 DE sobre la media para la edad, o ventilación mecánica para un

proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular o anestesia general.

4. Recuento leucocitario elevado o disminuido para su edad (no secundario a quimioterapia) o > 10% de neutrófilos inmaduros.

El síndrome de Ondine (respuesta c incorrecta) es un síndrome de hipoventilación central congénita secundario a un trastorno del sistema nervioso central en el cual el control autonómico de la respiración está ausente o se encuentra deteriorado. Con frecuencia se encuentran asociados hipotonía muscular en grado variable, así como signos de disfunción del sistema vegetativo. Se trata de un diagnóstico de exclusión. Actualmente, los criterios diagnósticos se fundamentan en la existencia de un cuadro de hipoventilación durante el sueño ( $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ ) de inicio durante los primeros meses de vida en ausencia de enfermedad del tronco-encéfalo, neuromuscular, pulmonar, metabólica o cardiaca que pueda explicar el cuadro.

Los tumores neonatales (respuesta d incorrecta) son una entidad rara, correspondiendo al 1,5-2% de los cánceres en la edad pediátrica y, generalmente, el signo guía para su diagnóstico es el hallazgo de una masa.

Aunque inicialmente se sospechó cuadro de bronquiolititis en paciente con apneas e insuficiencia respiratoria hipercápnica (respuesta e incorrecta), no suelen cursar con acidosis láctica.

*Ante acidosis láctica (signo guía) en una lactante con clínica neurológica, afectación hepática y elevación de LDH, se plantea como primera opción diagnóstica una enfermedad congénita metabólica, por lo que se solicitó estudio de metabolopatías.*

#### **PREGUNTA 4. ¿QUÉ PRUEBAS COMPLEMENTARIAS SOLICITARÍAS PARA COMPLETAR EL ESTUDIO?**

- Amonio en sangre.
- Estudio de aminoácidos en sangre y orina.
- Glucosuria y cetonuria.
- Ácidos orgánicos en orina.
- Todas las anteriores.

#### **La respuesta correcta es la e.**

La aproximación diagnóstica hacia los errores congénitos de metabolismo está basada en una buena anamnesis e historia clínica, como ya se ha comentado en el apartado anterior, y una serie de datos bioquímicos

que se deben solicitar siempre y cuando exista clínica compatible.

En una etapa inicial, se debe solicitar una analítica sanguínea basal que incluya:

- Equilibrio ácido-base.
- Electrolitos.
- Glucemia.
- Función hepática y renal.
- Láctico.
- Amonio.
- Enzimas musculares: creatinquinasa y si se puede aldolasa y LDH.

En una segunda etapa, se solicitará lo que llamamos el estudio metabólico básico, que nos orientará hacia el tipo de metabolopatía. Este incluye:

- Piruvato (si el láctico está elevado, para calcular el cociente lactato/piruvato).
- Cuerpos cetónicos en orina:  $\beta$ -hidroxibutirato y acetatoacetato.
- Aminoácidos en sangre y orina.
- Ácidos orgánicos en orina.
- Carnitinas en plasma.
- Acilcarnitinas y acilglicinas en orina.

En caso de que persistiese una sospecha clínica diagnóstica de enfermedad metabólica, no confirmada con los resultados del estudio metabólico básico, se pasaría a realizar pruebas de provocación:

- Sobrecarga oral de glucosa.
- Prueba de ayuno.
- Prueba de ejercicio.

*Durante su estancia, la paciente presenta hiperlactacidemia persistente con valores máximos de 20 mmol/L que, en ocasiones, requiere infusión continua de bicarbonato para mantener el pH.*

*El estudio metabólico muestra hiperaminoaciduria y aumento de excreción de láctico y cuerpos cetónicos en orina.*

*En estudio bioquímico de orina destaca proteinuria en rango nefrótico con glucosuria sin hiperglucemia sugestivos de afectación glomerular (glomerulosclerosis focal y segmentaria), así como hiperfosfaturia e hipercalciuria con hiperaminoaciduria sugestivos de tubulopatía proximal.*

*En analíticas sanguíneas sucesivas, se objetiva persistencia de la afectación hepática (AST 80 U/L y ALT 120 U/L), además de elevación de enzimas musculares (CK 300 U/L, aldolasa 37 U/L y LDH 1.000 U/L).*

**TABLA 3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE METABOLOPATÍAS.**

|                   | <i>T. ciclo de la urea</i> | <i>Acidemias orgánicas</i> | <i>Enf. de jarabe de arce</i> | <i>Enf. mitocondrial</i> | <i>T. de la β-oxidación de ácidos grasos</i> |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------|--|
| Acidosis          | No                         | Grave                      | Leve/moderada                 | Moderada/grave           | Moderada/grave                               |
| Láctico           | Normal                     | Normal/↑                   | Normal/↑                      | ↑↑↑                      | ↑/↑↑   |
| Amonio            | ↑↑↑                        | ↑↑                         | Normal/↑                      | Normal                   | ↑  |
| Piruvato          | Normal                     | Normal                     | Normal                        | Normal/↑                 | Normal                                       |
| Cuerpos cetónicos | Normales                   | Normales                   | Normales                      | ↑↑                       | Norma/↓                                      |
| Glucosa           | Normal                     | Normal                     | Normal                        | ↑↑                       | ↓↓   |
| Transaminasas     | ↑                          | Normales/↑                 | Normales                      | ↑                        | ↑  |
| Creatinkinasa     | Normal                     | Normal/↑                   | Normal                        | ↑                        | ↑  |

Se realizaron pruebas de imagen y neurofisiología que descartaron otras posibles causas y apoyaban el diagnóstico:

- *Electroencefalograma: ritmo de base enlentecido de forma difusa para la edad (3 Hz). No alteraciones paroxísticas.*
- *Resonancia magnética con espectroscopia: sin alteraciones de la señal ni morfología del parénquima encefálico. Patrón de mielinización normal para la edad. No se observan hemorragias o efectos de masa. Elevación del lactato de forma aislada, que en ausencia de antecedente hipóxico, sugiere patología metabólica/mitocondrial.*
- *Potenciales auditivos evocados: no pasa bilateral.*

**PREGUNTA 5. ¿QUÉ ERROR CONGÉNITO DEL METABOLISMO OS SUGIEREN ESTOS RESULTADOS?**

- Trastornos del ciclo de la urea.
- Acidemias orgánicas.
- Enfermedad de jarabe de arce.
- Enfermedad mitocondrial.
- Trastornos de la beta-oxidación de ácidos grasos.

**La respuesta correcta es la d.**

La paciente presenta acidosis láctica con amonio normal, cetonuria y elevación de enzimas hepáticas y musculares, compatibles con enfermedad mitocondrial.

En los trastornos del ciclo de la urea (respuesta a incorrecta), no habría acidosis láctica y el amonio estaría muy aumentado.

En las acidemias orgánicas (respuesta b incorrecta), aunque sí cursan con acidosis graves y con láctico elevado, el amonio estaría muy aumentado.

En la enfermedad de jarabe de arce (respuesta c incorrecta), aunque podría cursar con acidosis láctica, esta no suele ser tan grave como en el caso de la enfermedad mitocondrial, y además no suele cursar con afectación hepática ni muscular.

Por último, los trastornos de la β-oxidación de los ácidos grasos (respuesta e incorrecta) los diferenciaríamos de las enfermedades mitocondriales por presentar amonio elevado, cosa que no sucede en las segundas. Además presentan descompensación en contexto de hipoglucemias, aumentando la cetolisis (Tabla 3).

*Ante hallazgos compatibles con enfermedad mitocondrial se inició tratamiento con cofactores mitocondriales (carnitina, tiamina, idebenona, folato y rivoflabina).*

**PREGUNTA 6. ¿CÓMO REALIZARÍAIS EL DIAGNÓSTICO DEFINITIVO?**

- Panel genético.
- Biopsia muscular.
- Resonancia magnética.
- a y b.
- a, b y c.

**La respuesta correcta es la d.**

La biopsia muscular permite diagnosticar entidades como el síndrome de depleción mitocondrial, objetivando déficit de mitocondrias en las fibras musculares. La genética, confirmaría la entidad en caso de encontrar una mutación en un gen conocido. Dado que los estudios genéticos analizan el ADN nuclear y algunas enfermedades mitocondriales cursan con mutaciones en el ADN mitocondrial, podría ser que el estudio genético fuese no

concluyente. Es por este motivo que se realizan ambos estudios para confirmación del diagnóstico.

*Se cursó estudio genético presentando la paciente una mutación en homocigosis en el gen RRM2B, el cual codifica para una subunidad de la ribonucleótido reductasa inducible por p53, enzima esencial para la síntesis de ADN. Mutaciones en este gen se asocian a síndrome de depleción del ADN mitocondrial y se hereda de manera autosómica recesiva (se estudió a los padres y ambos son portadores). Asimismo, se realizó biopsia muscular que confirmó el déficit de mitocondrias en las fibras musculares, resultando ambos estudios confirmatorios de síndrome de depleción mitocondrial.*

*Tras dichos resultados y ante el diagnóstico de enfermedad sin tratamiento curativo, de acuerdo con la familia se procedió a adecuación del esfuerzo terapéutico. La paciente presentó empeoramiento progresivo a nivel*

*neurológico con situación de coma, y respiratorio con desaturación progresiva, siendo finalmente éxitus a los 4 meses de edad.*

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Caruggi S, Rossi M, De Giacomo C, et al. Pediatric Dehydration Assessment at Triage: Prospective eStudy on Refill Time. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2018; 21(4): 278-88.
- El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial DNA Depletion Syndromes: Review and Updates of Genetic Basis, Manifestations and Therapeutic Options. *Neurotherapeutics*; 2013. 10: 186-98.
- Eiris Puñal J, Gómez Lado C, Blando Barca MO, et al. Enfermedades mitocondriales. *Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica*; 2008.
- Gil Ortega D, ed. *Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo.* 2ª ed. Madrid: Ergon; 2018.

# Meningoencefalitis: no todo es lo que parece

*Ponente:* Laura Díaz Munilla. *Tutora:* María Amores Torres.  
*Complejo Hospitalario de Navarra.*

*Niña de 5 años de edad, sin antecedentes personales de interés (calendario vacunal conforme a la edad incluido vacuna antineumocócica 13 valente y vacuna meningocócica grupo B), que acude a Urgencias por cuadro febril de 24 horas de evolución, vómitos, agitación y destacando en la exploración física signos meníngeos positivos. Constantes vitales al ingreso: tensión arterial (TA): 119/58 mmHg, FC 130 lpm, temperatura axilar 38°C, FR 33 rpm, saturación de oxígeno 100%. Al realizar la anamnesis refieren otitis media aguda no supurada las dos semanas previas, por lo que recibió tratamiento con amoxicilina oral y posteriormente ciprofloxacino ótico.*

*Se extrae analítica sanguínea y hemocultivo donde se objetiva elevación franca de reactantes de fase aguda.*

## **PREGUNTA 1. ¿CUÁL ES TU PRINCIPAL SOSPECHA DIAGNÓSTICA Y QUE TRATAMIENTO INSTAURARÍAS?**

- Meningoencefalitis vírica: aciclovir.
- Meningitis bacteriana: cefotaxima.
- Meningitis neumocócica: dexametaxona y posteriormente cefotaxima + vancomicina.
- Meningitis tuberculosa: tuberculostáticos.
- No iniciaría antibioterapia hasta realizar punción lumbar y recibir resultados.

### **La respuesta correcta es la c.**

La meningitis bacteriana aguda (MBA) se define como un proceso inflamatorio de las leptomeninges encefálicas y medulares que cursa con líquido cefalorraquídeo (LCR)

turbio o purulento, con intensa pleocitosis y predominio de polimorfonucleares.

En este caso, la elevación de reactantes de fase aguda en la analítica hace sospechar más una meningitis bacteriana que vírica. La etiología más frecuente en niños mayores de 3 meses son *N. meningitidis*, *H. influenzae* o *S. pneumoniae*, y el antecedente previo de otitis media aguda en paciente correctamente vacunado hace sospechar *S. pneumoniae*. Además, la presentación brusca orienta más hacia un diagnóstico secundario a *N. meningitidis*, *H. influenzae* o *S.pneumoniae* que hacia una meningitis tuberculosa. La MBA es una emergencia médica y se debe iniciar la antibioterapia de forma empírica sin esperar resultados. Ante la sospecha de meningitis neumocócica el tratamiento de elección hasta recibir cultivos y antibiograma es cefotaxima (300 mg/kg/día) y vancomicina (60 mg/kg/día). El uso de dexametasona (0,6 mg/kg/día durante 2-4 días) ha demostrado disminuir las secuelas neurológicas y sordera en MBA secundarias a *H. influenzae*. Algunos estudios aconsejan su uso en MBA por neumococo aunque su utilización todavía resulta controvertida.

*En la sala de urgencias se administra dexametasona intravenosa (IV) 0,6 mg/kg/dosis, se inicia antibioterapia empírica con cefotaxima 300 mg/kg/día y vancomicina 60 mg/kg/día. Ingresa en UCI pediátrica para monitorización y vigilancia clínica. Se realiza punción lumbar con salida de líquido cefalorraquídeo (LCR) con presión de apertura elevada (50 cmH<sub>2</sub>O), aspecto turbio y citoquímica sugestiva de meningitis bacteriana (hematíes 480/mm<sup>3</sup>,*



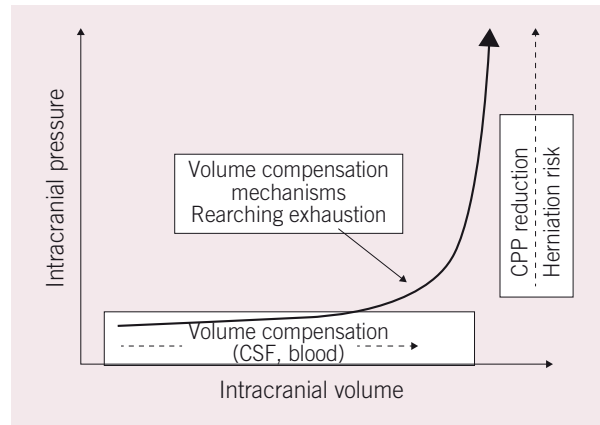
**FIGURA 1.** TC craneal que muestra hidrocefalia moderada.

leucocitos 14.000/mm<sup>3</sup>, mononucleares 10%, polimorfonucleares 90%, glucosa < 5 mg/dl, proteína 309 mg/dl, ADA 3,16 U/L. Se realiza cultivo de LCR. Se solicita reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR y sangre, siendo en ambos negativas para meningococo, neumococo y listeria. En el Gram de LCR se visualizan bacilos Gram negativos, por lo que se escala antibioterapia a meropenem y vancomicina.

En las primeras horas de ingreso la paciente comienza con disminución del nivel de consciencia (Glasgow 7-8), anisocoria alternando con pupilas medias arreactivas y patrón respiratorio de hiperventilación neurogénica central. Se realiza TC craneal (Fig. 1) que muestra hidrocefalia no obstructiva, por lo que se coloca drenaje ventricular externo (DVE) por parte de Neurocirugía. Se monitoriza la presión intracraneal (PIC) siendo inicialmente de 25 mmHg con una presión de perfusión cerebral (PPC) de 40.

## PREGUNTA 2. ¿QUÉ MEDIDAS GENERALES Y DE 1<sup>ER</sup> NIVEL PARA EL MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL (HTIC) INICIARÍAS?

- Mantenimiento de normovolemia y noradrenalina.
- Ventilación mecánica invasiva para conseguir pCO<sub>2</sub> < 30.
- Administración de SSH3%.
- Elevación del cabecero de la cama 30°.
- Todas menos la b.



**FIGURA 2.** Curva de complianza cerebral.

### La respuesta correcta es la e.

El flujo sanguíneo cerebral es el suministro de sangre al cerebro en un momento dado y es el parámetro hemodinámico cerebral más importante pero su medición es difícil, por lo que en la práctica clínica se utiliza la presión de perfusión cerebral. Esta viene definida por la diferencia entre la presión arterial media y la presión intracraneal (objetivo PPC lactantes > 40-50 y niños mayores/adolescentes > 50-60), por lo que las medidas para disminuir la presión intracraneal van orientadas a mejorar la presión de perfusión cerebral.

El volumen intracraneal es un parámetro constante dado que el cráneo no presenta capacidad de distensibilidad y viene definido por la suma del parénquima cerebral (80%), LCR (10%) y volumen sanguíneo (10%).

La relación entre volumen intracraneal y la PIC está definida por la complianza cerebral. Esta relación sigue una curva exponencial (Fig. 2), de manera que incrementos de volumen son amortiguados por mecanismos de compensación (zona de alta complianza) sin incrementarse la PIC. Cuando el volumen aumenta por encima de ciertos límites, la capacidad compensatoria es menor y la PIC comienza a elevarse. Si la PIC está aumentada por encima de cifras anormales, cualquier mínimo aumento de volumen genera elevación brusca de PIC dando lugar a disminución de la PPC y riesgo de herniación cerebral.

En aquellos pacientes que se sospeche HTIC existen unas **medidas generales** que se deben instaurar desde el inicio y son las siguientes:

- Mantener normovolemia y tensión arterial correcta para asegurar una buena PPC: sueros isotónicos e inotrópicos (noradrenalina) si fuese necesario.

- Ventilación mecánica si el paciente no es capaz de mantener normocapnia y buena oxigenación.
- Cabeza centrada y elevada 30°.
- Analgesia y/o sedación, ya que el dolor aumenta las demandas metabólicas cerebrales y puede aumentar la PIC.
- Anticonvulsivantes si presenta lesiones de riesgo de convulsiones.
- Evitar fiebre y alteraciones metabólicas.

Si con estas medidas el paciente persistiese con PIC mayores de 20 mmHg estaría indicado iniciar las **medidas de primer nivel:**

- Evacuación de lesiones ocupantes de espacio si las presentase.
- Evacuación de LCR mediante la colocación de DVE.
- Terapia hiperosmolar:
  - SSH 3% a dosis de 6-10 ml/kg, manteniendo siempre una osmolaridad sérica < 360 mOsm/L. De elección en situaciones de hipovolemia.
  - Manitol aunque su uso resulta controvertido.
- Hiperventilación moderada (PaCO<sub>2</sub> 30-35 mmHg) dado que la hipocapnia produce vasoconstricción cerebral y disminuye la PIC. La hiperventilación puede disminuir el flujo cerebral y producir isquemia, por lo que se debe realizar de forma controlada.
- Relajantes musculares.

Cuando las medidas anteriores han fracasado, se deben instaurar de forma progresiva las **medidas de segundo nivel:**

- Hiperventilación intensa (PaCO<sub>2</sub> < 30 mmHg) siempre de forma monitorizada la perfusión cerebral mediante saturación en el bulbo de la yugular o presión parcial de oxígeno (PtiO<sub>2</sub>) para descartar isquemia cerebral.
- Coma barbitúrico mediante el mecanismo de acción de suprimir el metabolismo y alterar el tono vascular, produciendo una disminución del FSC y de la PIC.
- Craniectomía descompresiva.
- Hipotermia moderada (32-34°C) como neuroprotector.

*Se inician medidas generales y de primer nivel para el manejo de hipertensión intracraneal (elevación de cabecera 30°, administración de SSH3%) que junto con el DVE se consigue normalizar las cifras de PIC. Se inicia soporte inotrópico con noradrenalina para mejorar la PPC. Se mantiene en respiración espontánea con mejoría de la alcalosis respiratoria al disminuir la presión intracraneal.*

*En las primeras horas de ingreso se consigue identificar el microorganismo causante (*Fusobacterium necrophorum*) en LCR mediante técnicas específicas (“pan PCR” dado que se había enviado muestra a centro de referencia en Portugal). Posteriormente, se aísla este mismo germen en cultivo de LCR ajustándose la antibioterapia según el resultado del antibiograma.*

### **PREGUNTA 3. UNA VEZ RECIBIDO EL RESULTADO DE LA PCR BACTERIANA Y A LA ESPERA DEL CULTIVO, ¿REALIZARÍAS ALGÚN CAMBIO DE ANTIOTERAPIA?**

- Mantendría la misma antibioterapia a la espera de cultivos.
- Ajustaría la antibioterapia con meropenem y amikacina.
- Suspendería vancomicina y mantendría meropenem.
- Ajustaría la antibioterapia con meropenem y añadiría metronidazol.
- Ninguna de las anteriores.

#### **La respuesta correcta es la d.**

*Fusobacterium necrophorum* es una bacteria Gram negativa anaerobia estricta que forma parte de la flora habitual humana (tracto respiratorio, gastrointestinal y vaginal). Asimismo, también es capaz de provocar infecciones graves en personas previamente sanas e inmunocompetentes.

En el grupo de adolescentes y adultos jóvenes son más frecuentes las infecciones faringoamigdalares asociadas a este germen y el desarrollo de síndrome de Lemierre (tromboflebitis séptica de la vena yugular interna e infecciones metastásicas).

En cambio, en los niños pequeños las infecciones más frecuentes por *F. necrophorum* son las otitis medias agudas y estas suponen la principal causa de meningitis por ese germen. Estas infecciones son infrecuentes, pero son mucho más virulentas que las otitis medias provocadas por otros gérmenes, con mayor tasa de mastoiditis y complicaciones intracraneales (empiema, abscesos cerebrales, meningitis, trombosis senos venosos, osteomielitis, parálisis nervios craneales...).

En los últimos años se está produciendo un aumento de infecciones asociadas a este germen. Se han propuesto distintas teorías como el hecho de que haya un uso racional de antibióticos, aumento de resistencias a penicilina, vacunación antineumocócica y contra *Haemophilus influenzae* y mejoría en las técnicas microbiológicas de identificación de estos microorganismos.

Dada la alta tasa de complicaciones intracraneales es frecuente que sea necesario la combinación de tratamiento antibiótico junto con tratamiento quirúrgico (mastoidectomía, drenaje empiema o de abscesos cerebrales).

*Fusobacterium necrophorum* presenta resistencia natural a cotrimoxazol, aminoglucósidos y glucopéptidos, suelen ser resistentes a macrólidos y cefalosporinas de tercera generación. En principio se consideran sensibles a penicilina pero cada vez se han descrito más cepas portadoras de beta-lactamasas, por lo que se recomienda emplear inhibidores de beta-lactamasas o carbapenémicos en combinación con metronidazol o clindamicina. El tratamiento suele mantenerse durante un total de seis semanas, aunque es variable en función de las complicaciones asociadas.

*A lo largo del ingreso la paciente presenta alteraciones hidroelectrolíticas, especialmente del sodio, compatibles con síndrome pierde-sal cerebral (SPS) y síndrome de secreción inadecuada ADH (SIADH) secundarias a su afectación neurológica.*

#### PREGUNTA 4. DE LAS SIGUIENTES AFIRMACIONES, SEÑALE LA RESPUESTA FALSA:

- Tratamiento SIADH: restricción hídrica y furosemida.
- Características SIADH: hiponatremia, sodio en orina aumentado, volemia aumentada, diuresis disminuida.
- Los pacientes neuroquirúrgicos son el grupo donde más frecuentemente aparece el síndrome pierde-sal.
- Características del síndrome pierde-sal: hiponatremia, diuresis aumentada, osmolaridad urinaria disminuida, sodio en orina aumentado.
- Todas las anteriores son verdaderas.

#### La respuesta correcta es la d.

En el paciente grave, los trastornos más frecuentes de la homeostasis del agua corporal son el SIADH y la diabetes insípida central (DI). El síndrome pierde-sal cerebral es otro trastorno relativamente frecuente que implica también diversos factores natriuréticos.

A continuación se presentan dos tablas (1 y 2) del diagnóstico diferencial entre estos síndromes y el esquema de tratamiento según la etiología sospechada.

**TABLA 1. HALLAZGOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO SIADH, DI Y PIERDE-SAL.**

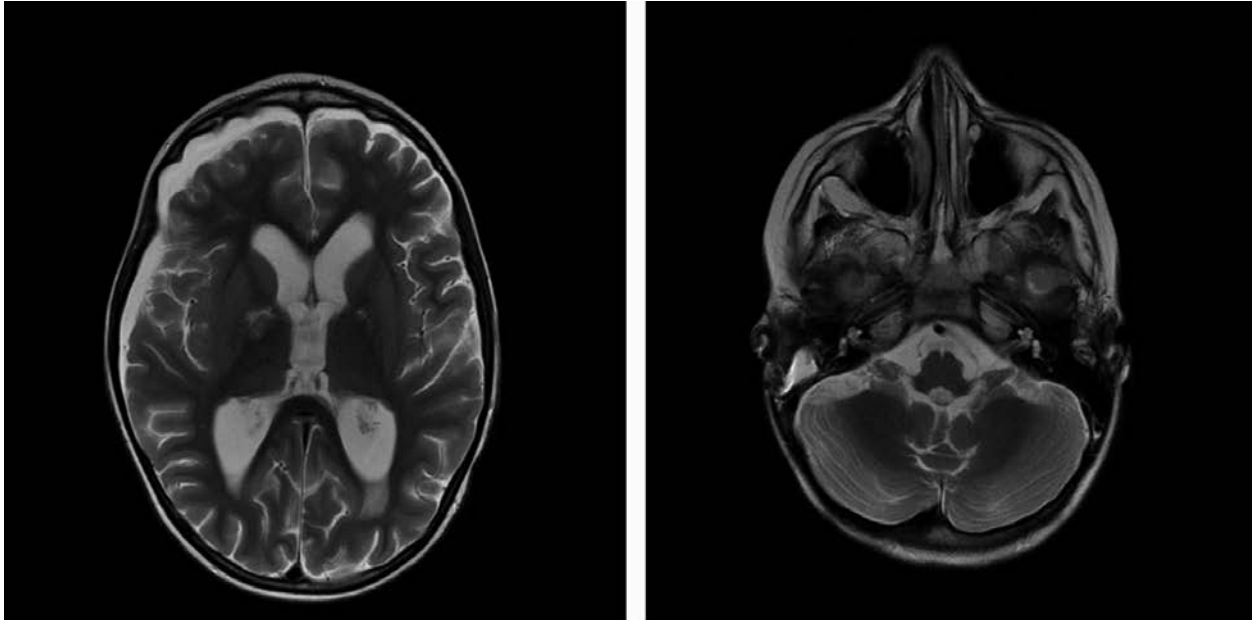
|  | DI         | SIADH     | SPS        |
|--|------------|-----------|------------|
| Volumen plasmático                                   | Disminuido | Aumentado | Disminuido |
| Hipovolemia/deshidratación                           | Sí         | No        | Sí         |
| Osmolaridad sérica (mOsm/kg)                         | ≥ 300      | ≤ 270     | ≤ 270      |
| Osmolaridad urinaria (mOsm/kg)                       | ≤ 300      | ≥ 500     | ≥ 300      |
| Cociente osmolaridad urinaria/osmolaridad plasmática | < 1,5      | > 1       | > 1        |
| Densidad urinaria                                    | ≤ 1.005    | ≥ 1.020   | ≥ 1.010    |
| Diuresis (ml/kg/h)                                   | > 4        | < 1       | > 3        |
| Sodio plasmático (mmol/L)                            | ≥ 150      | ≤ 130     | ≤ 130      |
| Sodio urinario (mmol/L)                              | ≤ 40       | ≥ 60      | ≥ 120      |
| ADH plasmática                                       | Disminuida | Aumentada | Disminuida |

*Manual de cuidados intensivos pediátricos; 5ª ed.*

**TABLA 2. ESQUEMA DE TRATAMIENTO DEL SIADH, DI Y PIERDE-SAL.**

|                  | DI   | SIADH                                   | SPS   |
|------------------|--|---|---|
| Líquidos         | Restricción 50-70% NNBB                          | Corregir hipovolemia                    | Corregir shock si existe (20 ml/kg SSF). Reemplazar pérdidas urinarias horarias con SSF o SSH |
| Aportes de sodio | SSH3% en hiponatremia sintomática. Mantenimiento | Mantenimiento                           | SSH3% en hiponatremia sintomática. Suplemento oral CINA                                       |
| Fármacos         | Furosemida 1 mg/kg.<br>Tolvaptán 15-30 mg/kg/día | DDAVP IV/SC.<br>0,025 mcg/kg; 0,2-2 mcg | Fludrocortisona 0,025-0,2 mg/12 h.<br>Hidrocortisona  |

*Manual de cuidados intensivos pediátricos; 5ª ed.*



**FIGURA 3.** AngioRM craneal que muestra afectación hipóxico-isquémica de ganglios de la base, cápsulas internas, porción anterior de ambos tálamos, núcleos anteriores del mesencéfalo, quiasma óptico y pares craneales V, VI, y VII del lado derecho. Además de objetivarse otomastoiditis bilateral de predominio derecho. Moderados signos de hidrocefalia.

*Como complicación de la meningoencefalitis presenta vasculitis cerebral grave diagnosticada mediante angioRM craneal y dúplex transcraneal. Además de objetivarse otomastoiditis bilateral de predominio derecho, por lo que se realiza mastoidectomía cerrada.*

**PREGUNTA 5. ¿QUÉ PATRÓN DE DUPLEX TRANSCRANEAL ESPERARÍAS ENCONTRARTE EN ESTE MOMENTO COMPATIBLE CON VASCULITIS?**

- Patrón de alta velocidad con velocidades medias muy elevadas.
- No se puede identificar patrones de vasculitis por dúplex transcraneal.
- Patrón de alta velocidad con velocidades medias ligeramente elevadas.
- Patrón de alta resistencia con IP elevadas.
- Patrón de alta resistencia con IP disminuidas.

**La respuesta correcta es la a.**

El Doppler transcraneal o el dúplex transcraneal permite la monitorización no invasiva del flujo sanguíneo cerebral a través de la medición de la velocidad del flujo sanguíneo del vaso insonado (arterias del polígono de Willis).

La velocidad media (VM) se calcula automáticamente a partir de la velocidad sistólica pico (VSP) y la velocidad

diastólica final (VDF). Los valores de velocidad pueden estar artefactados según la angulación, de ahí la utilidad de los índices de resistencia (IR) e índice de pulsatilidad (IP) que minimizan este efecto. El índice de pulsatilidad indica la dificultad que encuentra el flujo sanguíneo para atravesar el cráneo y es un estimador de la PIC.

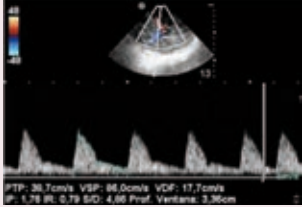
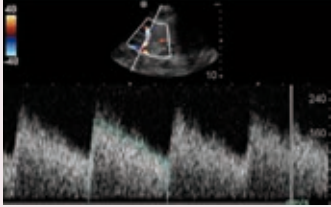
Los patrones que podemos encontrar en el dúplex transcraneal y su relación con las diferentes patologías se presentan en el esquema de la tabla 3.

La diferencia en el patrón de alta velocidad entre las situaciones de hiperemia y disminución del calibre del vaso es que en estas últimas, las velocidades medias están muy aumentadas y en el primer caso no lo están tanto.

*Ante la persistencia de importante afectación neurológica a pesar del control de la infección bacteriana y los hallazgos compatibles con vasculitis grave, se realiza sesión conjunta con neuropediatría, infectología pediátrica, UCI pediátrica y neurocirugía.*

**PREGUNTA 6. DADA LA PERSISTENCIA DE LA AFECTACIÓN NEUROLÓGICA Y EL COMPONENTE DE VASCULITIS, ¿INSTAURARÍAS ALGÚN TRATAMIENTO NUEVO?**

- No realizaría ningún cambio nuevo.
- Megabolos de corticoides IV.
- Cambio de antimicrobianos: añadiría tuberculostáticos.

| TABLA 3. ESQUEMA DE PATRONES DE DÚPLEX TRANSCRANEAL. |   |  |
|--|---|--|
|  | Alta resistencia  | Alta velocidad   |
| Valores  | Descenso Vm<br>Aumento IR e IP  |  |
| Causas   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Aumento PIC → <b>Edema, hidrocefalia, lesión ocupante espacio</b></li> <li>– Descenso TA → <b>Hipotensión</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hiperemia → <b>Meningitis, reperfusión tras isquemia, hipoxia, hipercapnia</b></li> <li>– Disminución calibre vaso → <b>Vasculitis, vasoespasmo, estenosis</b></li> </ul> |
| Dúplex transcraneal                                  |    |    |

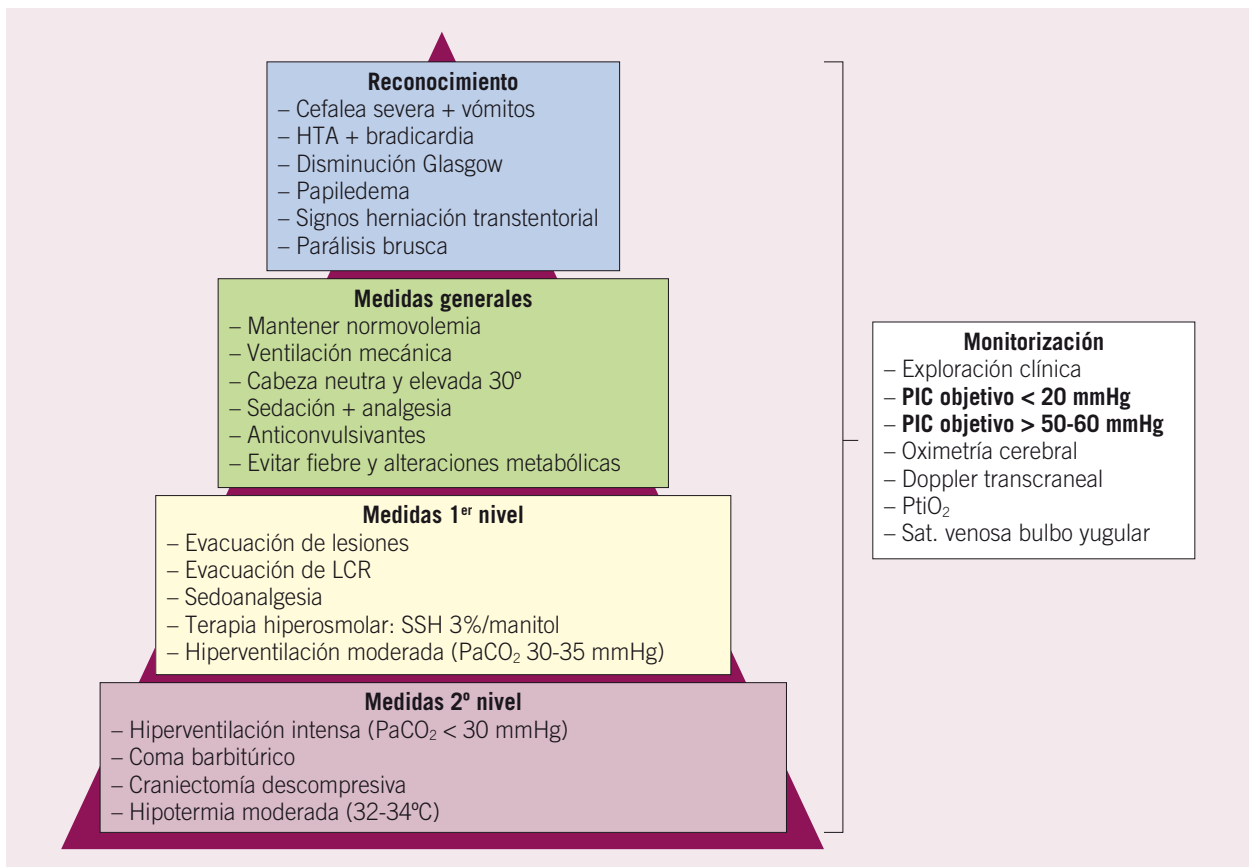


FIGURA 4. Algoritmo de actuación ante un paciente con hipertensión intracraneal.

- Megabolos corticoides + gammaglobulinas + tratamiento anticoagulante.
- Ninguna de las anteriores.

**La respuesta correcta es la d.**

Las vasculitis cerebrales secundarias son aquellas vasculitis en el contexto de una enfermedad sistémica y en los niños la principal etiología son las infecciones.

Dentro de las infecciones pueden ser secundarias tanto a bacterias, virus como hongos. De todas ellas algunas de las más conocidas y estudiadas son las causadas por TBC y virus varicela-zóster (VZ). En la bibliografía no hay casos descritos de vasculitis secundaria a *Fusobacterium necrophorum*, por lo que el tratamiento se basa en los conocimientos según la vasculitis por TBC dado que la fisiopatología y forma de presentación son similares (de

forma aguda) a diferencia de la varicela que se presenta de forma tardía.

La infección local del vaso desencadena una cascada de inflamación causando daño local y obstrucción vascular con alto riesgo de presentar ictus isquémicos. El tratamiento propuesto en estos casos, además del tratamiento de la infección, es intentar controlar la inflamación con corticoterapia e inmunoglobulinas. Además, instaurar de forma profiláctica anticoagulación por el alto riesgo de ictus.

*Se decide añadir al tratamiento gammaglobulinas IV, bolos de megadosis de corticoides y tratamiento anticoagulante por el alto riesgo de ictus isquémico. Es dada de alta a planta de hospitalización a los 22 días de ingreso, habiéndose retirado el drenaje ventricular externo, continuando con afectación neurológica importante y alimentación a través de SNG.*

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- Mirás Veiga A, Montero Yéboles R, Valencia Ramos J. Neuroecografía en el paciente crítico pediátrico. Grupo de trabajo Ecografía SECIP.
- Figueras G, García O, Vall O, et al. Otogenic *Fusobacterium necrophorum* meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995; 14(7): 627-8.
- Carod Artal FJ. Clinical management of infectious cerebral vasculitides. *Expert Rev Neurother*. 2016; 16(2): 205-21.
- Gowdie P, Twilt M, Benseler SM. Primary and secondary central nervous system vasculitis. *J Child Neurol*. 2012; 27(11): 1448-59.
- López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Rey Galán C, et al. Manual de cuidados intensivos pediátricos. Monitorización de la función cerebral: presión intracraneal, oxigenación, metabolismo y flujo sanguíneo cerebrales. *Publimed*; 2013. p. 999-1008.
- López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Rey Galán C, et al. Manual de cuidados intensivos pediátricos. Fluidoterapia. Alteraciones hidroelectrolíticas. *Publimed*; 2013. p. 409-24.
- Tasker RC. Elevated intracranial pressure (ICP) in children: Management. *Uptodate*; 2018.
- Shamriz O, Engelhard D, Temper V, et al. Infections caused by *Fusobacterium* in children: a 14-year single-center experience. *Infection*. 2015; 43(6): 663-70.
- Kaplan SL. Bacterial meningitis in children older than one month: Clinical features and diagnosis. *Uptodate*.
- Kaplan SL. Neurologic complications of bacterial meningitis in children y Treatment and prognosis of acute bacterial meningitis in children. *Uptodate*.

# Lactante con rechazo de tomas e hipoactividad

Ponente: Elva Rodríguez Merino. Tutora: June Udaondo de Soto.  
Hospital Universitario de Cruces. Bilbao.

Lactante de 1 mes y 9 días que acude a Servicio Urgencias de Pediatría (SUP) trasladada en soporte vital avanzado (SVA) por hipoactividad y mala coloración. Refieren rechazo progresivo de las tomas en los últimos 3 días y un vómito; afebril.

Entre los antecedentes personales destaca ser hija de padres no consanguíneos, un embarazo de curso normal con ecografías prenatales normales y sin antecedentes perinatales de interés. Lactancia artificial con buena ganancia ponderal.

A su llegada al SUP, presenta en la primera aproximación: vía aérea permeable, porta mascarilla-reservorio, tiraje subcostal, bradipneica con quejido intermitente, cianosis generalizada con cutis marmorata, pulsos centrales palpables, no periféricos, taquicárdica, gran hepatomegalia, hipoactiva, reacciona a estímulos dolorosos con llanto débil, frialdad cutánea sin lesiones aparentes.

## PREGUNTA 1: TENIENDO EN CUENTA LA PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA PACIENTE, ¿QUÉ SITUACIÓN FISIOPATOLÓGICA SUGIERE COMO PRIMERA OPCIÓN?

- Shock hipovolémico.
- Shock séptico.
- Shock cardiogénico.
- Shock anafiláctico.
- Shock obstructivo.

### La respuesta correcta es la c.

El shock se define como el estado fisiopatológico en el cual existe una inadecuada perfusión tisular, que resulta

en un aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos. Existen 4 mecanismos de shock en pediatría, con un perfil hemodinámico diferente (Tabla 1):

- **Shock hipovolémico:** se caracteriza por una disminución de la precarga debido a la disminución de la volemia. Dentro de sus causas se incluyen las pérdidas hidroelectrolíticas (diarrea, diuresis osmótica), las hemorragias y la fuga capilar (obstrucción intestinal, quemaduras). Es el tipo más frecuente de shock en pediatría y debe sospecharse ante una historia clínica y exploración física compatible (disminución de la presión diferencial, disminución de pulsos distales, frialdad acra, relleno capilar alargado).
- **Shock distributivo:** se caracteriza por una disminución inicial de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) debido a sepsis, anafilaxia o daño neurológico. En el caso del shock séptico y del shock anafiláctico puede coexistir además un componente de hipovolemia. Clínicamente presentan una vasodilatación con aumento de la presión diferencial, relleno capilar en flash e historia clínica compatible en la mayoría de los casos (fiebre si shock séptico, exposición a alérgeno si shock anafiláctico, traumatismo raquídeo si shock neurogénico). Además, es típica la presencia de urticaria y sibilancias en el shock anafiláctico y bradicardia relativa en el shock neurogénico.
- **Shock cardiogénico:** se caracteriza por una disfunción primaria de la bomba y consiguiente disminución del gasto cardiaco. Excluyendo el postoperatorio de las cirugías cardíacas, es una causa infrecuente de shock en pediatría. En la exploración física característica des-

**TABLA 1. PERFILES HEMODINÁMICOS DE LOS TIPOS DE SHOCK EN NIÑOS.**

| Variable fisiológica | Precarga            | Función de bomba | Poscarga | Perfusión tisular      |                                    |
|----------------------|---------------------|------------------|----------|------------------------|------------------------------------|
| Medida clínica       | Signos clínicos/PVC | Gasto cardíaco   | RVS      | Tiempo relleno capilar | Saturación venosa mixta de oxígeno |
| Shock hipovolémico   | ↓                   | ↓                | ↑        | ↑                      | ↓                                  |
| Shock cardiogénico   | ↑                   | ↓                | ↑        | ↑                      | ↓                                  |
| Shock distributivo   | ↓ o =               | ↑                | ↓        | ↓                      | ↑                                  |
| Shock obstructivo    | ↑                   | ↓                | ↑        | ↑                      | ↓                                  |

UpToDate. Initial evaluation of shock in children. Última revisión en febrero de 2017.

tacan la presencia de hepatomegalia, ritmo de galope, crepitantes pulmonares y distensión yugular, aunque su presencia puede ser inconstante. Puede existir una historia previa de palpitations o cardiopatía congénita. La presencia de arritmias debe ser identificada en la monitorización inicial para proceder a su tratamiento específico. En cuanto a la etiología del shock cardiogénico, encontramos las cardiopatías estructurales (*shunt* I → D, lesiones obstructivas izquierdas, ALCAPA), las cardiomiopatías (miocarditis, cardiomiopatías hipertrófica, dilatada y restrictiva), las arritmias (taquiarritmias y bloqueo auriculoventricular completo) y causas no cardíacas (cardiotóxicos/intoxicaciones como las antraciclina y los antagonistas del calcio, sepsis).

- **Shock obstructivo:** se caracteriza por la obstrucción al flujo sistémico que puede ser debido a un neumotórax a tensión, un hemotórax, un taponamiento cardíaco, un tromboembolismo pulmonar (TEP) masivo o una cardiopatía congénita (coartación de aorta o síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico). En los casos de taponamiento cardíaco, neumotórax a tensión o hemotórax suele existir un antecedente de traumatismo torácico y una exploración física con desviación traqueal y silencio auscultatorio en un hemitórax (neumotórax a tensión/hemotórax) o disminución del latido cardíaco y pulso paradójico (taponamiento cardíaco).

Aunque el shock cardiogénico y el shock obstructivo son causas infrecuentes de shock en pediatría, es importante su reconocimiento, ya que tienen una menor respuesta a la fluidoterapia, pudiendo ser en algunos casos incluso deletérea.

## PREGUNTA 2. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES ACCIONES NO ESTARÍA INDICADA EN NUESTRA PACIENTE?

- Canalización de acceso venoso.
- Expansión volumétrica con suero fisiológico 0,9% de 20 ml/kg en 10-20 minutos.

- SRI (secuencia rápida de intubación).
- Inicio soporte inotrópico (perfusión continua adrenalina) por vía venosa periférica.
- Monitorización ECG (electrocardiograma).

### La respuesta correcta es la b.

El manejo del shock cardiogénico se basa en mejorar el transporte y minimizar las demandas de oxígeno. Para mejorar el transporte de oxígeno es fundamental la corrección de la anemia (si presente) y la optimización de la función cardíaca actuando sobre sus tres componentes:

- **Contractilidad:** inicio de soporte inotrópico (adrenalina, dobutamina, milrinona según el caso) lo antes posible, estando indicado la perfusión continua por vía periférica en caso de no disponer de un acceso central. Diagnóstico y control de las arritmias. Adecuada oxigenación y ventilación y corrección de alteraciones metabólicas.
- **Precarga:** se debe evaluar el estado del paciente en relación a su volemia y la necesidad de diuréticos o expansiones. En el caso de presentar un estado de hipovolemia relativa se deben administrar expansiones con cristaloides. Sin embargo, hay que tener en cuenta que ante un shock cardiogénico la contractilidad cardíaca está afectada, siendo difícil encontrar el equilibrio en la curva de Frank-Starling. Por este motivo, las expansiones están limitadas inicialmente a 5-10 ml/kg en 10-20 minutos y deben vigilarse los signos de sobrecarga de volumen (aumento de hepatomegalia, aumento de la taquicardia, aparición de crepitantes).
- **Poscarga:** inicio de ventilación con presión positiva y evaluación de la necesidad de vasodilatadores (milrinona, nitroprusiato).

Para minimizar las demandas de oxígeno se debe iniciar el soporte respiratorio mediante ventilación mecánica, conseguir una adecuada sedoanalgesia y relajación muscular, así como evitar la hipertermia.

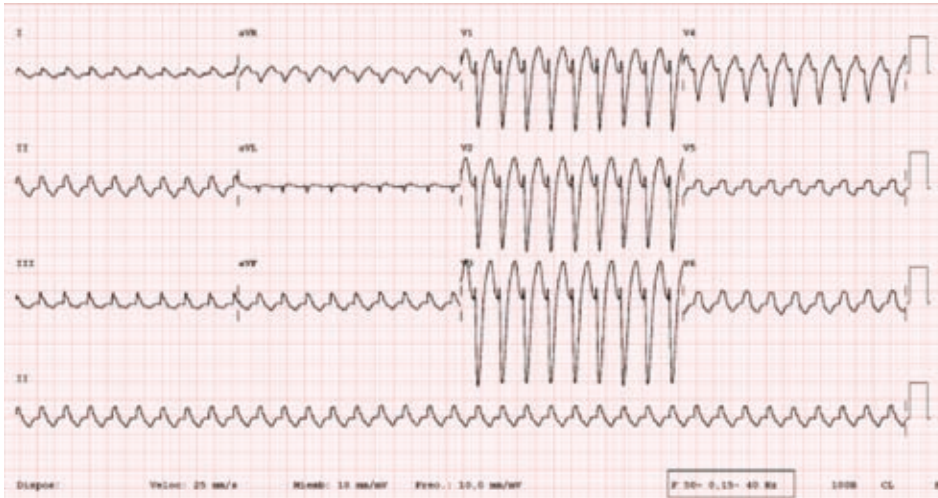


FIGURA 1. ECG.

En contexto de estabilización inicial se canaliza acceso venoso intraóseo, se procede a intubación orotraqueal bajo secuencia rápida de intubación sin incidencias y se administra expansión volumétrica con suero salino fisiológico al 0,9% a 10 ml/kg. Se realizan pruebas complementarias, llamando la atención taquicardia a 180-190 lpm con complejo QRS ensanchado. Se contacta con pediatras de guardia de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) y se decide su ingreso.

### PREGUNTA 3. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES AFIRMACIONES ES CIERTA?

- El tratamiento inicial de la taquicardia ventricular con pulso es la cardioversión eléctrica.
- El tratamiento inicial de las taquiarritmias con complejo QRS estrecho es la adenosina vía endovenosa.
- El tratamiento inicial de la TPSV es la adenosina vía endovenosa.
- El tratamiento inicial de la taquiarritmia inestable con pulso es la cardioversión eléctrica.
- Todas las anteriores son ciertas.

#### La respuesta correcta es la d.

Ante la presencia de una taquicardia se debe evaluar el ritmo en el ECG para dilucidar si estamos ante un ritmo sinusal o una arritmia. En caso de taquiarritmia, la presencia de inestabilidad hemodinámica es indicación de realizar una cardioversión eléctrica sincronizada, independientemente del tipo de arritmia. Debe iniciarse con una descarga a 1 J/kg y doblar la energía en caso de que la primera descarga no consiga restaurar un ritmo sinusal. No debemos olvidar la sedoanalgesia del

paciente, sin que ello retrase el tratamiento de forma injustificada.

En caso de estabilidad hemodinámica, el tratamiento difiere según la longitud del complejo QRS. El tratamiento inicial de las taquiarritmias con complejo QRS estrecho (< 0,08 segundos) son las maniobras vagales y si estas no son eficaces, el tratamiento de elección es la adenosina IV. Es importante que la administración de adenosina se realice en bolo rápido con lavado de SSF y por una vía lo más cercana posible al corazón (miembros superiores).

Por otro lado, ante un paciente estable con una taquiarritmia con complejo QRS ancho, podemos tomar el tiempo necesario en dilucidar si estamos ante una taquicardia ventricular o una taquicardia supraventricular con conducción aberrante/antidrómica y elegir el tratamiento más adecuado en cada caso. Hay que tener siempre en cuenta que estos pacientes pueden descompensarse rápidamente, por lo que es necesaria una monitorización continua y estar preparados para una cardioversión eléctrica, si es preciso.

*A su ingreso en UCIP, la paciente presenta shock cardiogénico con fracaso multiorgánico con acidosis metabólica grave hiperlactacidémica (pH 6,92, bicarbonato 7 mmol/L, pCO<sub>2</sub> 36 mmHg, lactato > 20 mmol/L, saturación venosa O<sub>2</sub> 37%), insuficiencia renal e insuficiencia hepática con coagulopatía e hipoglucemia.*

### PREGUNTA 4. SIENDO ESTE EL ECG DE NUESTRA PACIENTE (FIG. 1), ¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO MÁS PROBABLE?

- Taquicardia ventricular.
- TPSV con conducción aberrante.

**TABLA 2. CRITERIOS DE BRUGADA (EN DERIVACIONES PRECORDIALES). SI SE CUMPLE CUALQUIERA DE ELLOS ESTAMOS ANTE UNA TV; SI NO SE CUMPLE NINGUNO ESTAMOS ANTE UNA TSV.**

1. Ausencia de complejos RS en las derivaciones precordiales
2. Algún intervalo RS mayor de 100 ms en alguna derivación precordial
3. Si existe disociación auriculoventricular
4. Criterios morfológicos:
  - a. Deflexión positiva del QRS en todas las derivaciones precordiales desde V1-V6
  - b. Morfología del QRS de la taquicardia similar a la de las extrasístoles ventriculares previas
  - c. Si el QRS ancho tiene morfología de bloqueo de rama izquierda (predominantemente negativo en V1: onda r inicial y ancha (> 30 mseg), onda S mellada en su porción descendente y duración desde el inicio del QRS hasta el punto más profundo de la onda S mayor de 60 ms. En V6: presencia de onda Q inicial (qR) o morfología de QS
  - d. Si el QRS ancho tiene morfología de bloqueo de rama derecha (predominantemente positivo en V1: onda R ancha solamente o con escotaduras, u onda R mayor que R'. En V6: onda R menor que onda S)

- c. Taquicardia sinusal.
- d. TPSV con conducción antidrómica.
- e. La b y la d son ciertas.

**La respuesta correcta es la e.**

Existen diferentes características electrocardiográficas que apuntan a la presencia de una taquicardia ventricular (morfología, eje y concordancia del complejo QRS, disociación auriculoventricular, latidos de captura y de fusión). Sin embargo, su ausencia no es diagnóstica de TSV. Por este motivo, existen diferentes algoritmos diagnósticos, siendo dos de los más utilizados los “Criterios de Brugada” (Tabla 2) y los “Criterios de Vereckeí” (Tabla 3).

*Dada la inestabilidad clínica de la paciente, se inicia soporte inotrópico con perfusión continua de adrenalina a través de vía venosa central y tras valoración por Cardiología Infantil que confirma disfunción miocárdica (fracción de eyección 37%) sin datos de cardiopatía estructural, se decide inicio soporte con oxigenación por membrana extracorpórea veno-arterial (ECMO-VA) mediante canulación periférica (cervical). Una vez estabilizada desde el punto de vista hemodinámico a la paciente, se administra adenosina y amiodarona, controlando la arritmia y entrando en ritmo sinusal con datos de preexcitación en el electrocardiograma (Fig. 2), siendo diagnosticada de síndrome de Wolff-Parkinson-White. A las 24 horas*

**TABLA 3. CRITERIOS DE VERECKEI (EN AVR). SI SE CUMPLE CUALQUIERA DE ELLOS ESTAMOS ANTE UNA TV; SI NO SE CUMPLE NINGUNO ESTAMOS ANTE UNA TSV.**

1. Presencia de una onda R inicial en la derivación aVR
2. Ancho de la onda r inicial o de la onda q es > 40 ms (un cuadro pequeño)
3. Presencia de muescas o melladuras en la porción inicial descendente de un complejo QRS predominantemente negativo
4. Ratio de activación-velocidad ventricular:  $V_i/V_t < 1$  ( $V_i/V_t$  es la excursión vertical registrada durante los 40 ms iniciales,  $V_i$ , y 40 ms terminales,  $V_t$ , del complejo QRS)

*de ingreso, presenta mejoría de la disfunción miocárdica y de la acidosis metabólica, pudiendo retirar el soporte inotrópico y posteriormente la retirada del soporte ECMO-VA. Durante su estancia, se realiza despistaje de virus cardiotropos con resultado negativos.*

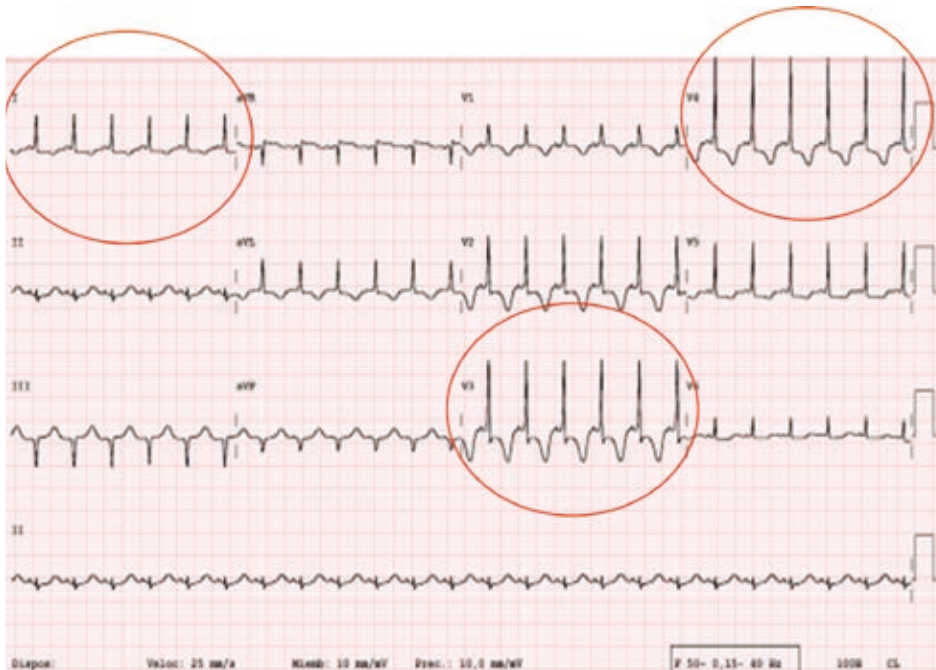
**PREGUNTA 5. ANTE EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE (WPW), ¿CUÁL SERÍA EL MANEJO MÁS ADECUADO?**

- a. Estudio electrofisiológico para identificación de la vía accesoria y eventual ablación de la misma.
- b. Inicio de tratamiento con flecainida.
- c. Actitud expectante.
- d. Inicio de tratamiento con amiodarona.
- e. Inicio de tratamiento con digoxina.

**La respuesta correcta es la b.**

El síndrome de Wolff-Parkinson-White se define por la presencia de una vía accesoria (haz de Kent) y arritmias sintomáticas en relación con esta vía accesoria, que tiene capacidad de conducción anterógrada y retrógrada. En ritmo sinusal, se produce la despolarización precoz del ventrículo mediante la conducción anterógrada través de la vía accesoria, dando lugar a la imagen típica de preexcitación (PR corto y complejo QRS ensanchado por la “onda delta”). Las arritmias en el síndrome de WPW pueden ser de dos tipos:

- TPSV ortodrómica, en la que la vía accesoria presenta una conducción retrógrada, dando lugar a una taquicardia con complejo QRS estrecho.
- TPSV antidrómica, en la que la vía accesoria presenta una conducción anterógrada, dando lugar a una taquicardia con complejo QRS ancho, que puede confundirse con una TV.



**FIGURA 2.** ECG de la paciente a la entrada en ritmo sinusal, con datos de preexcitación.

Tras un primer episodio de TPSV bien tolerado, la actitud expectante es una opción de manejo válida. Se debe instruir a la familia y/o paciente en la aplicación de maniobras vagales, si se produce la aparición de clínica compatible con TPSV. En caso de episodios frecuentes y mal tolerados está indicado iniciar un tratamiento antiarrítmico. También está indicado su inicio en lactantes, ya que a esta edad los episodios de TPSV pueden pasar desapercibidos y dar lugar a una taquimiocardiopatía.

La ablación con radiofrecuencia es una alternativa al tratamiento farmacológico basal, sobre todo en caso de presentar inestabilidad hemodinámica con los episodios de TPSV. Sin embargo, no debe emplearse en pacientes menores de 5 años y 15 kg, debido al mayor riesgo de complicaciones.

La digoxina está contraindicada en el síndrome de WPW ya que, al disminuir la conducción del nodo auriculoventricular, puede producir una aceleración de la conducción por la vía accesoria en presencia de fibrilación auricular. El tratamiento con amiodarona no se aconseja mantener más allá de 6 meses debido a sus efectos secundarios sistémicos (pulmonares, hepáticos, gastrointestinales, disfunción tiroidea, depósitos corneales y neuritis óptica, fotosensibilidad, ataxia, temblores, neuropatía periférica...). La flecainida es el tratamiento de elección en ausencia de contraindicaciones (cardiopatía estructural, isquemia miocárdica).

*Finalmente, ante el diagnóstico de taquicardia paroxística supraventricular (TPSV) con conducción aberrante se sustituye amiodarona por flecainida con lo que es dada de alta a planta de hospitalización el 7º día de ingreso. Al alta presenta función cardiaca normal, exploración neurológica y ecografías cerebrales sin hallazgos y persiste insuficiencia renal con diuresis conservada.*

## BIBLIOGRAFÍA

- Waltzman M. Initial evaluation of shock in children. En: UpToDate, Torrey SB, ed. Waltham, MA: UpToDate; 2019. <https://www.uptodate.com/contents/initial-evaluation-of-shock-in-children> (consultado el 17.02.2019).
- Waltzman M. Initial management of shock in children. En: UpToDate, Torrey SB, ed. Waltham, MA: UpToDate; 2019. <https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-shock-in-children> (consultado el 17.02.2019).
- Bronicki RA, Taylor M, Baden H. Critical Heart Failure and Shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17(8 Suppl 1): S124-30.
- Giardina EG, Zimetbaum PJ. Amiodarone: Monitoring and management of side effects. En: UpToDate, Link MS, ed. Waltham, MA: UpToDate; 2019. <https://www.uptodate.com/contents/amiodarone-monitoring-and-management-of-side-effects> (consultado el 17.02.2019).
- Dubin AM. Clinical features and diagnosis of supraventricular tachycardia in children. En: UpToDate, Triedman JK, ed. Waltham, MA: UpToDate; 2019. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-supraventricular-tachycardia-in-children> (consultado el 17.02.2019).

- Dubin AM. Management of supraventricular tachycardia in children. En: UpToDate, Friedman JK, ed. Waltham, MA: UpToDate; 2019. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-supraventricular-tachycardia-in-children> (consultado el 17.02.2019).
- Ganz LI. Wide QRS complex tachycardias: Approach to the diagnosis. En: UpToDate, Zimetbaum PJ, Goldberger AL, Hoekstra J, eds. Waltham, MA: UpToDate; 2019. <https://www.uptodate.com/contents/wide-qrs-complex-tachycardias-approach-to-the-diagnosis> (consultado el 17.02.2019).
- Vereckei A, Duray G, Szénási G, et al. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Heart Rhythm*. 2008; 5(1): 89-98.
- Guía Torrent JM, Navalón Pérez MJ, Escudero Cárceles F, et al. *Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente*. Madrid (España): CTO Editorial; 2015. Capítulo 45, Taquicardias supraventriculares; p. 453-463.
- Ortega Molina M. *Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente*. Madrid (España): CTO Editorial; 2015. Capítulo 46, Extrasistolia. Taquicardia ventricular; p. 465-476.

# Complicación tras glomerulonefritis

*Ponente: M. Lourdes Ausín García. Tutora: Montserrat Pujol Jovera. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.*

Paciente varón de 13 años que consulta en Urgencias de Hospital Terciario el 03/08/18 por edema bpalpebral de tres días de evolución. Se realiza tira reactiva de orina (TRO) que resulta alterada (proteinuria +++, hematuria +++). Desde el inicio del cuadro ha presentado deposiciones diarreicas (unas 4 al día) sin productos patológicos junto con ligera anorexia sin astenia. No refiere síndrome miccional, fiebre ni otros síntomas asociados. Como antecedentes recientes destaca amigdalitis con fiebre de hasta 39°C el 17/07/18, cuadro que se autolimitó en 4 días con tratamiento sintomático con paracetamol e ibuprofeno (sin valoración médica).

A la exploración física destaca como único dato edema palpebral bilateral, con motilidad ocular conservada sin dolor y sin signos de infección. Constantes vitales: tensión arterial (TA) 136/99 mmHg (repetida en dos ocasiones: 145/98), frecuencia cardiaca (FC) 72 lat/min. Se realiza detección rápida de estreptococo que resulta negativo y analítica general (AG) en la que se objetiva hemograma dentro de la normalidad (hemoglobina 138 g/L, plaquetas  $194 \times 10^9/L$ , leucocitos  $9,73 \times 10^9/L$ , neutrófilos 73,8%, linfocitos 17,3%, eosinófilos 1,1%, basófilos 0,3%, monocitos 7,5%), urea (U) 164 mg/dl, creatinina (Cr) 2,16 mg/dl, ácido úrico 12,7 mg/dl, sodio (Na) 141 mEq/L, potasio (K) 6,1 mEq/L, aspartato aminotransferasa (AST) 18 U/L, alanina aminotransferasa (ALT) 10 U/L, proteínas totales 7,5 g/dl, proteína C reactiva (PCR) 2,42 mg/dl. El estudio de orina muestra microhematuria y cociente proteína/creatinina de 1.

Se decide ingreso para completar estudio. Presenta evolución correcta, manteniéndose estable en todo

momento. Se inicia dieta hiposódica, restricción hídrica, tratamiento diurético con furosemida 1 mg/kg/día intravenosa (IV) manteniendo diuresis correcta y antihipertensivo con nifedipino por TA > p99 que requiere aumento de dosis para correcto control hasta 30 mg/8 horas.

Exploraciones complementarias que se realizan:

- Estudio de orina de 24 horas que muestra proteinuria en rango no nefrótico (37 mg/m<sup>2</sup>/h) y controles mediante TRO cada 12 horas sin presentar macrohematuria en ningún momento.
- Ecografía renal que muestra malrotación renal derecha con duplicidad renal y vía urinaria no dilatada (probable hallazgo casual sin relación con la patología actual).
- Estudio etiológico donde se observa C3 bajo con C4 normal y ASLO ligeramente elevados, inmunoglobulinas normales, resto de estudio reumatológico negativo.

Se realizan controles analíticos seriados con buena evolución (AG al alta con U 67 mg/dl, Cr 1,38 mg/dl, ácido úrico 8,9 mg/dl, fósforo (P) 5,2 mg/dl, K 5 mEq/L).

Se orienta como síndrome nefrítico por glomerulonefritis aguda postinfecciosa y, dada la mejoría clínica y analítica, se decide alta a domicilio a los 7 días de ingreso bajo tratamiento con furosemida 20 mg cada 8 horas, nifedipino 30 mg cada 8 horas, alopurinol 100 mg cada 24 horas y restricción hídrica.

El 25/08 (a los 15 días del alta) consulta en urgencias por febrícula (hasta 37,5°C) y malestar general de 48 horas de evolución, tras la administración de vacuna de hepatitis B. Se realiza TRO objetivando hematuria +++,

indicios de proteinuria y bilirrubina +. Se revisa AG realizada el día previo en consultas externas de Nefrología: U 55 mg/dl, Cr 1,46 mg/dl, ácido úrico 7 mg/dl, P 3,9 mg/dl, K 4,9 mEq/L. Dada la mejoría analítica de la función renal, se decide alta a domicilio con normas de reconsulta.

A las 24 horas reconsulta por fiebre de hasta 38,5°C, persistiendo malestar general, a lo que se añaden ictericia y exantema en tronco y extremidades. A la exploración física el paciente presenta buen estado general, exantema eritematoso maculopapular en tronco, extremidades, cara y retroauricular, presenta úlcera en mucosa yugal, resto de exploración normal.

Con la orientación diagnóstica de posible sarampión se extrae serología y se repite nuevamente AG con hemograma normal, U 75 mg/dl, Cr 1,83 mg/dl, Na 137 mEq/L, K 4,4 mEq/L, AST 22 U/L, ALT 13 U/L, PCR 6,77 mg/dl, PCT 0,69 ng/ml. Se decide nuevamente alta a domicilio con tratamiento de base, tratamiento sintomático (paracetamol/ibuprofeno) y control en consultas de Nefrología.

El 31/08 se decide ingreso programado para biopsia renal al no objetivar normalización completa de función renal, previa realización de coagulograma en el que destaca tiempo protrombina 1,41 ratio por el que se administra dosis de vitamina K 10 mg previo a realización de biopsia. Exploración física normal, sin presentar lesiones cutáneas en este momento. Se mantiene tratamiento de base y fluidoterapia postbiopsia, objetivándose importante mejoría de la función renal (U 27 mg/dl y Cr 1,02 mg/dl), se obtiene resultado de serología a sarampión que resulta negativa. Durante el ingreso mantiene TA dentro de la normalidad para su edad. Al alta se suspende tratamiento diurético y alopurinol por dicha mejoría.

A las 24 horas del alta (01/09) reconsulta en urgencias por nuevo pico febril (38,5°C), hematuria y malestar general. A la exploración física se objetivan nuevamente lesiones papulosas en tronco anterior y papulomaculoses en EEII, que ya habían desaparecido, sin objetivar otras alteraciones. Constantes vitales: TA 116/71 mmHg, FC 127 lat/min. Se realiza nueva AG: leucocitos  $8,94 \times 10^9/L$ , hemoglobina 123 g/L, plaquetas  $205 \times 10^9/L$ , neutrófilos 63,9, linfocitos 23,5%, eosinófilos 4,4%, basófilos 0,9%, monocitos 7,3%, U 36 mg/dl, Cr 1,37 mg/dl, Na 139 mEq/L, K 4,6 mEq/L, Cl 100 mEq/L, Ca 9,2 mg/dl, AST 274 U/L, ALT 421 U/L, proteínas totales 67 g/L, PCR 2,68 mg/dl, PCT 0,58 ng/ml, se extraen serologías de mononucleosis infecciosa. Analítica de orina: índice proteinuria/creatinina 0,16; 8-15 leucocitos por campo, 15-50 hematíes por campo.

Ante síndrome nefrítico estable (en estudio) acompañado de febrícula de 10 días de evolución con aumento de enzimas hepáticas en estudio (pendiente estudio de mononucleosis), se decide alta a domicilio manteniendo tratamiento antihipertensivo.

A las 24 horas (02/09) realiza nueva consulta en urgencias por persistencia de los síntomas, por lo que se decide ingreso para continuar estudio. Se realiza AG en la que destaca eosinofilia ( $1,7 \times 10^9$ ) con linfocitos atípicos, discreto empeoramiento de función renal y hepática junto con patrón colestásico (U 37 mg/dl, Cr 1,44 mg/dl, AST 112 U/L, ALT 304 U/L, bilirrubina total 3,3 mg/dl, bilirrubina conjugada 2,4 mg/dl, PCR 3,83 mg/dl, PCT 1,14 ng/ml, FA 453 U/L, GGT 598 U/L, TP 1,7, TTPA 1,11, ferritina 780 ng/ml, fibrinógeno 3,64, triglicéridos 205 mg/dl).

El primer día de ingreso en la exploración física presenta rash generalizado, edema facial y periocular con adenopatías en regiones cervical anterior, posterior e inguinales bilaterales.

### **PREGUNTA 1. DADOS LOS ANTECEDENTES DEL PACIENTE, ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES DIAGNÓSTICOS LE PARECE MÁS PROBABLE CON EL CUADRO CLÍNICO Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS CITADAS?**

- Hepatitis de origen vírico.
- Síndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).
- Síndrome de activación macrofágica.
- Lupus.
- Hepatitis aguda por intoxicación por paracetamol.

#### **La respuesta correcta es la b.**

El síndrome de DRESS, también conocido como síndrome de hipersensibilidad inducida por drogas o reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, es una patología con afectación multiorgánica caracterizada por fiebre, linfadenopatía, leucocitosis con eosinofilia y linfocitos atípicos. Se encuentra estrechamente relacionada con la reactivación de ciertos virus, especialmente el citomegalovirus (CMV) y el herpesvirus humano 6 (VHH6). Los fármacos asociados con mayor frecuencia al síndrome de DRESS son fenobarbital, lamotrigina, carbamazepina, fenitoína, alopurinol, sulfasalazina, dapsona y sulfametoxazol. Con una incidencia de 1:1.000 a 1:10.000, probablemente infraestimada, su diagnóstico requiere de un alto grado de sospecha.

**TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME DE DRESS (REGISCAR).**

| Score   | -1   | 0   | 1                                     | 2                                |
|---|--|-----|---------------------------------------|----------------------------------|
| Tª ≥ 38,5°C   | N  | S   |                                       |                                  |
| Adenopatías   |  | N/D | S                                     |                                  |
| Eosinofilia   |  | N/D | 700-1.499 mm <sup>3</sup><br>10-19,9% | > 1.500 mm <sup>3</sup><br>> 20% |
| Linfocitos atípicos   | N/D  | S   |                                       |                                  |
| Afectación piel:  |  |     |                                       |                                  |
| – % superficie  |  | N/D | > 50%                                 |                                  |
| – Rash sugestivo DRESS  | N  | D   | S                                     |                                  |
| – A/P sugestivo DRESS   | N  | S/D |                                       |                                  |
| Afectación órganos H/R/P/M-C/Pa/O                             |  | N/D | S/S/S/S/S/S/                          |                                  |
| Resolución ≥ 15 días  | N  | S   |                                       |                                  |
| Serología/PCR/hemocultivos VH A, B, C; EB; CMV; Myc/Chlam/ANA |  |     | S (ninguno + y al menos 3-)           |                                  |
| Total   | < 2: excluído; 2-3: posible; 3-4: probable; > 5: diagnóstico |     |                                       |                                  |

ANA: anticuerpos antinucleares; A/P: anatomía patológica; CMV: citomegalovirus; D: desconocido; EB: Epstein-Barr; H: hígado; M-C: meninges-cerebro; Myc: Mycoplasma; Chlam: Chlamydia; N: no; PCR: proteína C reactiva; O: ojos; P: pulmón; Pa: páncreas; R: riñón; S: sí; VH: virus hepatotropo.

El diagnóstico actual de síndrome de DRESS se basa en los criterios de RegiSCAR (Tabla 1), otorgando una puntuación que nos permite clasificar el cuadro en posible/probable o diagnóstico:

Actualmente el paciente presenta una puntuación de 5 (fiebre, adenopatías, eosinofilia > 1500/mm<sup>3</sup>, linfocitos atípicos, afectación de > 50% de superficie corporal con un rash sugestivo de DRESS, afectación de 2 órganos). Tras las pruebas completadas posteriormente (A/P y obtención de resultados de serologías y cultivos) junto con una duración del cuadro > a 15 días obtendría una puntuación de 8.

Para el diagnóstico de lupus, se requieren 4 de los 11 criterios expuestos en la tabla 2.

Para el diagnóstico de síndrome de activación macrofágica se requiere (Tabla 3).

La intoxicación por paracetamol es más probable en pacientes de menor edad. Se requieren dosis elevadas del mismo (a partir de 200 mg/kg en el niño mayor de 6 meses y a partir de 8 g en el adolescente y adulto). La clínica se divide en cuatro fases según el tiempo desde la ingestión: Fase I (0-24 horas): el paciente está asintomático o presenta náuseas y vómitos, malestar general, diaforesis o anorexia a partir de las 6 horas de la ingesta, la analítica en esta fase es típicamente normal. Fase II (24-48 horas): desaparecen los síntomas previos y el paciente permanece asintomático o refiere hipersensibilidad a la palpación de hipocondrio derecho. Analíticamente se objetiva hipertransaminasemia, INR alargado,

hiperbilirrubinemia leve, elevación de creatinina. Fase III (48-96 horas): anorexia, malestar, náuseas y vómitos progresivos; inicio franco de síntomas de insuficiencia hepática y/o renal: coagulopatía, ictericia, alteraciones del nivel de conciencia u oligoanuria. Picos analíticos de alteración de función hepática y renal; característicamente importante hipertransaminasemia. Fase IV (4 días-2 semanas): evolución progresiva hacia el coma hepático y/o renal. Éxito o autorresolución de la sintomatología y analítica.

La etiología vírica es la causa más frecuente de hepatitis en pediatría. Los virus más frecuentemente asociados son los virus de la hepatitis (A, B, C, D, E), virus Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), virus herpes simplex (HSV) y otros herpes virus. Su diagnóstico se basa en serología y/o PCR.

*Se sospecha síndrome de DRESS (cumpliendo todos los criterios de RegiSCAR) en relación al tratamiento con alopurinol.*

## PREGUNTA 2. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO A INICIAR EN EL MOMENTO ACTUAL?

- Retirar fármaco.
- Corticoesteroides.
- Gammaglobulinas.
- a y b.
- a y c.

**TABLA 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LUPUS.**

1. Eritema malar: eritema fijo, plano o elevado, sobre las prominencias malares, sin afectación de los pliegues nasolabiales
2. Erupción discoide: placas eritematosas elevadas con descamación queratótica adherente; cicatrización atrófica puede ocurrir en lesiones antiguas
3. Fotosensibilidad: erupción cutánea como resultado de una reacción inusual a los rayos solares, por historia u observación del médico
4. Úlceras orales: ulceración oral o nasofaríngea, usualmente indolora, observada por el médico
5. Artritis: no erosiva, involucrando a 2 articulaciones periféricas o más, caracterizada por dolor, tumefacción o derrame
6. Serositis:
  - a. Pleuritis: historia de dolor pleurítico, roce auscultado por el médico o evidencia de derrame pleural
  - b. Pericarditis: documentada por electrocardiograma, roce o evidencia de derrame pericárdico
7. Alteraciones renales:
  - a. Proteinuria de más de 0,5 g/24 h o 3+, persistente
  - b. Cilindros celulares: glóbulos rojos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Afectación neurológica:
  - a. Convulsiones: en ausencia de medicamentos ofensivos o de alteración metabólica
  - b. Psicosis: en ausencia de medicamentos ofensivos o de alteración metabólica
9. Alteración hematológica:
  - a. Anemia hemolítica
  - b. Leucopenia inferior a 4.000/ $\mu$ l en dos o más ocasiones
  - c. Linfopenia inferior a 1.500/ $\mu$ l en dos o más ocasiones
  - d. Trombocitopenia inferior a 100.000/ $\mu$ l en ausencia de fármacos expeditivos
10. Alteración inmunológica:
  - a. Anticuerpo anti-ADN elevado
  - b. Anticuerpo anti-Smith positivo
  - c. Hallazgos positivos de anticuerpos antifosfolípidos basado en:
    - Anticardiolipinas IgG/IgM
    - Anticoagulante lúpico
    - Prueba serológica de sífilis falsa positiva, presente como mínimo durante 6 meses
11. Anticuerpo antinuclear en valores elevados

### La respuesta correcta es la d.

El tratamiento inicial del síndrome de DRESS se basa en la retirada del fármaco y medidas de soporte. Los corticoides continúan siendo el tratamiento principal. Numerosas series de casos han documentado su eficacia. En algunos casos la corticoterapia no es efectiva o se objetiva una recaída al disminuir la dosis. Desafortunadamente, existe poca evidencia de tratamientos alternativos. La Sociedad Francesa de Dermatología propone un algoritmo de tratamiento en el que incluye las gammaglobulinas en contexto de un síndrome de DRESS con afectación potencialmente fatal, pero administrándose conjuntamente con corticoterapia. Las gammaglobulinas, ciclosporina,

**TABLA 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA.**

1. **Diagnóstico molecular** basado en encontrar mutaciones específicas en los genes PRF1 o MUNC13-4
2. **Diagnóstico clínico-analítico** basado en el cumplimiento de al menos cinco de los siguientes ocho criterios:
  - Fiebre persistente
  - Esplenomegalia
  - Citopenia en dos o más líneas celulares:
    - Hb < 9 g/dl (en el primer mes de vida: Hb < 10 g/d)
    - Plaquetas <  $100 \times 10^9/L$
    - Neutrófilos <  $1 \times 10^9/L$
  - Hipertrigliceridemia  $\geq 3$  mmol/L en ayunas y/o hipofibrinogenemia < 1,5 g/L
  - Ferritina  $\geq 500 \mu g/L$
  - Hemofagocitosis en médula ósea o ganglios, sin evidencia de proceso maligno
  - Elevación del sCD 25 (sIL2R $\alpha$ )
  - Disminución o ausencia de la actividad citolítica de las células NK

*Hemofagocitosis: macrófagos bien diferenciados fagocitando células hematopoyéticas; NK: células natural killer; sCD 25 (sIL2R $\alpha$ ): receptor soluble de la cadena alfa de la interleucina-2.*

micofenolato, ciclofosfamida y rituximab se han descrito como alternativas.

*Se inicia tratamiento con metilprednisolona IV (80 mg/día) añadiendo tratamiento con vitamina K 10 mg IV por alargamiento del TP. Radiografía de tórax, ECG y enzimas cardiacos sin alteraciones. Presenta buena evolución clínica manteniéndose afebril las siguientes 48 horas, disminución del tamaño de las linfadenopatías y mejoría analítica con leve mejoría del patrón colestásico, práctica normalización del TP y estabilidad de la función renal. El tercer día de ingreso reinicia fiebre y el cuarto día se recibe anatomía patológica de la biopsia renal realizada el día 30/08 que es sugestiva de glomerulonefritis por C3, por lo que se inicia pauta de megabolus de metilprednisolona (10 mg/kg, 3 dosis, los días 7-8-9/09/18), manteniéndose afebril después de la segunda dosis de megabolus con mejoría de la función renal (U 31mg/dl, Crea 0,7 mg/dl) y hepática (ALT 50 U/L, AST 537 U/L, BD 0,8 mg/dL, TP 1,37). Se continúa tratamiento con metilpredisolona 80 mg/día y se cursa estudio genético y molecular de la vía alternativa del complemento por la glomerulonefritis por C3 y se inicia tratamiento con micofenolato 360 mg/12 h. El paciente se mantiene estable respiratoria y hemodinámicamente, recibiendo alguna dosis puntual de enalapril para control de TA. El 9º día de ingreso (12/9/18) presenta nuevo empeoramiento clínico-analítico con reinicio de fiebre elevada y*

empeoramiento de función renal y hepática por lo que se completa estudio de hepatitis (hepatitis autoinmune y se repiten serologías a virus hepatotropos), manteniendo tratamiento con Vit K EV. El 10º día de ingreso se objetiva hipertransaminasemia (ALT 6.160 U/L, AST 3.481 U/L, BD 1,7 mg/dl, GGT 316 U/L, TP 3,09, INR 3,09, TTPA 1,24, amonio normal) y se realiza ecografía hepática sin hallazgos significativos.

**PREGUNTA 3. ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES SIGNOS/ SÍNTOMAS DA EL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA?**

- Elevación de transaminasas superior a tres veces el límite de la normalidad.
- INR > 1,8.
- Presencia de encefalopatía.
- Presencia de colestasis.
- Presencia de hipoalbuminemia.

**La respuesta correcta es la b.**

La insuficiencia hepática aguda (IHA) es un deterioro agudo de las funciones hepáticas, en un paciente sin antecedentes de patología hepática. Desde el punto de vista analítico viene definida por un INR > 1,8 y / o un Factor V inferior al 50%. Si a dicha insuficiencia hepática aguda se añade un cuadro de encefalopatía, entonces se define como fallo hepático fulminante (FHF). Asimismo, en función de los días que tarda el niño en presentar encefalopatía (partiendo como día 0 el primer día de la ictericia) se subdefinirán en fallo hepático hiperagudo (intervalo de 0-7 días), fallo hepático agudo (8-28 días) y fallo hepático subagudo (29-72 días).

**PREGUNTA 4. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES ES LA ACTITUD MÁS ADECUADA DADA LA SITUACIÓN ACTUAL DEL PACIENTE?**

- Es una recaída analítica habitual, continuar control analítico.
- Derivación a hospital con capacidad de realizar de trasplante hepático.
- Reinicio megabolus corticoesteroides.
- Debemos repetir exploraciones complementarias, síndrome de DRESS no era el diagnóstico.
- Iniciar ciclosporina.

**La respuesta correcta es la b.**

**PREGUNTA 5. EN EL PACIENTE NO INTOXICADO POR PARACETAMOL, ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES NO ES UN CRITERIO DE DERIVACIÓN A UN HOSPITAL CON CAPACIDAD DE REALIZAR TRASPLANTE HEPÁTICO?**

- La presencia de encefalopatía.
- La presencia de hipoglicemia.
- La presencia de insuficiencia renal.
- INR > 2,5 en el paciente sin encefalopatía.
- pH < 7,3.

**La respuesta correcta es la e.**

Según el protocolo actual de la SECIP, en el paciente intoxicado por paracetamol, la presencia de cualquiera de los siguientes ítems es indicación de traslado a un hospital con capacidad de realizar trasplante hepático.

|                        |                          |
|------------------------|--------------------------|
| <i>Día 2</i>           | <i>Día 3 y sucesivos</i> |
| pH < 7,30              | pH < 7,30                |
| INR > 3                | INR > 4,5                |
| Oliguria               | Oliguria                 |
| Creatinina > 1,2 mg/dl | Creatinina > 1,2 mg/dl   |
| Hipoglicemia           | Encefalopatía            |
| Encefalopatía          | Trombocitopenia          |

En el paciente no intoxicado por paracetamol, la presencia de cualquier signo o dato clínico de los reseñados a continuación será tributario de trasladarse:

- Encefalopatía.
- Hipoglicemia.
- Insuficiencia renal.
- INR > 2,5 en el paciente sin encefalopatía (contactar con el centro de referencia ante todo caso de insuficiencia hepática aguda INR > 1,8).

*Ante criterios de insuficiencia hepática se decide traslado a centro con capacidad para realizar trasplante hepático pediátrico, se reinician megabolus de corticoides, y se inicia antibioterapia empírica con ampicilina y cefotaxima y tratamiento con lactulosa VO.*

*A su ingreso en nuestro centro presenta estabilidad hemodinámica, hiperamoniemia inicial de 142 mcmmol/L y electroencefalograma que muestra signos de encefalopatía grado I. Se traslada a radiología intervencionista para realización de biopsia hepática transyugular. Se realiza prueba de aclaramiento de indocianina (IC-PDR) con resultado de 7,5%. Con la orientación diagnóstica de hepatitis autoinmune versus recaída de síndrome de DRESS, se mantiene tratamiento con megabolus*

de corticoides (10 mg/kg, 3 días, posteriormente pauta descendente), se optimiza regeneración hepática con N-acetilcisteína y tratamiento de encefalopatía hepática con neomicina y lactulosa. Se desescala cefotaxima a cefuroxima profiláctica atribuyendo el origen de la fiebre a etiología no infecciosa. Presenta aumento progresivo de amoniemia hasta 220  $\mu\text{mol/L}$  por lo que recibe terapia con hemodiafiltración veno-venosa continua a las 24 horas del ingreso, manteniéndose durante 72 horas. Se realiza monitorización diaria de IC-PDR (valor mínimo 4,5% segundo día de ingreso) con mejoría posterior.

Resultados de biopsia hepática y cutánea compatibles ambas con etiología medicamentosa. En los estudios de autoinmunidad destaca descenso de niveles de C3 y en las PCRs en suero reactivación de herpes virus humano tipo 6 (VHH6) y CMV. Se inicia tratamiento con ganciclovir por la posible asociación de síndrome de DRESS con reactivación de VHH6.

A los 8 días de ingreso se traslada a planta de hospitalización y a los 4 se da el alta hospitalaria con mejoría de función hepática y renal: INR 1,4; urea 40 mg/dl, creatinina 0,53 mg/dl, aspartato-aminotransferasa 34 UI/L, alanina-aminotransferasa 280 UI/L.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bethencourt Baute JJ. Lupus eritematoso sistémico. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014; 1: 71-7.
- Martínez-Cabrales S, Rodríguez-Bolaños F, Shear N. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): How Far Have We Come? *Am J Clin Dermatol.* 2019; 20(2): 217-36.
- Triviño Rodríguez M, Martínez Sánchez L, Luaces i Cubells C. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3ª ed. p. 119-32.
- Remesal Camba A, Merino Muñoz R. Síndrome de activación del macrófago. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014; 1: 49-56.
- Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009; 29: 481-501.
- Kardaun S, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013; 169: 1071-80.
- Ortega López J, Quintero Bernabeu J, Renter Valdovinos, L. *Protoc Diagn Ter Intensivos Pediatr.* 2013.
- Talwani R, Gilliam BL, Howell C. Infectious diseases and the liver. *Clin Liver Dis.* 2011; 15(1): 111-30.
- Watanabe H. Recent Advances in Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *J Immunol Res.* 2018; 2018: 5163129.

# Convulsiones y *shock* cardiogénico en paciente con insuficiencia renal

Ponente: Lourdes Artacho González. Tutor: Antonio Morales Martínez.

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Regional Universitario de Málaga.

## Anamnesis

Niño de 6 años y 7 meses que acude a urgencias trasladado en ambulancia por episodio de crisis convulsiva tónica de 2 minutos de duración con hipotonía posterior. Refieren cuadro de fiebre, vómitos en número de 5-6 al día y 10-12 deposiciones diarreas sin sangre ni moco en las últimas 48 horas. A su llegada a urgencias se constata quejido continuo, frecuencia cardíaca (FC) 170 lpm, tensión arterial (TA) 90/50 mmHg. Saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) basal 94%, frecuencia respiratoria (FR) 40 rpm, temperatura (T°) 37°C. Ante la aparición de nueva crisis convulsiva se administra diazepam IV iniciando respiración tipo gasping que evoluciona a apnea. Latido presente, pero pulso no detectable. Se inician maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) y se administra bolo de gluconato cálcico ante la sospecha de hiperpotasemia, con una duración total de 2 minutos. Se decide ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).

## Antecedentes

Embarazo y periodo neonatal sin incidencias. Buena ganancia ponderal.

Ingreso a los 5 años por proteinuria en rango nefrótico con diagnóstico de insuficiencia renal crónica grado (IRC) V e hipertensión arterial con afectación de órganos diana. Biopsia renal con datos de esclerosis > 60% de glomérulos. Tratamiento con hemodiálisis desde hace 6 meses y triple tratamiento antihipertensivo. Vacunación completa. No alergias medicamentosas ni alimentarias.

No antecedentes familiares de interés.

Afectación del triángulo de evaluación pediátrica objetivándose fallo cardiorrespiratorio, por lo que, a su

llegada a UCIP, se lleva a cabo la evaluación primaria sistematizada del paciente siguiendo el ABCD:

- A (*airway*): vía aérea permeable.
- B (*breathing*): aceptable ventilación bilateral. Frecuencia respiratoria de 35 rpm. Saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) 100% con cánulas nasales a 1 lpm.
- C (*circulation*): FC 160 lpm, tensión arterial (TA) 82/59 mmHg. Mala coloración. Relleno capilar > 2 segundos. Pulsos periféricos palpables y simétricos. Auscultación cardíaca rítmica sin soplos.
- D (*disability*): pupilas isocóricas normorreactivas (PINR). Signos meníngeos negativos. Escala de Glasgow 8 (O2V2M4) quejido continuo, obnubilado. Escasa respuesta a estímulos.

## PREGUNTA 1. CONOCIENDO LA HISTORIA Y CLÍNICA ACTUAL DEL PACIENTE, ¿CUÁL SERÍA LA ACTITUD INICIAL?

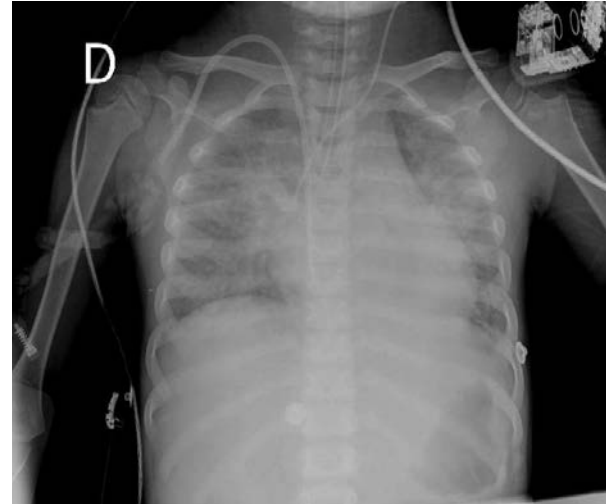
- a. Análítica sanguínea con hemograma, bioquímica con perfil renal, reactantes fase aguda (RFA) y hemocultivo. Cefotaxima IV. Vía periférica.
- b. Intubación, radiografía tórax, vía central.
- c. Tomografía computarizada (TC) craneal, punción lumbar, vía periférica.
- d. Adrenalina en perfusión continua, ecocardiografía, vía central.
- e. Carga de SSF 20 cc/kg en 10 minutos, cefotaxima IV, analítica sanguínea y hemocultivo, vía central.

### La respuesta correcta es la e.

En los países desarrollados, la presencia de *shock* y disfunción multiorgánica son los determinantes más

|          |   |
|----------|---|
| 0-5 min  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mantenimiento de vía aérea y administración de oxígeno</li> <li>- Valorar perfusión y estado de conciencia</li> <li>- Monitorización: FC, FR, TA, SatO<sub>2</sub> y glucemia</li> <li>- Acceso vascular: 2 accesos venosos (intraósea con analgesia)</li> </ul> |
| 5-15 min | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infusión de cristaloides o coloides 20 cc/kg en 5-10 min</li> <li>- Análisis: hemograma, hemocultivo, PCR y PCT, coagulación, gasometría con láctico y pruebas cruzadas</li> <li>- Administración de antibioterapia empírica (1ª hora)</li> </ul>                |

**FIGURA 1.** Manejo inicial de la sepsis.



**FIGURA 2.** Control radiológico tras intubación.

importantes de la mortalidad por sepsis. Mas del 50% de los pacientes remitidos a UCIP por sepsis fallecen en las primeras 24 horas y hasta un 26% fallecen antes de su ingreso.

Las recomendaciones de *Surviving Sepsis Campaign* de 2016 hacen referencia a la importancia de la “hora de oro” en que es imprescindible la identificación rápida y tratamiento inmediato con soporte hemodinámico y antibioterapia precoz.

*A los pocos minutos de su ingreso en UCIP presenta episodio de FC 40 lpm, SatO<sub>2</sub> 40%. Se lleva a cabo RCP avanzada (4 dosis de adrenalina a 0,01 mg/kg y 1 bolo de bicarbonato a 1 mEq/kg) con recuperación de pulso a los 10 minutos.*

*Se intuba durante la RCP. Se conecta a ventilación mecánica con modalidad asistida en volumen control programando volumen tidal (Vt) de 8,5 ml/kg, PEEP 8 cmH<sub>2</sub>O, FR 30 rpm, fracción inspiratoria de oxígeno de (FiO<sub>2</sub>) 100%, con lo que mantiene PIP 28-30. Gasometría pH 7,22, pCO<sub>2</sub> 47,4 mmHg. Se realiza Rx de tórax (Fig. 2).*

*El paciente continúa con relleno capilar > 3 segundos, frialdad acra, FC 163 lpm, TA 62/42 mmHg. Láctico 12 mmol/L. SvO<sub>2</sub> 65%. Mediante ecocardiografía se detecta disfunción ventricular severa (fracción de eyección del 30%) junto con insuficiencia mitral moderada.*

**PREGUNTA 2. DADA LA SITUACIÓN ACTUAL, ¿QUÉ DROGA VASOACTIVA PROPONDRÍA?**

- a. Dobutamina.
- b. Dopamina.

- c. Adrenalina.
- d. Noradrenalina.
- e. Milrinona.

**La respuesta correcta es la c.**

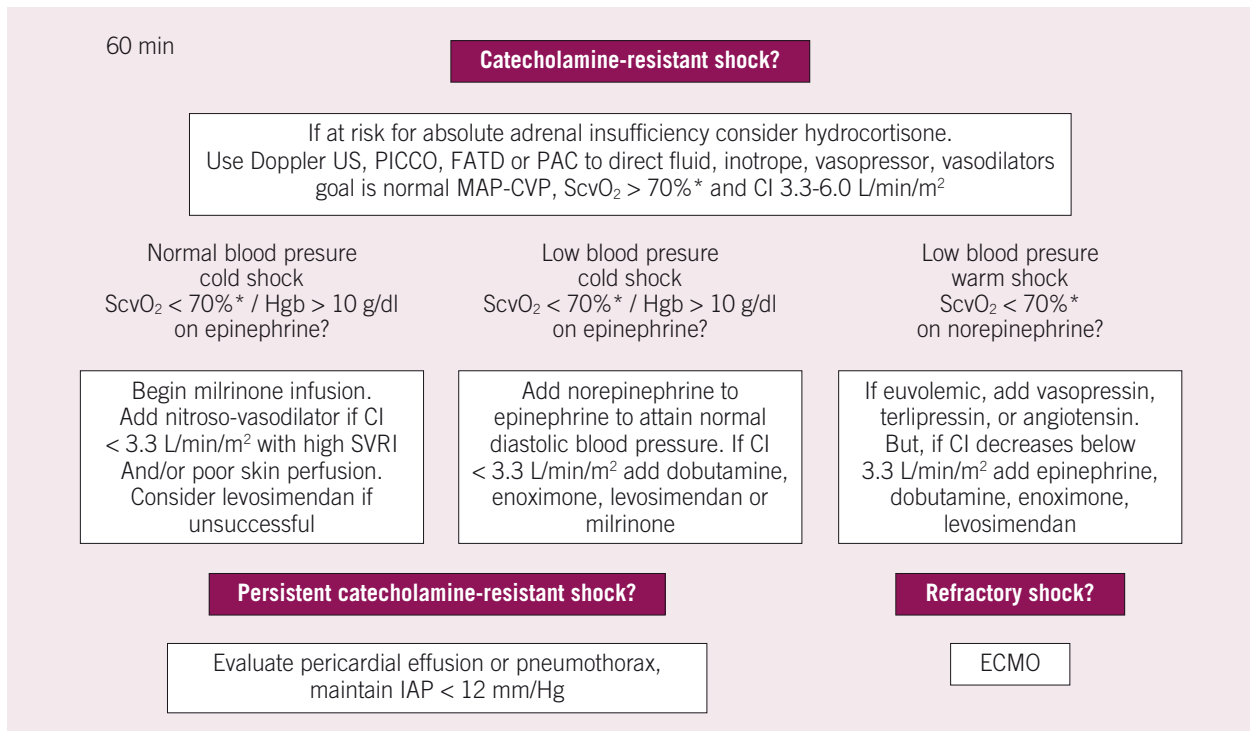
A la hora de decidir qué tipo de droga es la más adecuada, se debe hacer una aproximación fisiológica y para ello lo primero es ver en que situación se encuentra el paciente, ya que el *shock* es un proceso dinámico y las necesidades van a cambiar a lo largo del tiempo. Al encontrarse con un *shock* frío con hipotensión, la droga de elección debe ser inotrópica y vasoconstrictora: entre la adrenalina y la dopamina los últimos estudios parecen favorables al uso de de la primera (Fig. 3). En este caso, noradrenalina se puede agregar o sustituir a la adrenalina para aumentar las resistencias vasculares sistémicas y la presión diastólica.

*Siguiendo las recomendaciones de las últimas guías, se inicia soporte con adrenalina a 0,2 mcg/kg/min y ante la persistencia de hipotensión se asocia soporte con noradrenalina a 0,1 mcg/kg/min.*

**Pruebas complementarias**

*Analítica sanguínea:*

- *Perfil renal: creatinina 7 mg/dl, urea 180 mg/dl, potasio 6 mEq/L, calcio iónico 0,7 mg/dl.*
- *Perfil hepático: transaminasa glutamicoxalacética (GOT) 300 U/L, glucemia 45 g/dl.*
- *Coagulación: tiempo de protrombina (TP) 15%, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) ratio 3, factor V 29%.*



**FIGURA 3.** Algoritmo ante un shock resistente a catecolaminas.

- Perfil infeccioso: procalcitonina (PCT) > 1.000 ng/ml, proteína c reactiva (PCR) 300 mg/L.

Dado que el paciente se encuentra en fallo multiorgánico (FMO) no establecido, es primordial revertir esta situación a la mayor brevedad posible. Al objetivarse elevación llamativa de reactantes de fase aguda (RFA) en un paciente con hospitalizaciones frecuentes, se modifica antibioterapia a vancomicina y meropenem.

En ecografía abdominal se observan datos de enterocolitis inespecífica (Fig. 4).

A nivel neurológico, se realiza punción lumbar con citoquímica líquido cefalorraquídeo (LCR): 4 leucocitos/ul, glucosa 43 mg/dl, proteínas 27,4 mg/dl.

Se lleva a cabo monitorización cerebral con índice bispectral (BIS) 40-55, tasa de supresión (TS) 0. PINR. Ecografía nervio óptico: diámetro vaina nervio óptico 5 mm en ambos ojos. Electroencefalograma (EEG): lentificación de la actividad bioeléctrica cerebral de base de mediano-bajo voltaje. No anomalías paroxísticas de características epileptiformes. Ante el antecedente de episodio convulsivo sin poder valorar actividad cerebral debido a la sedación se decide inicio de levetiracetam.

Precisa ascenso de soporte vasoactivo con adrenalina hasta 2 mcg/kg/min y noradrenalina hasta 0,5 mcg/kg/min; a pesar de ello permanece muy inestable presentando 3 nuevos episodios de PCR de 5, 3 y 2



**FIGURA 4.** Ecografía abdominal.

minutos de duración, respectivamente. Mantiene tendencia a taquicardia e hipotensión (FC 130 lpm, TA 76/57 mmHg).

### **PREGUNTA 3. ¿SERÍA CORRECTO INICIAR EN ESTE PACIENTE SOPORTE CON ECMO?**

- No, presenta un alto riesgo infeccioso y su entrada en ECMO perpetuaría la infección.
- Sí, pero se debería impregnar el circuito con antibioterapia antes de su inicio.
- No, ya que presenta un shock vasodilatado y el soporte con ECMO no solucionaría el problema.

- d. Sí, además el paciente presenta disfunción ventricular.
- e. No, al presentar una PCR previa no está indicado.

**La respuesta correcta es la d.**

#### **PREGUNTA 4. ¿CUÁL SERÍA LA TERAPIA MÁS ADECUADA EN ESTE PACIENTE?**

- a. Canulación central, veno-arterial (VA).
- b. Canulación central, veno-venosa (VV).
- c. Canulación periférica, VA.
- d. Canulación periférica, VV.
- e. Canulación periférica o central, VA.

**La respuesta correcta es la a.**

El grupo ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*) recoge las indicaciones de ECMO en sepsis dentro del grupo de insuficiencia respiratoria o inestabilidad hemodinámica según produzcan síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) o fallo multiorgánico no establecido. Clásicamente la sepsis se había considerado una contraindicación para ECMO por la preocupación de la diseminación de la infección mediante el circuito que provocara una bacteriemia intratable que conllevara a la muerte.

Desde los años 90, se han realizado numerosos estudios sobre el uso de ECMO en pacientes con sepsis, aunque hay que destacar que estos son de baja calidad científica, dada las dificultades para el reclutamiento de un número aceptable de pacientes y la realización de estudios aleatorizados. En 2018 se publicó un estudio multicéntrico donde participaron 7 centros con un total de 2.452 pacientes donde 164 cursaban con *shock* séptico grave. De manera aleatoria se trataron con terapia convencional o con ECMO siendo la supervivencia mayor en el grupo tratado con ECMO (40% frente a 50%) con una *p* 0,25. Sin embargo, en el análisis por subgrupo sí se obtuvieron diferencias significativas (*p* 0,05) si estos pacientes habían padecido una PCR previa.

Las últimas guías publicadas de *American College of Critical Care Medicine* de 2017 lo incluyen como terapia viable para el *shock* séptico refractario en neonatos y niños. Los objetivos con esta terapia son garantizar el gasto cardíaco y la entrega de oxígeno a los tejidos, permitir el descenso de drogas vasoactivas y el uso de parámetros respiratorios menos agresivos además de ganar tiempo para identificar y tratar infección correctamente.

En respuesta a la pregunta 4, el sistema básico de ECMO incluye la cánula venosa y arterial y sus correspondientes circuitos, una bomba de sangre, un oxigenador y mezclador de gases, un intercambiador de calor y un monitor. En el *shock* séptico, dada la afectación hemodinámica, se descarta el empleo de ECMO VV que permite oxigenar la sangre venosa, siendo por tanto de elección la ECMO VA. Esta puede ser central (aurícula derecha y aorta ascendente) o periférica (generalmente cervical o femoral). En el *shock* séptico, se precisan flujos (gasto cardíaco de ECMO) elevados por tratarse de un *shock* distributivo total o parcialmente. El logro de un flujo deseado está determinado por el acceso vascular, la resistencia de los tubos de drenaje y las propiedades de la bomba, lo que hace entender que la canulación central es preferible para flujos elevados. El flujo objetivo generalmente es 150 ml/kg/min en niños < 10 kg y 2,4 L/min/m<sup>2</sup> en > 10 kg.

*Se realiza canulación central y se pauta terapia de ECMO a 4.700 rpm obteniendo flujo de 1.700 ml/min. Láctico a su llegada 6 mmol/L. Se realiza ecocardiografía que muestra ventrículos y aurículas algo dilatados. Se aumentan revoluciones a 5.300 rpm aumentando el flujo a 2.100 ml/min. A nivel respiratorio tras inicio de ECMO se dejan parámetros de reposo según el protocolo: Vt 5 ml/kg, PEEP 8 cmH<sub>2</sub>O, FR 15 rpm, FiO<sub>2</sub> 40%. Oxigenador con FiO<sub>2</sub> 60% y flujo en 900 ml/min (pCO<sub>2</sub> 45 mmHg).*

*A las 12 horas de ingreso se objetiva eritrodermia de predominio en axilas y región inguinal junto con exudado purulento en zona de inserción de catéter con reservorio. RFA persistentemente elevados con PCT > 1.700 ng/ml y PCR 300 mg/L, por lo que se retira catéter y se solicita cultivo diferencial.*

#### **PREGUNTA 5. ¿CUÁL SERÍA LA SOSPECHA DIAGNÓSTICA ANTE ESTOS NUEVOS HALLAZGOS Y CÓMO LO TRATARÍA?**

- a. *Shock* séptico, mantendría el mismo tratamiento.
- b. *Shock* tóxico, modificaría la terapia antibiótica a cloxacilina y clindamicina.
- c. *Shock* tóxico, modificaría la terapia antibiótica a penicilina y clindamicina y añadiría inmunoglobulina intravenosa (IGIV).
- d. *Shock* séptico, mantendría el mismo tratamiento y añadiría IGIV.
- e. *Shock* tóxico, asociaría gentamicina y clindamicina y añadiría IGIV.

**TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SST ESTAFILOCÓCICO.**

1. Fiebre  $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$
2. Eritrodermia macular difusa
3. Descamación a las 1-2 semanas tras el inicio, especialmente en palmas y plantas
4. Hipotensión: presión sistólica menor del p5; caída ortostática en la presión sanguínea diastólica de más de 15 mmHg de decúbito a sedestación; presíncope o síncope ortostático
5. Fallo multiorgánico con tres o más de los siguientes:
  - Gastrointestinal: vómitos o diarreas al inicio de la enfermedad
  - Muscular: mialgia grave o CPK superior al doble de la normalidad
  - Alteración mucosa: vagina, orofaríngea o hiperemia conjuntival
  - Renal: urea o creatinina  $> 2$  veces el valor normal o piuria en ausencia de infección urinaria
  - Hepática: bilirrubina total, AST o ALT  $> 2$  veces el valor normal
  - Hematológica: plaquetas  $< 100.000/\text{mmcc}$
  - SNC: disminución del nivel de conciencia sin signos neurológicos focales
6. Negatividad de las siguientes pruebas:
  - Hemocultivo (puede ser positivo para *S. aureus*), cultivo faríngeo y del LCR
  - Serología de leptoespira o sarampión

**Caso probable:** 5 de los 6 criterios

**Caso confirmado:** 6 criterios, incluyendo descamación. Si fallece antes de descamar, se considera caso definitivo

**TABLA 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SST. ESTREPTOCÓCICO.**

1. **Aislamiento de *S. pyogenes*:**
  - A. A partir de una muestra supuestamente estéril (sangre, LCR, líquido ascítico, muestra de biopsia)
  - B. A partir de una muestra no estéril (faringe, esputo, vagina)
2. **Signos clínicos de gravedad:**
  - A. Hipotensión: presión sistólica  $< \text{p5}$
  - B. Dos o más de los siguientes:
    - Afectación renal: creatinina  $> 2$  veces el valor normal para la edad
    - Coagulopatía: plaquetas  $< 100.000/\text{mmcc}$  o CID
    - Afectación hepática: ALT o AST o bilirrubina total  $> 2$  veces el valor normal
    - Síndrome de distrés respiratorio del adulto
    - Exantema macular generalizado que puede descamar
    - Necrosis de tejidos blandos, incluyendo fascitis o miositis necrotizante o gangrena

**Caso definitivo:** cumple criterios 1 A, 2 A y 2 B

**Caso probable:** cumple criterios 1 B, 2 A y 2 B y no hay otra causa que justifique la enfermedad

### La respuesta correcta es la e.

El síndrome de *shock* tóxico (SST) es una patología debido a la respuesta inmune ocasionada frente a toxinas estafilocócicas o estreptocócicas. El primero de ellos es una enfermedad mediada por una toxina del *Staphylococcus aureus*, siendo la más frecuente la TSS-1, aunque también por otras enterotoxinas estafilocócicas. Normalmente no son cepas meticilín-resistentes (MRSA). El 50% de casos se debe al uso de tampón en la menstruación. El resto de casos: heridas, cirugía, piomiositis, varicela, etc. Con manejo adecuado, la mortalidad es  $< 5\%$ .

Los factores de riesgo para el desarrollo de SST estreptocócico son heridas, traumatismos contusos o heridas postquirúrgicas e infecciones víricas como varicela o gripe. La clínica de inicio del SST estreptocócico es muy inespecífica, con síntomas pseudogripales. La progresión a *shock* es muy rápida siendo una enfermedad invasiva y con una mortalidad elevada.

Los criterios diagnósticos se exponen en las tablas 1 y 2.

El tratamiento empírico debe basarse en la asociación de un antibiótico frente a Gram positivos (cloxacilina o penicilina idealmente según el germen, adaptándolo

al mapa microbiológico local y hospitalario en caso de pacientes ingresados), junto con clindamicina. Esta última es antiestafilocócica y además inhibe la síntesis de toxinas. La asociación de clindamicina al tratamiento ha demostrado reducir la mortalidad. Si existe la sospecha de una posible endocarditis debe asociarse gentamicina dado su efecto sinérgico, al menos, hasta descartar la existencia de esta. En este caso no podíamos distinguir claramente el origen del *shock* tóxico en un paciente en tratamiento con vancomicina y meropenem, por lo que se decidió asociar gentamicina para sinergismo en ambos gérmenes y añadir clindamicina por el efecto comentado.

Según las últimas recomendaciones del uso IGIV de la guía publicada en 2017 por el grupo de trabajo de la academia americana de asma, alergia e inmunología, existen varios estudios que consideran beneficioso el uso de IGIV junto con clindamicina como tratamiento coadyuvante en el *shock* tóxico estreptocócico para conseguir la neutralización de superantígenos y un mejor aclaramiento bacteriano. El estudio de Parks de 2018 (revisión sistemática de 5 estudios prospectivos y metaanálisis) demostró en un grupo de pacientes que cursaban SST estreptocócico tratados con penicilina y clindamicina, un descenso en la mortalidad del grupo tratado con IGIV respecto al placebo (33,7% *versus* 15,7%). En cuanto al *shock* tóxico estafilocócico, la evidencia se limita a informes de casos y opiniones de expertos que sugieren el de IGIV como tratamiento coadyuvante como neutralizador de toxinas. Dado que sus efectos adversos (reacciones alérgicas, hipervolemia) son poco frecuentes, parece

razonable valorar su uso, sobre todo en casos graves o refractarios al tratamiento. Se han propuesto diversas pautas terapéuticas, tales como 2 g/kg en dosis única, repartido en 2 días o 5 días.

Se obtienen los resultados de hemocultivo central, periférico y punta de catéter positivo para *Staphylococcus aureus* meticilín-sensible, por lo que se modifica tratamiento de vancomicina por cloxacilina. Se añade tratamiento con gentamicina como sinergismo con el fin de acelerar la depuración de la bacteriemia y de manera empírica hasta descartar foco de endocarditis junto con clindamicina. Dicha terapia se complementa con tratamiento con IGIV a 2 g/kg.

*En cuanto a la evolución del paciente, a nivel hemodinámico, presenta estabilización progresiva y reversión del FMO. Se decanula tras 5 días de terapia. Desde el punto de vista respiratorio, precisa soporte con ventilación mecánica convencional durante 7 días sin incidencias. Recibe terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración durante el soporte con ECMO que posteriormente se continúa con hemodiálisis intermitente. Presenta mejoría progresiva de los datos de fallo hepático. A nivel infeccioso, descenso de RFA y se obtienen resultados de cultivos negativos.*

**PREGUNTA 6. ¿CUÁNTO TIEMPO MANTENDRÍA LA TERAPIA ANTIBIÓTICA? ¿SE DEBE REALIZAR HEMOCULTIVO DE CONTROL?**

- 7 días desde el inicio del antibiótico, no realizaría hemocultivo de control.
- 14 días desde el inicio del antibiótico, no realizaría hemocultivo de control.
- 14 días tras el último cultivo positivo, realizaría hemocultivo de control.
- 7 días desde el primer hemocultivo de control negativo.
- 14 días tras 2º hemocultivo de control negativo.

**La respuesta correcta es la c.**

La duración total del tratamiento no está bien definida y se ha de individualizar en cada caso, pero como orientación se recomiendan en la bacteriemia relacionada con catéter debida a *Staphylococcus aureus* solicitar hemocultivo de control a las 72 horas de inicio del tratamiento y cumplir un total de 14 días. Si se trata de una infección complicada o con hemocultivos persis-

tentemente positivos, deben cumplirse un total de 4-6 semanas de tratamiento.

*A nivel digestivo, inicialmente se mantiene a dieta absoluta con nutrición parenteral. Al noveno día de ingreso, comienza nutrición enteral a débito continuo (NEDC) con mala tolerancia inicial, presentando vómitos y distensión abdominal. A los 6 días de inicio de NEDC y coincidiendo con realización de gammagrafía ósea para despistaje de enfermedad metastásica por *Staphylococcus aureus* presenta hemorragia digestiva baja alcanzando una hemoglobina de 3,5 mg/dl. A la exploración FC 150 lpm, TA 130/75 mmHg, Tº 37,5°C, SatO<sub>2</sub> 100% sin oxigenoterapia suplementaria. FR 16 rpm.*

**PREGUNTA 6. ¿QUÉ ACTITUD NO TOMARÍA EN ESTE MOMENTO?**

- Transfusión de hematíes.
- TC de abdomen.
- Contactaría con cirugía para valoración.
- Dieta absoluta.
- Cirugía urgente.

**La respuesta correcta es la e.**

*Se administra expansión de volumen y hemoderivados con lo que mantiene constantes estables sin precisar soporte vasoactivo. Ecografía abdominal: engrosamiento importante de ciego y válvula ileocecal, posible colitis isquémica. TC abdominal: sin focos de sangrado agudo. No precisa actitud quirúrgica.*

*Se realiza colonoscopia objetivándose a nivel de ciego zona de mucosa hiperémica y muy friable. Una vez se encuentra estable el paciente, reinicia nutrición parenteral y NEDC con fórmula elemental con ascenso progresivo.*

La circulación esplácnica actúa no solo como perfusión a los órganos abdominales, sino también como depósito de sangre, permitiendo una autotransfusión compensatoria hacia la circulación central en respuesta a la hipovolemia, las catecolaminas o el bajo gasto cardíaco. El flujo sanguíneo se autorregula y también se redistribuye de modo que generalmente se produce un flujo preferencial a las vellosidades intestinales. Sin embargo, la circulación esplácnica no puede autorregular la perfusión en situaciones extremas de presión o flujo

y, por lo tanto, es vulnerable a las alteraciones en estos parámetros durante la hipotensión prolongada, el uso de inotrópicos y el estado de bajo gasto cardiaco, los cuales se asocian sistemáticamente con un aumento de las complicaciones gastrointestinales.

Además del daño ocasionado por la isquemia, al mejorar la circulación a nivel local, puede aparecer un daño derivado de la reperfusión, lo que se conoce como el síndrome de isquemia-reperfusión. En función del tipo y tiempo de isquemia, el daño por reperfusión puede ser aún mayor que el producido por la propia isquemia.

Si recordamos, en una situación de isquemia, se produce un metabolismo anaerobio con aumento del láctico, lo que deriva en necrosis celular. Cuando se lleva a cabo la reperfusión, se producen radicales libres de oxígeno, que agravan las lesiones de la microcirculación, aumentando el daño endotelial y activando distintos mediadores inflamatorios que incrementan la permeabilidad intestinal y con ello la repercusión sistémica.

*El paciente presenta una evolución clínica favorable, pudiendo ser dado de alta a domicilio tras 2 meses y medio de ingreso. Mantiene tratamiento con triple terapia antihipertensiva y terapia de hemodiálisis intermitente 3 días a la semana. Es trasplantado a los 2 meses del alta. Actualmente presenta exploración neurológica normal y buena evolución del trasplante renal.*

## BIBLIOGRAFÍA

- Chaves F, Garnacho-Montero J, del Pozo J, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva*. 2018; 42: 5-36.
- Davis A, Carcillo J, Aneja R, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017; 45: 1061-93.
- ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4 August 2017 Ann Arbor, MI, USA. [www.elseo.org](http://www.elseo.org)
- Gudiol F, Aguado J, Almirante B, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33: 625. e1-23.
- Oberender F, Ganeshalingham A, Fortenberry J, et al. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Versus Conventional Therapy in Severe Pediatric Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(10): 965-72.
- Parks T, Wilson C, Curtis N, et al. Polyspecific intravenous immunoglobulin in clindamycin- treated patients with streptococcal toxic shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018; 67: 1434-6.
- Pérez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: S1-46.
- Reintam Blaser A, Malbrain M, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med*. 2012; 38: 384-94.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 304-77.
- Solé A, Jordan I, Bobillo S, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for neonatal and pediatric refractory septic shock: more than 15 years of learning. *Eur J Pediatr*. 2018; 177: 1191-200.

# Anemia, trombopenia e insuficiencia renal como debut de una patología sistémica

*Ponente:* Marta Cabrero Hernández. *Tutora:* María Isabel Iglesias Bouzas.  
*Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.*

Se presenta el caso de una paciente de 10 años de edad, procedente de República Dominicana, con historia de un mes de evolución consistente en fiebre, inicialmente de 10 días de duración, sin foco aparente, que había sido diagnosticada de infección urinaria y tratada con fosfomicina, pese a lo que había persistido la fiebre 7 días más; y posteriormente, astenia mantenida, vómitos y palidez cutánea. Presentaba hipertensión arterial y se había realizado una analítica de sangre donde destacaba hemoglobina de 7 g/dl, plaquetas 80.000/mm<sup>3</sup>, urea 101 mg/dl y creatinina 1,31 mg/dl. Se realizó una ecografía abdominal que fue normal. Se traslada con sus padres a España para continuar estudio y tratamiento. A su llegada es valorada en el Servicio de Urgencias, donde se realiza nueva analítica sanguínea, en la que presenta: hemoglobina 10,9 g/dl, hematocrito 33,5%, esquistocitos 1,5%, plaquetas 77.000/mm<sup>3</sup>, urea 139,4 mg/dl, creatinina 1,98 mg/dl, albúmina 2,6 g/dl, ácido úrico 6,47 mg/dl, bilirrubina no conjugada 0,74 mg/dl, lactatodeshidrogenasa (LDH) 740 U/L, haptoglobinas < 6 mg/dl (rango normal 26-185), iones dentro de la normalidad. Ante la clínica y los hallazgos analíticos, ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). No presenta oliguria en ningún momento. Las constantes vitales previo a su ingreso en UCIP fueron: tensión arterial (TA) 149/117 mmHg, frecuencia cardiaca (FC) 112 lpm, saturación de oxígeno (SO<sub>2</sub>) 98% y temperatura (Tª) 35,8°C. Peso: 38 kg.

A la exploración física presentaba un aceptable estado general, destacando palidez cutáneo-mucosa y presencia de petequias en el dorso de ambos pies y de forma aislada

en piernas y abdomen. Picaduras aisladas en antebrazos. Resto de la exploración física normal, sin masas ni megalias abdominales, con auscultación cardiopulmonar normal, Glasgow 15, pupilas isocóricas y normorreactivas, sin focalidad neurológica y con neuroconducta adecuada.

No presentaba ningún antecedente personal ni familiar de interés.

## **PREGUNTA 1. ANTE ESTE CUADRO CLÍNICO, ¿CUÁL SERÍA SU SOSPECHA INICIAL?**

- Dengue.
- Leucemia aguda.
- Microangiopatía trombótica, posible síndrome hemolítico urémico.
- Púrpura trombocitopénica idiopática.
- Síndrome hemofagocítico.

### **La respuesta correcta es la c.**

La paciente presentaba un cuadro de anemia hemolítica (disminución de la hemoglobina, disminución de haptoglobinas, aumento de LDH) microangiopática (presencia de esquistocitos) junto con trombocitopenia y alteración de la función renal (aumento de urea y creatinina, hipertensión arterial), lo que lleva a la sospecha de microangiopatía trombótica como primera posibilidad, siendo el síndrome hemolítico urémico el tipo más frecuente en pacientes pediátricos previamente sanos.

La **anemia** se define como una reducción de la concentración de hemoglobina (Hb) y/o del hematocrito, por debajo de los límites considerados normales para la raza,

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA HEMÓLISIS EXTRAVASCULAR E INTRAVASCULAR.**

|                           | <i>Extravascular</i>   | <i>Intravascular</i>  |
|---------------------------|--|---|
| Características clínicas  | Puede ser asintomática en formas leves<br>Palidez crónica<br>Ictericia moderada<br>Esplenomegalia crónica<br>Sobrecarga férrica<br>Litiasis biliar<br>Crisis aplásicas<br>Coluria leve | Palidez aguda<br>Taquicardia<br>Hipotensión<br>Subictericia<br>Coluria intensa                            |
| Analítica de sangre:      |  |   |
| • Intensidad de la anemia | Leve-moderada (Hb 6-11 g/dl)   | Grave (Hb < 6 g/dl)   |
| • Reticulocitos           | Aumento 6 veces el valor normal  | Aumento 2-3 veces el valor normal   |
| • Bilirrubina indirecta   | Aumentada  | Aumentada   |
| • Haptoglobina            | Disminuida   | Muy disminuida o ausente  |
| • LDH                     | Aumentada  | Muy aumentada   |
| Analítica de orina:       |  |   |
| • Bilirrubina             | Negativa   | Negativa  |
| • Urobilinogeno           | Positivo   | Positivo  |
| • Hemosiderina            | Negativa   | Positivo  |
| • Hemoglobina             | Negativa   | Positivo en casos graves  |
| Etiologías más frecuentes | Esfereocitosis hereditaria<br>Talasemias<br>Defectos enzimáticos<br>Drepanocitosis<br>Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes   | Hemoglobinuria paroxística <i>a frigore</i><br>Anemia microangiopática<br>Defectos enzimáticos<br>Malaria |

edad y sexo del paciente. Se pueden dividir en dos grandes categorías: por incapacidad para la producción de hematíes de forma y cantidad adecuadas (p. ej.: alteración en la médula ósea) o por destrucción incrementada (hemólisis) o pérdida de hematíes (hemorragia). Existen diferentes clasificaciones de las anemias: clasificación fisiopatológica, según la respuesta reticulocitaria (anemias regenerativas o no regenerativas); clasificación morfológica (anemias microcíticas, macrocíticas o normocíticas); o clasificación según la forma de instauración (aguda o crónica).

Las anemias hemolíticas se caracterizan por una reducción en la vida media de los hematíes o por una destrucción anormalmente elevada. La médula ósea intenta compensarlo aumentando la producción eritroide, de forma que aumenta el porcentaje de reticulocitos en sangre periférica (anemia regenerativa). La bilirrubina no conjugada aumenta por incremento del catabolismo del hemo y se produce disminución de la haptoglobina (alfa-globulina que se fija a las proteínas de la hemoglobina) al ser depurada rápidamente por el sistema mononuclear fagocítico sobrepasándose la cantidad de síntesis. Las manifestaciones clínicas y analíticas dependen de la velocidad de destrucción y del lugar donde predomina la destrucción (intravascular o extravascular) (Tabla 1).

La **microangiopatía trombótica** (MAT) consiste en un conjunto de procesos que cursan con alteración del endotelio vascular y presentan hallazgos característicos en sangre periférica: datos de anemia hemolítica microangiopática (hemólisis intravascular) y trombocitopenia de intensidad variable.

Las MAT pueden clasificarse en dos grupos principales, MAT primarias y MAT secundarias (Tabla 2).

Todos ellos son procesos sistémicos, siendo la clínica y la afectación de los órganos diana variable en función del tipo. Las manifestaciones más características de las MAT primarias son la anemia hemolítica microangiopática, la trombopenia y la insuficiencia renal (más frecuente en el SHU que en la PTT), a la que se suman las manifestaciones neurológicas en el caso de las PTT (menos frecuentes en el SHU). Las MAT secundarias presentarán, además de la anemia y la trombopenia, una clínica variable en función de la patología que las cause.

Para el diagnóstico diferencial de las MAT, se dispone de diferentes pruebas de laboratorio (Tabla 3).

En el **síndrome hemolítico urémico** (SHU), se diferencian dos variantes (Tabla 4):

- La forma más frecuente es la que va precedida de un cuadro de diarrea, apareciendo tras una infección intestinal por cepas de *E. coli* productor de toxina *Shi-*

**TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE MICROANGIOPATÍAS.**

| Primarias                |   | Secundarias     |   |
|--------------------------|---|-----------------|---|
| SHU asociado a infección | <i>E. coli</i> cepa O157:H7 y otras cepas no O157:H7, <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Fármacos        | Cisplatino, inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), sirolimus, entre otros   |
| SHU atípico              | Alteraciones genéticas/inmunitarias del complemento (congénitas/adquiridas)           | Conectivopatías | LES, síndrome antifosfolípido, esclerodermia  |
| PTT idiopática           | Alteraciones inmunitarias de ADAMTS 13 con anticuerpos inhibidores                    | Gestación       | Síndrome HELLP, preeclampsia  |
| PTT congénita            | Alteraciones genéticas de ADAMTS 13 sin anticuerpos inhibidores                       | Otras           | Neoplasias, glomerulopatías, infección por VIH, infección por influenza A (H1N1), trasplante de progenitores hematopoyéticos, entre otros |

LES: *lupus eritematoso sistémico*; PTT: *púrpura trombótica trombocitopénica*; SHU: *síndrome hemolítico urémico*; VIH: *virus de la inmunodeficiencia humana*.

**TABLA 3. PRUEBAS DE LABORATORIO.**

|                    |  |
|--------------------|--|
| Resultados rápidos | Hemograma. Frotis de sangre periférica. Bioquímica. Coagulación. Test de Coombs directo. Haptoglobinas   |
| Resultados en días | Actividad de ADAMTS 13. Serologías. Cribado de enfermedades autoinmunes: anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anti-antígeno nuclear extraíble. Proteínas y actividad del complemento. Detección de verotoxina en heces, cultivo de heces. Vitamina B12, homocisteína |
| Resultados tardíos | Estudio de genes del complemento. Anticuerpos anti-factor H  |

**TABLA 4. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LAS VARIANTES DE SHU.**

| SHU asociado a infección  | SHU atípico  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Más en niños &lt; 5-6 años</li> <li>Causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en la infancia. Insuficiencia renal crónica en un 12% de los casos</li> <li>Curso clínico generalmente autolimitado. Comienza entre 1-2 semanas tras el cuadro infeccioso</li> <li>Lesión del endotelio renal por toxinas, que lleva a un estado protrombótico con formación de microtrombos (trombopenia y hemólisis intravascular)</li> <li>Los casos asociados a <i>S. pneumoniae</i> cursan generalmente con neumonía, septicemia o meningitis</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más en niños mayores y adultos.</li> <li>Peor pronóstico, mayor riesgo de enfermedad renal terminal (50% casos)</li> <li>Inicio generalmente abrupto</li> <li>Frecuentes los síntomas abdominales, hipertensión arterial de origen renal y manifestaciones por aumento de la permeabilidad vascular (derrame pleural, pericárdico, ascitis, edema cerebral, pulmonar)</li> <li>Alteración genética o inmune en la regulación de la vía alternativa del complemento, con una activación excesiva que induce lesión endotelial y formación de microtrombos</li> </ul> |

ga (antes conocido como SHU típico). También puede ser producido por cepas de *S. pneumoniae*, en este caso sin un cuadro de diarrea previa. Estas formas son las denominadas SHU asociado a infección.

- La variante menos frecuente (5-10% de los SHU) es la asociada a alteraciones del complemento, y es la denominada SHU atípico.

Se solicitó estudio del complemento en la analítica sanguínea, presentando niveles de C3 de 23,1 mg/dl y C4 de 2,8 mg/dl. En el estudio de orina destacaba proteinuria en rango nefrótico (cociente proteína/creatinina 6,19 mg/mg). La sospecha inicial, ante la clínica descrita y los hallazgos analíticos, fue la de un síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) (o secundario).

**PREGUNTA 2. EN ESTE MOMENTO, ¿CUÁL SERÍA EL MANEJO MÁS ADECUADO?**

- Realizar biopsia/aspirado de médula ósea.
- Iniciar hemodiafiltración venovenosa continua.
- Iniciar antibioterapia intravenosa.
- Tratamiento de soporte, manejo de la hipertensión arterial, valorar transfusiones de hemoderivados y ampliar estudio de microangiopatía trombótica, incluyendo estudio de inmunidad.
- Iniciar tratamiento con corticoides sin que sea necesario realizar más estudios.

**La respuesta correcta es la d.**

Ante la presencia de microangiopatía trombótica con descenso de los niveles del complemento, en una pacien-

TABLA 5. ESTADIOS DE LA HTA.

|                      | Niños de 1-13 años                                      | Niños $\geq$ 13 años              |
|----------------------|---|-----------------------------------|
| <b>TA normal</b>     | TAS y TAD < p90   | TAS < 120 y TD < 80 mmHg          |
| <b>TA elevada</b>    | TAS y TAD $\geq$ p90 y < p95, o 120/80 mmHg a < p95     | TAS entre 120-129 y TAD < 80 mmHg |
| <b>HTA estadio 1</b> | TAS y TAD $\geq$ p95 a p95 + 12 mmHg, o 130/80 a 139/89 | 130/80 a 139/89 mmHg              |
| <b>HTA estadio 2</b> | TAS y TAD $\geq$ p95 + 12 mmHg, o $\geq$ 140/90         | $\geq$ 140/90 mmHg                |

te en edad pediátrica, sin antecedentes previos de interés y sin un cuadro previo de diarrea ni clínica compatible con enfermedad neumocócica, la sospecha principal fue la de un SHU atípico. Sin embargo, para poder confirmar el diagnóstico, es preciso realizar un estudio de extensión para el diagnóstico diferencial de las MAT. Como se ha comentado previamente, existen diferentes pruebas de laboratorio con este fin (Tabla 3), entre las que no se incluye el aspirado/biopsia de médula ósea (respuesta a falsa). En este momento, la actitud más adecuada será realizar un tratamiento de soporte, valorar la necesidad de transfusiones de hemoderivados e iniciar tratamiento de la HTA al encontrarse cifras de TA en rango de HTA estadio 2 (Tabla 5). Las opciones b, c y e tampoco estarían indicadas en este momento.

La **hipertensión arterial (HTA)** se define como valores de TA sistólica y diastólica por encima del percentil 95 para cada edad, sexo y talla, en tres o más determinaciones. Siguiendo las indicaciones de la guía de la Asociación Americana de Pediatría de 2017, deberían tratarse los casos de HTA sintomática, HTA en estadio 2, HTA en estadio 1 que persiste a pesar de 4-6 meses de terapia no farmacológica, daño en órganos diana, cualquier estadio de HTA para pacientes con enfermedad renal crónica y cualquier estadio de HTA para pacientes con diabetes mellitus.

El tratamiento inicial consiste en antihipertensivos vía oral, excepto en los casos de crisis hipertensiva (elevación aguda y grave de la TA) en los que estaría indicado el tratamiento intravenoso. En aquellos casos en los que se inicie tratamiento oral y este no sea efectivo, se continuará con fármacos intravenosos, en bolos o en perfusión. En ocasiones es necesario la combinación de diferentes fármacos.

Las **técnicas de reemplazo renal (TRR)** (diálisis peritoneal o técnicas de depuración extrarrenal continuas, como la hemodiafiltración venovenosa continua) pueden prevenir y corregir las complicaciones del fracaso renal agudo. El momento óptimo y los criterios clínicos para el inicio de alguna de estas terapias siguen sin estar defi-

nidos. En general, se acepta el comienzo de una TRR en pacientes con insuficiencia renal y:

- Desequilibrio metabólico y electrolítico no susceptibles o no respondedores a tratamiento médico (p. ej.: hiperpotasemia grave, hiperfosforemia grave, acidosis metabólica grave);
- Uremia sintomática (p. ej.: sangrado, pericarditis, encefalopatía), no existiendo evidencia que determine unos valores de uremia por encima de los cuales se deba iniciar una TRR;
- Sobrecarga de volumen grave (incluyendo edema pulmonar) en relación a oligoanuria que no responde a tratamiento médico.

La paciente no presentaba en este momento ninguno de estos criterios para iniciar la hemodiafiltración venovenosa continua (respuesta b falsa).

En cuanto a las **transfusiones de hemoderivados**, la transfusión de concentrados de hematíes está indicada si se objetiva un descenso de hemoglobina (Hb) por debajo de 6 g/dl o del hematocrito por debajo del 18%. Se recomienda un objetivo de Hb posterior de entre 8 y 9 g/dl. El objetivo no es restablecer el nivel de Hb normal, ya que la propia transfusión puede aumentar la hemólisis (por los nuevos hematíes) y además el aumento de volumen puede causar insuficiencia cardiaca, edema pulmonar e hipertensión. Las transfusiones deben administrarse de forma lenta y vigilando las constantes vitales.

Por otra parte, la transfusión de plaquetas está indicada solo en caso de trombopenia < 10.000/mm<sup>3</sup> con sangrado activo o ante la necesidad de realizar un procedimiento invasivo (con plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup>). Aunque existe la preocupación de que la transfusión de plaquetas contribuya a la aparición de nuevos trombos debido al consumo de las plaquetas infundidas (como está descrito en la púrpura trombocitopénica trombótica), no existen datos suficientes de que esto ocurra en el SHU en niños.

*Se realizó una analítica sanguínea completa en la que se incluyeron, además del hemograma, frotis de sangre periférica, coagulación y bioquímica general: estudio de*

anticuerpos para cribado de enfermedades autoinmunes, estudio de ADAMTS 13, serologías y un test de Coombs directo. Se obtuvo un resultado de ADAMTS 13 dentro de la normalidad, la serologías fueron negativas, el Coombs directo fue positivo y el resultado del estudio de anticuerpos continuaba pendiente en este momento.

La paciente recibió tratamiento antihipertensivo con amlodipino vía oral (hasta 0,3 mg/kg/día) e hidralazina intravenosa (dosis máxima de 0,5 mg/kg/dosis), así como dosis puntuales de furosemida intravenosa (como antihipertensivo, mantenía diuresis espontánea). Pese a ello, persistieron altas las cifras de TA, por lo que se inició tratamiento con labetalol en perfusión (hasta 2 mg/kg/h) que se disminuyó de forma progresiva hasta suspenderse 9 días después del inicio de labetalol vía oral (dosis máxima de 8,6 mg/kg/día).

### PREGUNTA 3. CON LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO DE EXTENSIÓN OBTENIDOS HASTA EL MOMENTO Y LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA PACIENTE, ¿CUÁL SERÍA SU SIGUIENTE SOSPECHA?

- Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT).
- SHUa en relación a conectivopatía (lupus eritematoso sistémico –LES–).
- Glomerulonefritis postestreptocócica.
- SHU típico (*E. coli* productor de verotoxina).
- SHU secundario a neumonía neumocócica.

#### La respuesta correcta es la b.

El hallazgo del test de Coombs directo positivo orienta hacia una etiología autoinmune. El SHU asociado a infección presenta un test de Coombs directo negativo (*E. coli* productor de verotoxina), salvo el asociado a *S. pneumoniae*, en el que el test de Coombs directo puede ser positivo. La paciente no había presentado una clínica compatible con infección por neumococo, la radiografía de tórax había sido normal y los hemocultivos negativos, por lo que esta etiología resulta poco probable. Hasta ese momento tampoco había recibido transfusiones de hematíes que pudiesen justificar el test de Coombs positivo por una reacción transfusional.

La glomerulonefritis postestreptocócica se incluye dentro de las glomerulonefritis agudas postinfecciosas, que consisten en una lesión inflamatoria de predominio glomerular y de patogenia inmune desencadenada por gérmenes. La presentación clínica más característica es el síndrome nefrítico agudo, con hematuria y proteinu-

ria. El descenso transitorio de C3 sérico es uno de los principales elementos de diagnóstico, con niveles de C4 normales. La paciente presentaba descenso tanto de C3 como de C4.

La suma del test de Coombs directo positivo junto con el descenso de las cifras del complemento, orienta hacia una etiología autoinmune, siendo el SHUa asociado a conectivopatía la sospecha diagnóstica en este momento.

El **lupus eritematoso sistémico** (LES) es un síndrome clínico, incluido en el grupo de las conectivopatías, definido por los criterios de la Academia Americana de Reumatología de 1997, de los que es necesario la presencia de 4 de los 11 para hacer el diagnóstico de LES con una sensibilidad y especificidad del 95%:

- Erupción malar.
- Erupción discoidal.
- Fotosensibilidad.
- Úlceras orales/nasofaríngeas, por lo general indoloras.
- Artritis no erosiva con afectación de dos o más localizaciones.
- Serositis: pleuritis o pericarditis.
- Nefropatía: proteinuria persistente o sedimento activo con cilindros.
- Enfermedad neurológica: convulsiones o psicosis (en ausencia de otras causas).
- Enfermedad hematológica: anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia ( $< 4.000/\text{mm}^3$  en dos o más ocasiones) o linfopenia ( $< 1.500/\text{mm}^3$  en dos o más ocasiones) o trombocitopenia ( $< 150.000/\text{mm}^3$  en dos o más ocasiones).
- Cambios inmunológicos: anti-DNA elevado, anti-Sm elevado o antifosfolípidos elevados (basados en anticuerpos anticardiolipina IgM o IgG elevados, positividad para anticoagulante lúpico o falso positivo de serología de sífilis).
- Anticuerpos antinucleares elevados (tras la exclusión de fármacos que causan LES).

La afectación renal puede llegar hasta un 80% en los pacientes pediátricos, estando indicada la realización de biopsia renal en todos los pacientes con sospecha de LES o LES confirmado y datos de afectación renal.

El tratamiento será individualizado según la clínica y la afectación renal. Entre los tratamientos propios del LES se encuentran: la hidroxicloroquina (previene las recurrencias y mejora la supervivencia a largo plazo), antiproteínúricos (IECA o ARA-II), antihipertensivos (el control de la HTA disminuye el riesgo cardiovascular y enlentece la progresión del daño renal crónico), fár-

macos hipolipemiantes (ya que existe mayor incidencia de aterosclerosis en pacientes con LES por el estado inflamatorio crónico y los tratamientos), gastroprotección (sobre todo si se asocian corticoides o antiinflamatorios no esteroideos al tratamiento), protección ósea (suplementos orales de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban esteroides) y vacunación adecuada.

*Ante la sospecha de LES como causa del SHUa, y la presencia de insuficiencia renal, se inicia tratamiento con megabolos de metilprednisolona intravenosa. Se realiza una ecografía abdominal en la que presenta un leve aumento de la ecogenicidad renal bilateral, sin otras alteraciones. Se programa la realización de una biopsia renal para el diagnóstico definitivo. Pese al inicio de la corticoterapia la paciente presenta un deterioro progresivo de la función renal (creatinina 3,75 mg/dl, urea 250 mg/dl), con hiperuricemia e hiperfosforemia que precisaron tratamiento con rasburicasa y carbonato cálcico. Se inicia además tratamiento específico del SHUa.*

#### **PREGUNTA 4. ¿QUÉ TRATAMIENTO ES EL UTILIZADO EN EL SHUa?**

- Adalimumab.
- Alemtuzumab.
- Tocilizumab.
- Ecuzumab.
- No existe ningún fármaco específico para este fin.

#### **La respuesta correcta es la d.**

Las respuestas a, b y c son fármacos del grupo de los anticuerpos monoclonales, que se utilizan para otro tipo de patologías autoinmunes, como la enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple o la artritis reumatoide, entre otras.

El **ecuzumab** es un anticuerpo monoclonal capaz de inhibir la conversión de C5 a C5a. No afecta a los elementos iniciales de la cascada de activación del sistema del complemento, preservando su capacidad de opsonización de microorganismos y eliminación de inmunocomplejos. Fue autorizado como tratamiento de primera línea del SHUa por la Agencia Europea de Medicamentos en noviembre de 2011. En la actualidad, la mayoría de las guías recomiendan que, en los pacientes pediátricos, una vez descartado el SHU asociado a toxina Shiga, se debe iniciar ecuzumab tan pronto como sea posible. Previamente al inicio del tratamiento con ecuzumab, el

paciente debe ser vacunado frente a *Neisseria meningitidis* (incluyendo la vacuna frente al serotipo B), *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. Además, se recomienda la administración de profilaxis antibiótica con penicilina o amoxicilina mientras dure el tratamiento.

*Tras el inicio del tratamiento con ecuzumab, la paciente continuó con el empeoramiento progresivo de la función renal. Se realizó la biopsia renal, obteniéndose el resultado de nefropatía lúpica clase IV-G (A/C) con microangiopatía. El estudio de autoinmunidad también fue positivo, compatible con LES. Se inició en este momento tratamiento con ciclofosfamida intravenosa y se añadió hidroxicloroquina oral. En los siguientes días continuó el empeoramiento renal (creatinina 4,26 mg/dl, urea 245 mg/dl) y la paciente presentó oliguria, que no había presentado previamente en ningún momento, junto con empeoramiento del estado general, obnubilada, por lo que se inició terapia de reemplazo renal, con hemodiafiltración venovenosa continua. A las 6 horas del inicio, presenta coagulación del filtro, por lo que se suspende la terapia, objetivándose mejoría del estado general, de los parámetros analíticos y consiguiendo buen ritmo de diuresis posterior.*

#### **PREGUNTA 5. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES SE CORRESPONDE CON NEFROPATÍA LÚPICA GRADO IV?**

- Nefritis lúpica mesangial mínima.
- Nefritis lúpica proliferativa mesangial.
- Nefritis lúpica focal.
- Nefritis lúpica difusa.
- Nefritis lúpica membranosa.

#### **La respuesta correcta es la d.**

La **nefritis lúpica** afecta a más del 50% de los pacientes con LES (hasta un 80% en el caso de pacientes pediátricos), con riesgo de enfermedad renal crónica que precise tratamiento sustitutivo en aproximadamente el 25% de los pacientes. Se clasifica según las clases histológicas definidas en 2003 por la *International Society of Nephrology* (ISN) y la *Renal Pathology Society* (RPS) (Tabla 6).

Las clases III y IV son las más graves y, por ello, requieren un tratamiento intensivo basado en la asociación de glucocorticoides e inmunosupresores. Se realiza un tratamiento de inducción con prednisona oral durante 4 semanas (que puede ir precedido de tres megabolos de metilprednisolona previos si hay afectación grave de

**TABLA 6. CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA SEGÚN ISN/RPS (2003).**

**Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima:** glomérulos normales con microscopía óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia

**Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial:** hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopía óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopía electrónica

**Clase III. Nefritis lúpica focal:** lesiones en < 50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C). Se subdividen en:

- Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal)
- Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante)
- Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal)

**Clase IV. Nefritis lúpica difusa:** lesiones en ≥ 50% de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además, las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando ≥ 50% de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando ≥ 50% de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones). En esta clase se incluyen los depósitos «en asas de alambre». Se subdivide en:

- Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa)
- Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa)
- Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa)
- Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa)
- Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa)
- Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa)

**Clase V. Nefritis lúpica membranosa:** engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales

**Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada:** con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual

la función renal) y bolos intravenosos de ciclofosfamida mensuales o quincenales; seguido de un tratamiento de mantenimiento con corticoides a dosis bajas y micofenolato mofetilo.

*Finalmente, tras conseguirse estabilización en la función renal, la paciente es dada de alta de UCIP al Servicio de Nefrología (creatinina de 1,56 mg/dl y urea de 76,2 mg/dl, con un filtrado glomerular de 38,9 ml/min/1,73). Al alta, mantuvo tratamiento antihipertensivo con amlodipino, hidralazina, labetalol y enalapril (este último iniciado tras mejoría del filtrado glomerular); y tratamiento de su enfermedad con prednisolona oral, bolos semanales de eculizumab, bolos quincenales de ciclofosfamida e hidroxycloquina oral.*

*Los diagnósticos finales al alta fueron: nefropatía lúpica clase IV-G (A/C) con microangiopatía, lupus eritematoso sistémico, microangiopatía trombótica (síndrome hemolítico urémico atípico en relación a conectivopatía), insuficiencia renal e hipertensión arterial grave.*

## BIBLIOGRAFÍA

- Brophy PD, Jetton JG. Pediatric acute kidney injury: Indications, timing, and choice of modality for renal replacement therapy (RRT). Jan 2019. www.uptodate.com

- Contreras E, de la Rubia J, Del Río-Garma J, et al. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. Med Clin (Barc). 2015;144(7): 331.e1-13.
- Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, et al. Haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 2017; 390: 681-96.
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al; Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2017; 140: e20171904.
- García Ramírez M, García Martínez E. Afectación renal en las enfermedades sistémicas. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2014; 1: 333-53.
- González García H, Garrote Molpeceres R, Urbaneja Rodríguez E. Anemias hemolíticas en la infancia. Pediatr Integral. 2016; XX(5): 308-17.
- Hernández Merino A. Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico. Pediatr Integral. 2016; XX(5): 287-96.
- Niaudet P, Guillion Boyer O. Treatment and prognosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children. Jan 2019. www.uptodate.com
- Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). Nefrología. 2012; 32(Suppl. 1): 1-35.

# Estatus convulsivo, no otra crisis febril más

*Ponente: Gema Pérez Yagüe. Tutora: Laura Butragueño Laiseca.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

*Niña de 9 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que es llevada a urgencias por los servicios de emergencias por presentar un episodio, iniciado bruscamente en domicilio, de desconexión del medio, rigidez generalizada y desviación de la mirada a la izquierda. Había presentado en los días previos un cuadro catarral y fiebre de 4 días de evolución que había cedido en las 48 horas previas.*

*A su llegada a urgencias, la paciente está afebril y continúa desconectada con la sintomatología descrita previamente. Se inicia estabilización con apertura manual de la vía aérea y oxigenoterapia con mascarilla reservorio. Se administran dos dosis de diazepam 5 mg intravenoso con cese de la crisis a los 2 minutos de la segunda dosis. Se estima una duración total del episodio de aproximadamente 1 hora.*

## **PREGUNTA 1. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ESTARÍA INDICADO REALIZAR EN PRIMER LUGAR A ESTA PACIENTE?**

- Electroencefalograma (EEG).
- Tomografía computarizada (TAC) craneal.
- Punción lumbar para estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Resonancia magnética (RMN) cerebral.
- Ninguna es correcta.

### **La respuesta correcta es la b.**

El estatus convulsivo establecido se define como una convulsión prolongada o breves convulsiones recurrentes

con duración superior a 30 minutos durante los cuales no se recupera el conocimiento.

En contexto de estatus convulsivo, tras la estabilización inicial con apertura de la vía aérea y oxigenoterapia y la administración de fármacos antiepilépticos para control de la crisis, se realizan las pruebas complementarias necesarias para intentar averiguar la etiología de la crisis.

Como pruebas de laboratorio se recomienda el estudio de electrolitos, calcio, magnesio y glucemia; perfil hepático y renal; hemograma; gasometría y tóxicos en orina en caso de sospecha. En caso de ser un paciente epiléptico conocido con tratamiento de base, es necesario realizar también niveles de anticomiciales.

Se debe valorar la realización de punción lumbar y estudio del líquido cefalorraquídeo si existe sospecha de infección o hemorragia aguda y en casos de no recuperación del nivel de conciencia. Sin embargo, si el paciente presenta crisis focales, antecedente de traumatismo, enfermedad neoplásica de base o cualquier caso en el que no pueda descartarse hipertensión intracraneal, debe realizarse, previo a la punción lumbar, una prueba de imagen urgente, siendo de elección la TAC craneal.

La indicación de EEG y de RMN es correcta pero no de forma urgente, sino durante el ingreso para completar el estudio del estatus convulsivo.

*Se realizó de forma urgente una analítica sanguínea con resultado normal sin presentar alteraciones electrofisiológicas ni hipoglucemia y una TAC craneal que no mostró hallazgos patológicos. Los tóxicos en orina fueron negativos.*

Posteriormente, se realizó punción lumbar sin incidencias, con estudio citoquímico y microbiológico del LCR normal. El hemocultivo fue estéril y se obtuvo una PCR positiva para virus influenza B en aspirado nasal.

Ante el episodio de estatus convulsivo de aproximadamente una hora de duración ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). A las pocas horas de su ingreso, presenta una nueva crisis con desviación cervical y ocular a la izquierda.

## PREGUNTA 2. ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES FÁRMACOS PODRÍA EMPLEARSE PARA EL TRATAMIENTO DE DICHAS CRISIS?

- Ácido valproico.
- Fenitoína.
- Midazolam.
- Levetiracetam.
- Todas con correctas.

### La respuesta correcta es la e.

Los fármacos de primera elección en el tratamiento de crisis convulsivas, por su capacidad para el control rápido de las mismas, son las benzodiacepinas rectal, intranasal o en bolo intravenoso (las más frecuentes midazolam intranasal 0,2 mg/kg o intravenoso 0,1-0,2 mg/kg o diazepam intravenoso 0,2-0,5 mg/kg).

Si a pesar de eso persisten las crisis, está indicado el inicio de fármacos de segunda línea: ácido valproico, fenitoína o levetiracetam.

Si el paciente está sano y es mayor de 6 meses, se recomienda usar como fármacos de segunda línea ácido valproico (bolo intravenoso inicial de 20 mg/kg y posteriormente perfusión continua 1 mg/kg/h) o levetiracetam (30-60 mg/kg intravenoso y después 30-60 mg/kg/día en 2 dosis), indistintamente. Si el paciente es menor de 6 meses o presenta hepatopatía o metabolopatía, no se recomienda el uso de ácido valproico. En este caso, si está estable hemodinámicamente se puede usar levetiracetam o fenitoína (bolo inicial de 20 mg/kg/día y después 5-7 mg/kg/día en 3 dosis). Si presenta inestabilidad hemodinámica, es preferible no utilizar fenitoína.

Aunque no hay estudios suficientes que demuestren la superioridad en el manejo de las crisis con uno u otro fármaco, el uso del levetiracetam como fármaco de segunda línea es cada vez más frecuente.

En caso de no responder a los fármacos descritos, el siguiente paso es el empleo de benzodiacepinas en perfusión continua, propofol o incluso barbitúricos.

Ante el nuevo episodio de crisis, se administra bolo intravenoso de midazolam con adecuada respuesta, aunque durante las horas sucesivas presenta nuevas crisis parciales complejas, inicialmente de corta duración y adecuada respuesta a los bolos de midazolam. Dada la repetición de las crisis, se decide iniciar tratamiento con levetiracetam intravenoso cada 12 horas.

A pesar de ello, las crisis en los días sucesivos fueron cada vez más frecuentes, con afectación de la musculatura perioral (movimientos de chupeteo, desviación de la comisura bucal hacia lado izquierdo y sialorrea), asociando en algunas pérdida de control de esfínteres rectal y vesical. Presenta, asimismo, alguna crisis parcial motora de miembro superior izquierdo. Inicialmente se encuentra asintomática en los periodos intercrisis, pero con el aumento en la frecuencia presentó disartria y leve desorientación entre las mismas. Precisa añadir fenitoína y después perfusión continua de ácido valproico, que se ajustan en función de los niveles en sangre (dosis máximas: levetiracetam 60 mg/kg/día; fenitoína 10 mg/kg/día; ácido valproico 2 mg/kg/h).

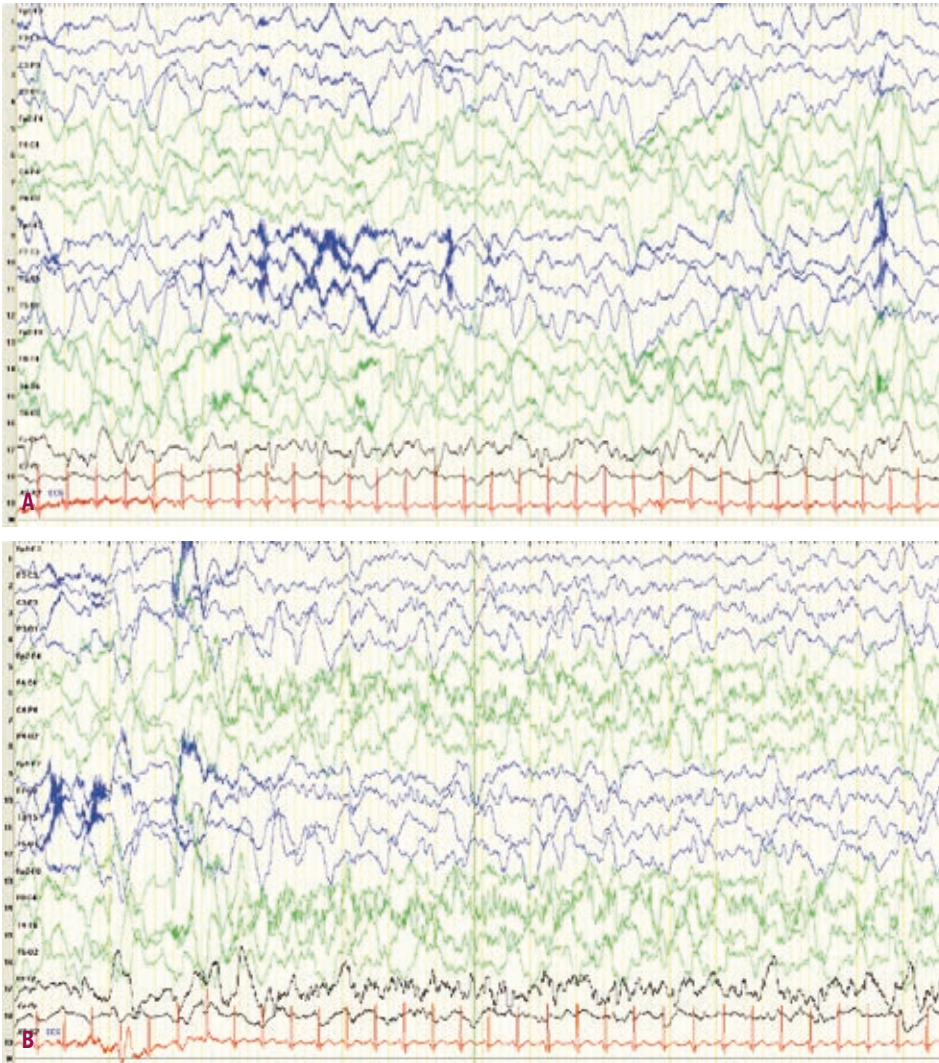
La paciente continuó con múltiples crisis diarias parciales complejas de difícil control, a pesar de añadir perfusión continua de midazolam (hasta 1,8 mcg/kg/min) y posteriormente propofol (hasta 1 mg/kg/h). Presenta un nuevo episodio de estatus epiléptico refractario a los 9 días de ingreso, por lo que se decide intubación e inicio de ventilación mecánica invasiva, así como aumento de los fármacos sedantes para conseguir un mejor control de las crisis. Se aumentó propofol a 4 mg/kg/h y se inició ketamina hasta 3 mg/kg/h.

## PREGUNTA 3. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ESTARÍA INDICADO REALIZAR PARA COMPLETAR EL ESTUDIO?

- RMN cerebral.
- EEG.
- Estudio microbiológico completo en sangre y LCR.
- Anticuerpos antineuronales en suero y LCR.
- Todas son correctas.

### La respuesta correcta es la e.

En caso de estatus epiléptico de mala evolución está indicada la realización de una RMN cerebral. En el momento agudo se ha descrito edema cerebral y pérdida de la diferenciación córtico-subcortical. En la evolución posterior tienen más riesgo de presentar lesiones aquellos



**FIGURA 2.** A (superior): EEGc mostrando trazado globalmente muy lentificado y asimétrico a expensas de mayor lentificación hemisférica derecha. B (inferior): EEGc compatible con crisis epiléptica franca, de inicio focal en el hemisferio derecho (actividad rápida beta sobre la región fronto-centro-temporal derecha que evoluciona a una punta-onda irregular que cada vez se hace más lenta).

con estatus epiléptico afebril, en niños con exploración neurológica patológica persistente y en los que la crisis fue continua en lugar de varias intermitentes.

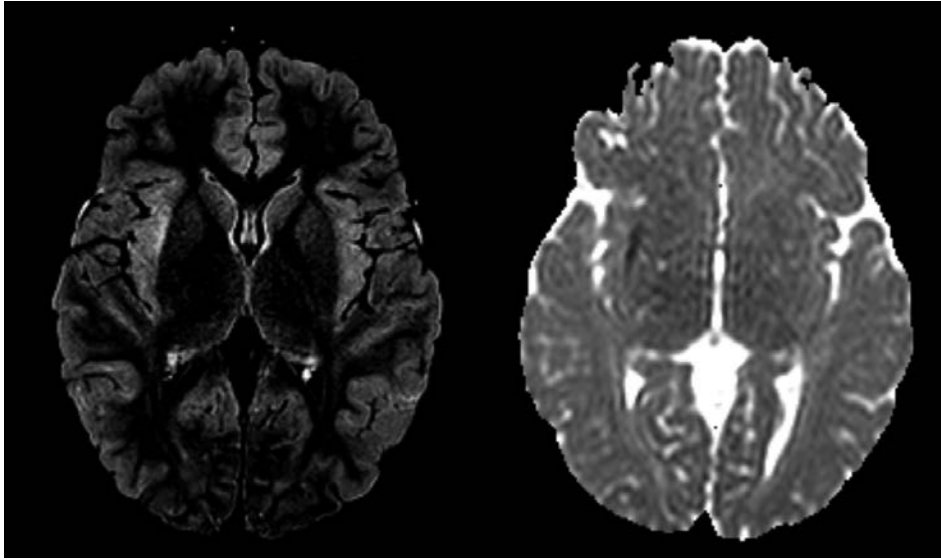
El registro de la actividad eléctrica cerebral mediante electroencefalograma en caso de estatus epiléptico es fundamental. La actividad comicial se caracteriza por descargas paroxísticas en el EEG, puntas y ondas agudas, asimétricas, de aparición y finalización bruscas. Se suelen continuar de ondas lentas y asociar con una actividad de fondo lenta. La presencia de puntas y ondas agudas entre crisis sugiere epilepsia.

Las infecciones del sistema nervioso central son una de las causas de estatus convulsivo. Por este motivo, además de realizar un cultivo bacteriano de LCR, es importante ampliar el estudio microbiológico, tanto en suero como en LCR, para aquellos gérmenes que causan más frecuentemente encefalitis o meningoencefalitis: virus herpes simple (VHS) 1 y 2, virus varicela zóster (VVZ), enterovirus, adenovirus, parvovirus B19,

virus humano herpes 6 (VHH6), polyomavirus, echo, Coxsackie e influenza.

También es importante el estudio de anticuerpos antineuronales en suero y LCR como causa de encefalitis autoinmune que podría presentar clínica de estatus convulsivo.

*Durante el ingreso, se solicitaron varios electroencefalogramas convencionales (EEGc). En los realizados en los primeros días de estancia, se objetiva un trazado globalmente muy lentificado y asimétrico a expensas de mayor lentificación hemisférica derecha, y complejos de onda aguda seguida de onda lenta sobre ambos hemisferios con predominio derecho, siendo compatible con afectación bi-hemisférica de carácter agudo siendo mayor en el hemisferio derecho (Fig. 1a). Asimismo, se registran episodios compatibles con crisis epilépticas francas, de inicio focal en el hemisferio derecho (Fig. 1b), y que se acompañan de correlato clínico.*



**FIGURA 2.** RMN cerebral mostrando lesión focal aguda hiperintensa en la cápsula externa derecha en secuencia FLAIR (izquierda) con restricción en la difusión en la secuencia mapa de ADC (coeficiente de difusión aparente).

Con la mejoría del control de las crisis tras la intubación y la optimización del tratamiento, se continúa objetivando en los EEGc persistencia de un trazado globalmente lentificado aunque con cierta mejoría, con disminución de la actividad epileptiforme.

Durante su ingreso, además se mantiene monitorizada con monitor de función cerebral continua y monitor de índice biespectral (BIS), que permite correlacionar las crisis clínicas con alteraciones eléctricas.

Se completó el estudio con una RMN cerebral en la que se objetiva una lesión focal aguda con restricción en la difusión en la cápsula externa derecha, inespecífica, que se interpreta inicialmente que podría corresponder a un pequeño infarto isquémico siendo menos probable la posibilidad de encefalitis (infecciosa/autoinmune) (Fig. 2).

Respecto a la ampliación del estudio microbiológico, en LCR se repite el cultivo de bacterias y virus, se realiza PCR para VHS, VVZ y enterovirus y se envían muestras extrahospitalarias de LCR para estudio de virus relacionados con encefalitis: VHS 1 y 2, VVZ, enterovirus, adenovirus, parvovirus B19, VHH6, polyomavirus, echo, Coxsackie e influenza. Todos ellos resultaron negativos. Además, se realizó PCR para enterovirus en exudado nasal y rectal y Mantoux que también fueron negativos. El quantiferón no fue valorable por haber recibido el paciente tratamiento con corticoides tras el hallazgo en la RMN. Las serologías no mostraron infecciones agudas.

Para completar el estudio del estatus convulsivo se estudian anticuerpos antineuronales en suero y LCR que resultan negativos (tanto los de superficie neuronal como los antiMOG).

#### **PREGUNTA 4. CON LA INFORMACIÓN CONOCIDA, ¿CUÁL SERÍA EL DIAGNÓSTICO MÁS PROBABLE?**

- Encefalitis autoinmune.
- Síndrome de FIRES (*Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome*).
- Convulsiones febriles atípicas.
- Encefalitis parainfecciosa.
- Tumor cerebral.

#### **La respuesta correcta es la b.**

La encefalitis autoinmune en pediatría puede presentar sintomatología muy variable: fiebre, cuadros psicóticos, agitación, ideas delirantes, alteraciones del nivel de conciencia, alteraciones del movimiento, etc., siendo también causa de crisis convulsiva. En niños y adolescentes, la más frecuente es la que se asocia a anticuerpos de glutamato NMDA (o encefalitis anti-NMDAR). En la infancia, la enfermedad raramente se asocia a tumores; sin embargo, es importante descartarlo con técnicas de imagen. El diagnóstico definitivo se realiza con la detección de anticuerpos antineuronales en suero y LCR. El tratamiento consiste en corticoterapia, inmunoglobulinas e inmunosupresores (rituximab o ciclofosfamida).

Las convulsiones febriles atípicas en forma de estatus epiléptico ocurren en el 5% de los casos de convulsión febril. La edad típica de presentación es entre los 6 meses y los 5-6 años y, como su propio nombre indica, ocurren en el contexto de pico febril.

La causa más frecuente de encefalitis infecciosa son los virus: VHS, enterovirus, VVZ, arbovirus o virus de la rabia en regiones concretas, entre otros. Producen clínica muy inespecífica, como la encefalitis autoinmune y, al

igual que esta, puede producir estatus epiléptico. El diagnóstico se realiza por cultivo viral o PCR en LCR positivos para el microorganismo responsable. El tratamiento varía en función del germen, utilizándose de forma empírica fundamentalmente el aciclovir por ser la encefalitis herpética la más frecuente.

Los tumores cerebrales pueden debutar con crisis epilépticas entre el 20 y el 40% de los casos y en ocasiones, pueden presentar epilepsia durante el curso de la enfermedad. Las crisis pueden ser causadas por el compromiso cortical tumoral, así como en áreas distantes por deaferentación. Las crisis pueden responder a fármacos antiepilépticos o presentarse como epilepsia refractaria a fármacos. Es fundamental realizar una RMN en el estudio de estatus epiléptico para detectar lesiones estructurales. El tratamiento adecuado del tumor podría controlar o hacer desaparecer las crisis convulsivas.

El síndrome de FIRES (*Febrile infection-related epilepsy syndrome*) es un síndrome epiléptico agudo, poco frecuente (1/100.000 niños), pero potencialmente fatal. Su etiología es aún incierta y se presenta en niños previamente sanos, de entre 3 y 15 años, pocos días después de un proceso febril simple (fundamentalmente infecciones respiratorias altas). La fase aguda (de 1-12 semanas de duración) se produce tras ceder la fiebre, y se caracteriza por crisis focales o multifocales muy recurrentes que derivan en estatus epiléptico refractario. El tratamiento antiepiléptico con frecuencia resulta ineficaz. El diagnóstico es de exclusión, ya que las pruebas complementarias no suelen mostrar alteraciones significativas.

*En la paciente, por presentar como único hallazgo patológico una PCR positiva para virus influenza B en aspirado nasal, se sospecha inicialmente encefalitis parainfecciosa por gripe. Se mantiene afebril y recibe tratamiento antigripal con oseltamivir durante 5 días, con persistencia de las crisis.*

*Al no poderse descartar encefalitis viral, se amplía estudio microbiológico y recibe tratamiento empírico con aciclovir hasta conocer el resultado negativo.*

*Por la posibilidad de encefalitis autoinmune ante el hallazgo de la lesión focal aguda en la cápsula externa derecha, descrita en la RMN, se decide iniciar tratamiento con bolos de metilprednisolona y se asocia inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg en 48 horas), sin mejoría de la clínica. Además, los anticuerpos neuronales en suero y LCR resultan negativos.*

*No se objetivan en la RMN cerebral lesiones tumorales. Ante el estatus epiléptico refractario iniciado tras una enfermedad febril simple y el resto de pruebas complementarias no concluyentes, se sospecha como diagnóstico principal el síndrome de FIRES.*

#### **PREGUNTA 5. ¿QUÉ TRATAMIENTO ADYUVANTE ESTARÍA MÁS INDICADO EMPLEAR EN EL MANEJO DEL ESTATUS EPILÉPTICO REFRACTARIO A TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO?**

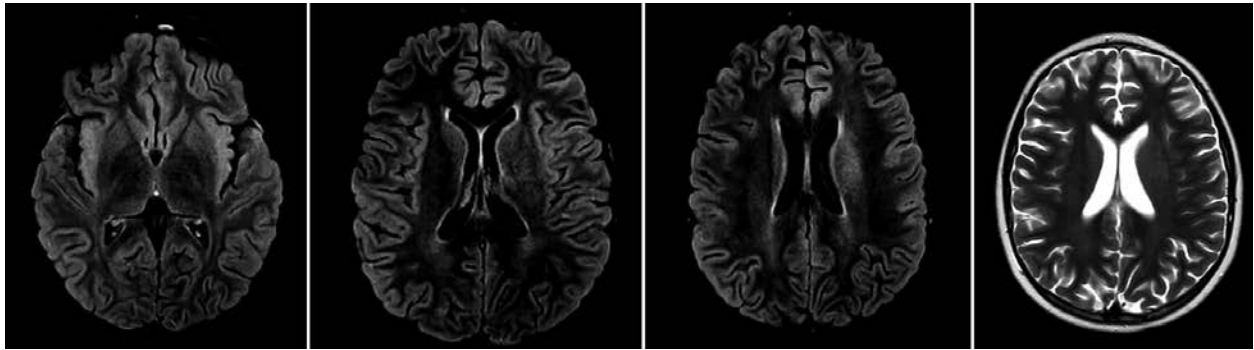
- Iniciar dieta cetogénica.
- Terapia electroconvulsiva.
- Estimulación del nervio vago.
- Cannabinoides.
- Hipotermia terapéutica.

#### **La respuesta correcta es la a.**

La dieta cetogénica es aquella rica en grasa y pobre en carbohidratos, diseñada para simular los cambios bioquímicos asociados con el ayuno y conseguir el efecto que este ejerce en el control de las crisis epilépticas. Aunque no se ha demostrado cuál es el mecanismo por el que mejora el manejo de las crisis, se sospecha que, como resultado de la limitación de la glucosa, de un aumento de la fosforilación oxidativa y de la reducción del flujo glicolítico, se activan los canales de potasio sensibles a ATP y se hiperpolarizan las neuronas, estabilizando la función sináptica y aumentando la resistencia a las convulsiones.

La dieta cetogénica se ha usado con éxito en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico convulsivante, entre ellos en el síndrome de FIRES. Varios estudios han demostrado su eficacia, como el de Appavu y cols., estudio retrospectivo de 10 niños entre 2 y 16 años con estatus epiléptico refractario tratados con dieta cetogénica, en los que en 9 de los 10 pacientes se resolvió el estatus epiléptico en una media de 7 días desde el inicio de la dieta. Nabbout y cols. trataron a 9 niños con síndrome de FIRES con dieta cetogénica, y en 7 pacientes cedieron las crisis en 4-6 días. Entre las consideraciones a tener en cuenta antes de iniciar esta dieta, se incluye el evitar la administración concomitante de propofol, ya que se han descrito casos fatales en relación a su administración conjunta.

En caso de no responder a dieta cetogénica, otros posibles tratamientos que se proponen para el síndrome de FIRES resistente a todo lo descrito anteriormente son



**FIGURA 3.** RMN en secuencia FLAIR mostrando imágenes de hiperintensidad de ambas regiones insulares, hipocampos, región del cíngulo, sustancia blanca de la corona radiada, cápsula interna y lenticular internos, así como leve atrofia cerebral corticosubcortical.

la terapia electroconvulsiva, cannabinoides, estimulación del nervio vago o hipotermia terapéutica, aunque ninguna ha demostrado una eficacia significativa.

La terapia electroconvulsiva se ha usado con éxito para el tratamiento de estatus epiléptico refractario en un paciente con síndrome de FIERES que no respondió a benzodiazepinas, fenitoína, barbitúricos a dosis altas, megabolos de corticoides, plasmaféresis, inmunoglobulinas, propofol, lidocaína, ketamina, dieta cetogénica, lacosamida e hipotermia terapéutica durante un periodo de 8 semanas. Sin embargo, se precisan más estudios para evaluar la eficacia de este tratamiento.

La estimulación eléctrica del nervio vago ha demostrado en adultos su eficacia en la disminución de la frecuencia y severidad de las crisis en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento con fármacos antiepilépticos. En niños, una revisión retrospectiva reciente reporta el efecto beneficioso de esta terapia en el control del estatus epiléptico refractario. Sin embargo, no hay estudios prospectivos en la edad pediátrica.

A lo largo de la historia el *cannabis* se ha empleado como remedio para las crisis convulsivas. Su mecanismo de acción se basa en la disminución de la transmisión sináptica de glutamato y ácido  $\gamma$ -aminobutírico en el cerebro. El descenso de los neurotransmisores excitatorios quizá aumente el umbral de la convulsión. En un estudio reciente en el que se trató con cannabinoides a 7 pacientes con síndrome de FIERES refractario, en 6 de los 7 se observó una reducción en la frecuencia y la duración de las convulsiones. Paradójicamente, hay numerosos casos descritos en los que se asocia el NORSE (otro síndrome epiléptico refractario) con el uso de cannabinoides sintéticos.

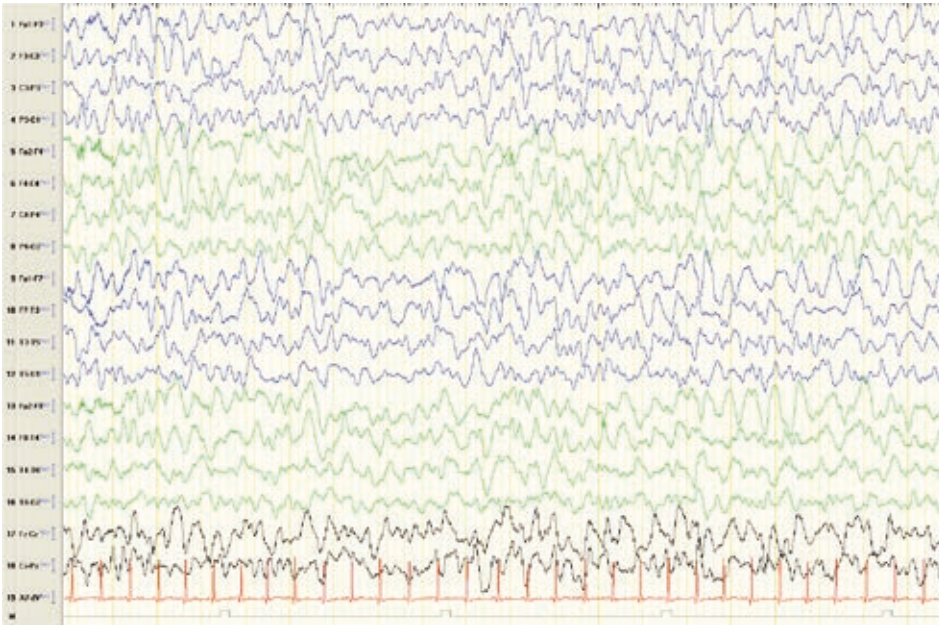
La hipotermia terapéutica reduce los niveles de citoquinas proinflamatorias y protege la integridad de la barrera hematoencefálica. Los datos preliminares

muestran que la hipotermia terapéutica a 33°C puede ser efectiva en el control del estatus epiléptico.

El síndrome de FIERES presenta frecuentemente un pronóstico devastador, pudiendo ser mortal en hasta un tercio de los pacientes. La evolución tras la fase aguda suele ser desfavorable, con persistencia de epilepsia refractaria crónica, encefalopatía difusa y déficit cognitivo en la mayoría de los pacientes (66-100% casos). Este déficit se ha relacionado con la duración de la fase aguda, por lo que un diagnóstico y tratamiento precoz podría mejorar el pronóstico.

*En esta paciente, dada la dificultad para el manejo del cuadro, se inició dieta cetogénica tras 24 horas de retirada de propofol y se añadió lacosamida al tratamiento (fármaco anticonvulsivante que se ha relacionado con un mejor control de este síndrome). Posteriormente, fue presentando mejoría progresiva significativa del número de crisis, permitiendo el descenso progresivo de sedación y la extubación tras 7 días. Fue dada de alta de la UCIP un mes después de su ingreso.*

*Actualmente, un año después del debut de la enfermedad, y a pesar de tratamiento con levetiracetam, ácido valprico, fenitoína, lacosamida y dieta cetogénica, la paciente continúa presentando varias crisis diarias, aunque de afectación leve-moderada, y se han objetivado datos de alteración cognitiva. Ha precisado varios ingresos por aumento de crisis, algunos en relación a peor control de la dieta o cambios en la medicación antiepiléptica. En las RMN cerebrales de control (Fig. 3), muestra imágenes de hiperintensidad de ambas regiones insulares, hipocampos, región del cíngulo, sustancia blanca de la corona radiada, cápsula interna y lenticular internos, alteraciones de señal que, aunque inespecíficas, se han descrito en el síndrome de FIERES. Además, asocia leve atrofia cerebral corticosubcortical.*



**FIGURA 4.** R. EGC que muestra trazado globalmente lentificado con predominio de frecuencias delta-theta, con presencia de actividad esporádica epileptiforme focal en ambos hemisferios (descargas focales tipo punta acompañadas de onda lenta independientes sobre la región central/centro-temporal de ambos hemisferios).

*En los últimos EEGc, continúa presentando un trazado globalmente lentificado, con actividad epileptiforme focal en ambos hemisferios (Fig. 4).*

Como conclusión, el síndrome de FIRES es un cuadro grave que supone un reto diagnóstico y terapéutico tanto en su fase aguda como crónica. Al ser un diagnóstico de exclusión, es fundamental realizar una correcta anamnesis y diagnóstico diferencial. Un diagnóstico precoz podría mejorar el pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hon KL, Leung AKC, Torres AR. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): An Overview of Treatment and Recent Patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018; 12(2): 128-35.
- Fox K, Wells ME, Tennison M, et al. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): A Literature Review and Case Study. *Neurodiagn J.* 2017; 57(3): 224-33.
- Moreno D, Menéndez A, Siscart I, et al. Effectiveness of Electroconvulsive Therapy for Refractory Status Epilepticus in Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. *Neuropediatrics.* 2016; 48(1): 45-48.
- Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, et al. Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. *J Child Neurol.* 2016; 32(1): 35-40.
- Vezzani A, Häusler M, Kluger G, et al. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics.* 2016; 48(1): 5-18.

# Fiebre prolongada de origen desconocido

*Ponente:* María Segura González. *Tutor:* Ramón Hernández Rastrollo.  
*Hospital Materno-Infantil. Badajoz.*

*Paciente de 5 años y 10 meses, derivado desde hospital privado por fiebre prolongada sin foco aparente, de 22 días de evolución. Sin antecedentes familiares ni personales de interés. No refiere viajes ni vacunación recientes; no tiene tratamiento ni enfermedades de base, ni toma fármacos habitualmente. Refiere haber visitado una “granja escuela” dos días antes de iniciar el cuadro.*

*Ingresa por primera vez en el hospital a los 10 días de inicio del cuadro febril sin presentar foco clínico aparente. Con fiebre de predominio vespertino de hasta 39,6°C, que cede con antitérmicos orales. Realiza un primer ciclo de antibioterapia empírica (amoxicilina) durante 7 días, con persistencia de la clínica. Es derivado ante la evolución tórpida del cuadro.*

*A su llegada a nuestro centro, en la exploración física destaca una palidez cutáneo-mucosa generalizada, pero con buena perfusión periférica y buen relleno capilar, sin aspecto séptico. Presenta exantema micropapuloso en tronco que blanquea a la presión. Sin afectación de palmas ni plantas. Poliadenias laterocervicales e inguinales bilaterales en rodaderas. Con resto de exploración física rigurosamente normal.*

*Había presentado pérdida de peso de aproximadamente 1 kg desde el inicio del cuadro.*

## **PREGUNTA 1. EN ESTE MOMENTO, CON LOS DATOS PROPORCIONADOS, ¿CUÁL LE PARECE EL DIAGNÓSTICO MÁS PROBABLE Y EL MANEJO MÁS ADECUADO?**

a. Origen infeccioso. Probablemente sea una ITU. Exploración física, analítica sanguínea y de orina; y nuevo

ciclo de antibioterapia empírica, previa obtención de urocultivo.

- b. Bacteriemia oculta. Exploración física, analítica sanguínea y nuevo ciclo de antibioterapia empírica, previa obtención de hemocultivo.
- c. Origen tumoral. Exploración física, analítica sanguínea con frotis de sangre periférica.
- d. Enfermedad inflamatoria/autoinmune. Exploración física, analítica sanguínea con marcadores de autoinmunidad.
- e. Todas las respuestas son correctas.

### **La respuesta correcta es la e.**

La **fiebre de origen desconocido** (FOD) es aquella que dura más de ocho días sin causa conocida después de una exploración y estudios complementarios iniciales exhaustivos. La mayoría de los niños que consultan por síndrome febril tendrán cuadros benignos y autolimitados. Hasta en un 30% de los casos no llega a conocerse la etiología. Del 70% restante, destacan la causa **infecciosa** en un **38%** de los casos; enfermedades autoinmunes en un 13% y patología tumoral en un 6%. Si bien es cierto, que existe una relación inversamente proporcional entre la edad del niño y la patología infecciosa. Es decir, a menor edad, mayor probabilidad de origen infeccioso; y a mayor edad mayor probabilidad de procesos autoinmuno-inflamatorios y tumorales. Además, a mayor duración de la fiebre, mayor probabilidad de origen inflamatorio o tumoral de la fiebre.

Dada la prevalencia, en primer lugar deberemos descartar etiología infecciosa, y dentro de esta, nos interesa

**TABLA 1. CAUSAS DE FOD.**

|                            | < 1 año   | 1-5 años | > 5 años |
|----------------------------|-----------|----------|----------|
| Infecciones                | 43%       | 28%      | 40%      |
| Enfermedades inflamatorias | Raras     | 13%      | 17%      |
| Neoplasias                 | Muy raras | 3-8%     |          |

descartar la posibilidad de una “enfermedad bacteriana potencialmente grave” (EBPG). Como lo son: la bacteriemia oculta, la meningitis, la infección osteoarticular y la infección del tracto urinario. Siendo esta última la más frecuente.

Para ello lo adecuado sería realizar una nueva exploración física y anamnesis detalladas, analítica sanguínea con hemograma, bioquímica, reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y procalcitonina), extracción de muestras para cultivo y frotis de sangre periférica, para recuento de células inmaduras, cayados; indicativos de procesos infecciosos. La etiología vírica deberá ser bien un diagnóstico microbiológico de confirmación o, como en muchos casos, de exclusión tras descartar etiología bacteriana. En este momento podríamos iniciar de nuevo antibioterapia empírica o bien mantener actitud expectante, dada la estabilidad del paciente, hasta la llegada de resultados. Siempre con una vigilancia estrecha.

La fiebre prolongada también es uno de los síntomas que nos deben hacer sospechar **patología reumatológica**. Sin embargo, suele cursar con algún otro síntoma guía. Por ejemplo, la presencia de fiebre es un criterio diagnóstico de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJ) pero, además, requiere aparición de artritis, concomitante o posterior y suele presentarse un exantema evanescente rosado, asalmonado, coincidiendo con los picos de fiebre. Puede haber adenopatías, visceromegalias y/o serositis. O como el caso de fiebre y diarrea que nos orientaría hacia una enfermedad inflamatoria intestinal.

Las enfermedades **autoinflamatorias** igualmente pueden manifestarse por fiebre prolongada. Son un grupo de enfermedades caracterizadas por episodios espontáneos, recurrentes; a veces persistentes, de inflamación sistémica sin poder establecerse etiología infecciosa, neoplásica o autoinmune. Se producen por una disregulación de la inmunidad innata. Un ejemplo sería el síndrome de fiebre periódica, aftas, faringitis y adenitis (PFAPA), de etiología desconocida. En otros, en cambio, se conoce la mutación causante como en los síndromes hereditarios de fiebre periódica, como la fiebre mediterránea familiar.

Para descartar etiología reumatológica o autoinflamatoria será necesario realizar en un primer nivel estudio de hemograma, bioquímica incluyendo reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y velocidad de sedimentación glomerular), perfil hepático y renal.

Igualmente, la fiebre puede ser el único síntoma inicial en una **patología tumoral**. Se debe sospechar esta posible causa en caso de fiebre de > 14 días sin causa identificada o recurrente, síndrome constitucional o síntomas B, anomalías en la exploración (palidez, púrpura, visceromegalias, adenopatías, etc.). En este caso sería necesario realizar hemograma, VSG, extensión de sangre periférica, bioquímica (LDH, ácido úrico, iones) y serologías de primer nivel.

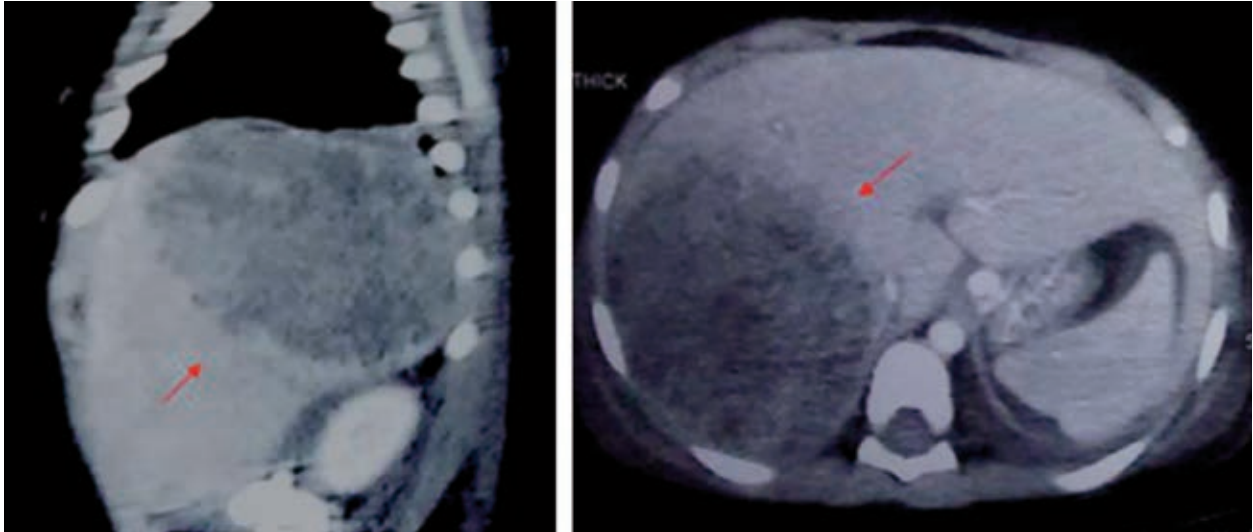
*En analíticas sanguíneas seriadas destaca anemia progresiva (cifra mínima, 10,7 g/dl), con fórmulas leucocitarias y resto de parámetros normales. Reactantes de fase aguda elevados al inicio (máximo valor PCR registrado, 87 mg/L) con descenso progresivo. Bioquímica plasmática: ferritina 1.830 ng/ml y VSG: 82 mm/1<sup>h</sup>.*

*Ante la sospecha de bacteriemia oculta se realizan pruebas de primer nivel: Rx tórax, ecografía abdominal, sistemático y sedimento de orina y urocultivo; Mantoux, con resultados normales. En este momento el paciente inicia un segundo ciclo de antibioterapia empírica con cefotaxima. Durante la evolución, se recibe resultado de hemocultivo extraído en primer ingreso con positividad para “St. Hominis”, tras lo que se modifica antibioterapia a teicoplanina, sin mejoría. Controles de hemocultivo posteriores negativos.*

## **PREGUNTA 2. CON LOS NUEVOS DATOS APORTADOS, ¿CUÁL LE PARECE AHORA EL DIAGNÓSTICO MÁS PROBABLE Y EL MANEJO MÁS ADECUADO?**

- Origen infeccioso. Posibles viriasis, zoonosis, hongos, parásitos... Realizaría serologías.
- Autoinflamatorio. Completaría estudio de marcadores de autoinmunidad.
- Origen tumoral. Pruebas de segundo nivel: pruebas de imagen y aspirado de médula ósea.
- Origen infeccioso con foco oculto: absceso abdominal, endocarditis... realizaría ecografía abdominal y ecocardiografía.
- Todas las respuestas son correctas.

**La respuesta correcta es la e.**



**FIGURA 1.** Absceso hepático.

Estudios de segundo nivel realizados: serologías y coprocultivo negativo. Estudio de LCR incluyendo cultivo y virus, negativos. Es valorado por cardiología, objetivando corazón estructural y funcionalmente normal, descartando como otro posible origen infeccioso oculto una endocarditis.

Diagnóstico diferencial ampliado:

- Infeccioso: prácticamente descartado ante la negatividad persistente de los estudios.
- Enfermedades reumáticas, como más probable AIJ o enfermedad autoinflamatoria: se solicita calprotectina fecal, estudio de autoinmunidad (Ac anticardiolipina, Anti-B-2-glicoproteína, ANAs, AMA, ASMA, LKM) e inmunoglobulinas totales (IgA, IgM, IgG, IgD) normales.
- Tumoral: realizada al 4º día de su ingreso en nuestro centro, estudio de médula ósea que muestra celularidad normal, sin blastos ni alteraciones cualitativas ni cuantitativas en las series estudiadas. TAC craneal y gammagrafía ósea normales. Frotis de sangre periférica con leucocitosis a expensas de neutrófilos maduros y algunos cayados.

Al 5º día de su ingreso en nuestro centro, el paciente presenta deterioro brusco, con mal estado general y predominio de clínica digestiva: dolor abdominal generalizado, sin focalización, deposiciones diarreicas y náuseas. Se nota más cansado y no puede levantarse de la cama. Constantes: relleno capilar 3-4", frecuencia cardíaca: 120 lpm. Tensión arterial: 90/50 mmHg (P23/29). Frecuencia respiratoria: 35 rpm.

En este momento se realiza control analítico sanguíneo que muestra: anemia normocítica (10,5 g/dl Hb; 77,7

VCM). Coombs directo positivo; plaquetopenia 39.000/mm<sup>3</sup>; hipertransaminasemia (GOT/SGPT: 917/625 UI/L), hipertrigliceridemia: 383 mg/dl; LDH: 2.377 UI/L. Y coagulopatía con actividad de protrombina del 60%; INR: 1,41, TTPA: 46,2 segundos. Fibrinógeno 83 mg/dl.

### **PREGUNTA 3. CON LOS NUEVOS DATOS APORTADOS, ¿CUÁL LE PARECE AHORA EL DIAGNÓSTICO MÁS PROBABLE Y EL MANEJO MÁS ADECUADO?**

- Absceso hepático. Ecografía abdominal y TC para confirmar el diagnóstico. Drenaje y antibioterapia empírica. Dieta absoluta e ingreso en UCIP para nutrición parenteral y transfusión de hemoderivados.
- Síndrome de lisis tumoral. Ingreso en UCIP, transfusión de hemoderivados y plasma. Nuevo frotis de sangre periférica y aspiración de MO. Dieta absoluta y nutrición parenteral.
- Fallo hepático agudo de posible origen infeccioso. Ingreso en UCIP, transfusión de hemoderivados y plasma, cambio de nueva antibioterapia empírica. Dieta absoluta y nutrición parenteral.
- Linfohistiocitosis hemofagocítica reactiva. Ingreso en UCIP, transfusión de hemoderivados y plasma. Nuevo frotis de sangre periférica y aspiración de MO. Dieta absoluta y nutrición parenteral.
- Fallo hepático agudo de posible origen autoinmune. Ingreso en UCIP, transfusión de hemoderivados, plasma inmunoglobulinas humanas y corticoterapia. Dieta absoluta y nutrición parenteral.

**La respuesta correcta es la d.**

**TABLA 2. ETIOLOGÍA FALLO HEPÁTICO AGUDO.****Infecciones:**

- Virus: VHB ( $\pm$  delta), VHA, VHC, VHE
- Epstein-Barr, CMV y otros herpes virus, echovirus, adenovirus, *Coxsackie*
- Sepsis bacteriana
- Leptospirosis, sífilis, *Coxiella burnetii*, *Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica*

**Tóxicos:**

- Hepatotoxicidad directa: paracetamol, salicilatos, fósforo, disolventes, *Amanita phalloides*, tetracloruro de carbono
- Idiosincrasia: isoniazida, halotano, AINEs, valproico, carbamacepina, amiodarona, propiltiouracilo, tetraciclina

**Errores innatos del metabolismo:**

- Galactosemia
- Fructosemia
- Tirosinemia tipo I
- Defectos de la síntesis de ácidos biliares
- Errores de la  $\beta$ -oxidación de ác. grasos
- Wolman
- Hemocromatosis neonatal
- Enfermedad de Wilson

**Hepatopatías autoinmunes****Enfermedades infiltrativas:**

- Metastásicas
- Leucemias o linfomas
- Tumores primarios

**Isquemia o radiación**

El **absceso hepático (AH)** es una patología poco frecuente en la niñez. La malnutrición y las parasitosis pueden ser factores predisponentes en los países en vías de desarrollo. Entre las causas más frecuentes de AH piógeno encontramos el *S. aureus*, sobre todo meticilín resistente (en pacientes con antecedentes de infecciones ORL o cutáneas) y bacilos Gram negativos entéricos. Ambos representan hasta un 80%. Los signos y síntomas son muy inespecíficos, como fiebre, dolor abdominal, náuseas, etc. Una alta proporción de niños presentan un síndrome febril prolongado como única manifestación. Manifestaciones que pueden corresponder a otras entidades frecuentes en la infancia, dificultando el diagnóstico. Solo un 40% de los casos muestran alteración de parámetros hepáticos; sí siendo frecuente la presencia de leucocitosis y elevación de PCR. La ecografía y la TC abdominal son los métodos de elección para confirmar el diagnóstico. El tratamiento se basa en el tratamiento antimicrobiano prolongado, con o sin drenaje quirúrgico.

El **fallo hepático agudo (FHA)** es una enfermedad multisistémica, con afectación severa de la función hepática (INR > 1,5 o actividad de protrombina menor al 50%) de aparición aguda asociado a encefalopatía, que ocurre en un niño sin enfermedad hepática crónica reconocida.

Las causas más frecuentes son infecciosas, aunque hasta en un 50% de los casos no se consigue filiar la etiología. Dentro de la sintomatología destacan la encefalopatía, que en pacientes pediátricos puede ser tardía; la alteración de la coagulación y las hipoglucemias. El tratamiento del FHA incluye medidas de soporte generales, medidas específicas según etiología y el trasplante hepático urgente. Dada su elevada morbimortalidad, los pacientes deben ser ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos y trasladados a un centro con un programa de trasplante hepático.

El **síndrome de lisis tumoral** es un conjunto de alteraciones metabólicas que se producen por la destrucción masiva de células neoplásicas y liberación de su contenido a la circulación. Suele presentarse después de iniciar tratamiento citotóxico, pero también puede presentarse de forma espontánea. Las alteraciones principales son: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosforemia, insuficiencia renal aguda; junto con manifestaciones clínicas como dolor abdominal, parestesias, temblores y, en casos más graves, tetania, convulsiones y arritmias ventriculares. El tratamiento principal es la hiperhidratación y alcalinización de la orina, junto con depuradores de ácido úrico como alopurinol o rasburicasa. En casos avanzados, puede ser necesaria la diálisis.

La **linfocitosis hemofagocítica** o síndrome hemofagocítico (SHF), es una entidad que se caracteriza por activación inmune patológica que puede presentarse de forma primaria (asociada a mutaciones genéticas) o relacionado a infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes. Se caracteriza por una inflamación desproporcionada que produce fiebre, citopenias, esplenomegalia, hemofagocitosis, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia (Fig. 2). La mortalidad es alta, asociando fallo multiorgánico. Por lo que se debe mantener un alto índice de sospecha e iniciar de forma temprana el tratamiento con inmunoterapia y trasplante de médula ósea en casos primarios o refractarios. El diagnóstico del SHF se establece por la detección de mutaciones genéticas PRF1, UNC13D, Munc18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A o BIRC4 (presentes en los casos de SHF), o bien por la presencia de cinco de los ocho criterios diagnósticos aceptados actualmente, propuestos por la *Histiocyte Society* (Tabla 3).

*Con los diagnósticos de fiebre de origen desconocido, coagulopatía y bicitopenia, junto a múltiples alteraciones*

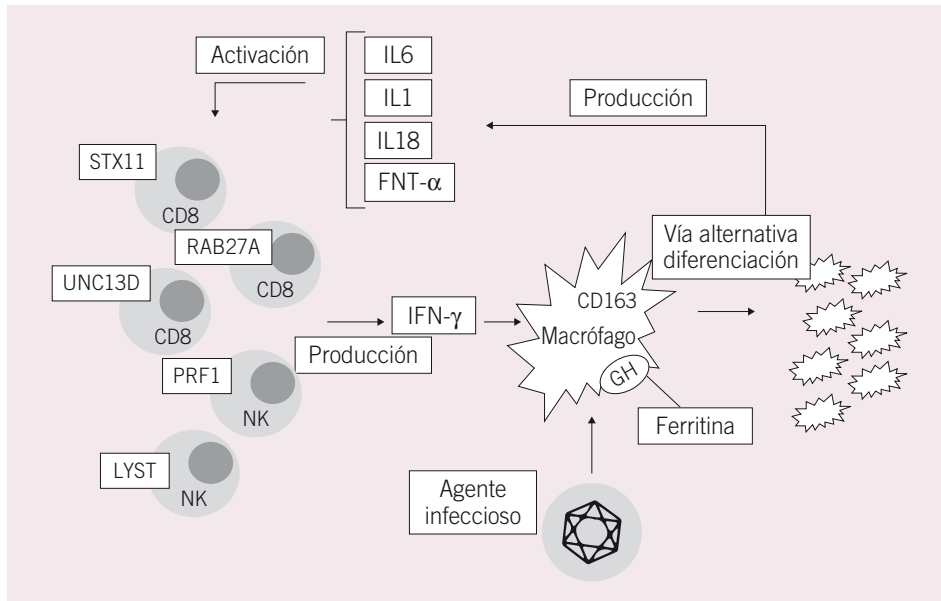


FIGURA 2. Fisiopatología SHF.

TABLA 3. DIAGNÓSTICO DE SHF.

El diagnóstico se establece si uno o dos de los criterios se cumplen:

- Diagnóstico molecular consistente con SH
- Criterios diagnósticos para SH (5 criterios)
  - Fiebre
  - Esplenomegalia
  - Citopenias (afecten 2 o 3 líneas en sangre periférica):
    - Hemoglobina < 9 mg/dl (en niños < 4 semanas: hemoglobina < 100 g/L)
    - Plaquetas < 100.000/L
    - Neutrófilos < 1.000 L
  - Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia:
    - Triglicéridos en ayuno > 265 mg/dl
    - Fibrinógeno < 1,5 g/L
  - Hemofagocitosis en médula ósea, ganglios o bazo
  - No evidencia de malignidad
  - Niveles bajos o ausencia de actividad de células NK
  - Ferritina > 500 µg/L
  - CD 25 soluble > 2.400 U/ml

**Comentarios:**

- Si la hemofagocitosis no se encuentra al momento de presentación, se debe buscar posteriormente. Si la médula ósea no es concluyente, se debe buscar en otros órganos. Múltiples aspirados de médula ósea pueden ser de ayuda para confirmar el diagnóstico
- Los siguientes hallazgos pueden ser evidencia de soporte para el diagnóstico: a) pleocitosis en LCR (células mononucleares) y/o proteinorraquia; y b) biopsia de hígado con hepatitis crónica persistente
- Otros hallazgos clínicos o de laboratorio consistentes con el diagnóstico son: síntomas cerebromeningeos, linfadenopatía, ictericia, edema, rash, alteración en las enzimas hepáticas, hipoproteinemia, hiponatremia, VLDL alta, HDL baja

en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCI) para tratamiento urgente.

A su llegada a UCI presenta hipotensión (TA 75/43 mmHg P8/P34), taquicardia (FC: 100 lpm), con buena oxigenación (SatO<sub>2</sub>: 98% respirando aire ambiente) pero taquipnea. Diuresis escasa. A nivel neurológico presenta Glasgow 13-14, somnoliento, sin focalidad neurológica.

**PREGUNTA 4. ¿QUÉ ESTARÍA INDICADO EN ESTE MOMENTO?**

- a. Iniciar perfusión de dopamina (10-20 mcg/kg/h) + noradrenalina (0,5-1 mg/kg/min).
- b. Aporte de oxigenoterapia en gafas nasales.
- c. Canalización de vía venosa central, carga de volumen.
- d. Inicio de protocolo HLH 2004 para tratamiento del síndrome de activación macrófago.
- e. Todas ellas.

**La respuesta correcta es la e.**

Tan importante será diagnosticar y tratar de manera precoz a los pacientes, como realizar **reevaluaciones sistemáticas** del estado general de los mismos para poder detectar variaciones importantes a tiempo. En el paciente pediátrico crítico, uno de los principales objetivos será **prevenir** y tratar las posibles situaciones de **shock y daño tisular**. Para ello, deberemos reducir el gasto, aumentar el aporte y facilitar el transporte de oxígeno a los tejidos. Las **drogas vasoactivas** serán esenciales para lograrlo.

La optimización de la frecuencia cardiaca en el paciente pediátrico crítico se obtiene del correcto manejo de los

iónicas y metabólicas (hipertrigliceridemia, hiponatremia, hypoalbuminemia, hiperpotasemia); se instaura la sospecha de síndrome hemofagocítico y el paciente ingresa

**TABLA 4. DROGAS VASOACTIVAS.**

| Fármaco       | Dosis  | Acción   | Indicación   |
|---------------|--|--|--|
| Dopamina      | 5-20 mg/kg/min   | < 5 inotrópico y vasodilatador<br>5-10 inotrópico<br>> 10 inotrópico y vasodilatador | Séptico<br>Cardiogénico<br><b>Hipovolémico</b>     |
| Dobutamina    | 5-20 mg/kg/min   | Inotrópico y vasodilatador.<br>Cronotrópico leve                                     | Séptico<br>Cardiogénico                            |
| Adrenalina    | Inicio: 0,1 mg/kg/dosis<br>Mantenimiento: 0,01-0,2 mg/kg/min | Inotrópico y vasoconstrictor   | Séptico<br>Cardiogénico<br><b>Anafiláctico</b>     |
| Noradrenalina | 0,05-2 mg/kg/min   | Vasoconstrictor potente  | Séptico<br>Cardiogénico<br>Hipotensión refractaria |

otros tres determinantes del gasto cardiaco (precarga, contractilidad y postcarga); y junto con la disminución del consumo de oxígeno (control temperatura, dolor, ansiedad, etc.) y el aumento del aporte, mejoran la oxigenación de los tejidos. Se utilizará el fármaco que más se adapte a las circunstancias según su perfil de acción (Tabla 4).

El **tratamiento específico precoz** del síndrome hemofagocítico resulta vital. Los pacientes no tratados siguen un curso rápido de deterioro neurológico, sepsis y hemorragias, con riesgo de muerte en pocas semanas. Su evolución es similar al de una leucemia linfoblástica, asociando deterioro renal, hepático y alteraciones de la coagulación.

#### PREGUNTA 5. ¿CUÁL SERÍA EL TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA NUESTRO PACIENTE?

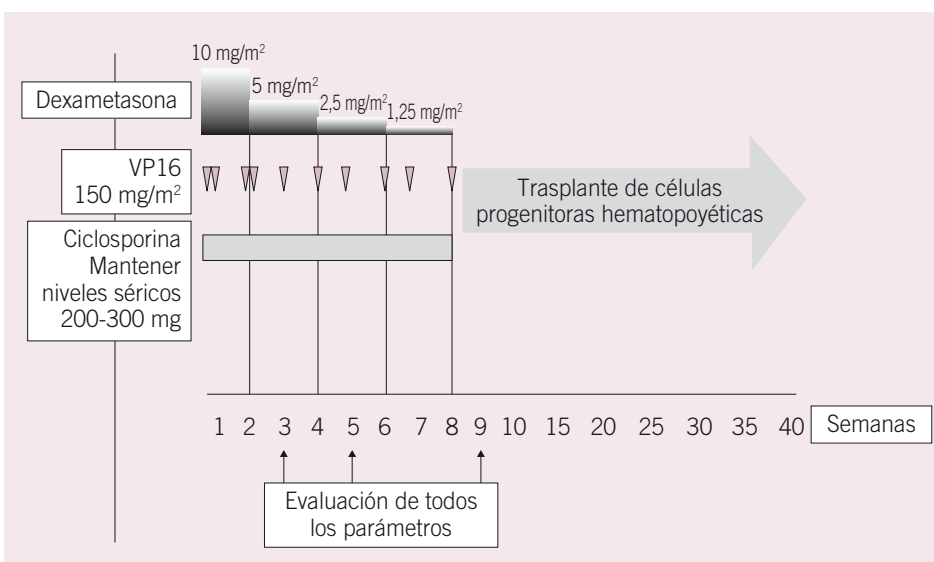
- Dexametasona intravenosa.
- Dexametasona IV, terapia antibiótica de amplio espectro, antifúngica y antiviral; y protección gástrica.

- Dexametasona, ciclosporina y etopósido intravenosos.
- Ciclosporina intravenosa.
- Vitamina K, fibrinógeno y hemoderivados (hematíes, plasma fresco y plaquetas) según necesidades.

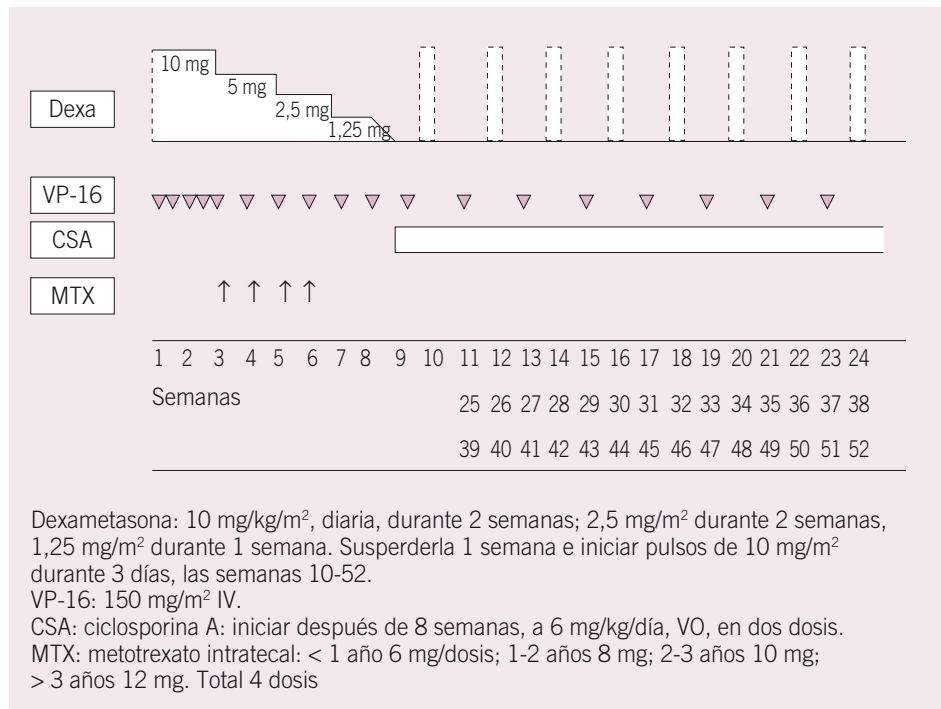
#### La respuesta correcta es la c.

El tratamiento comprende terapia de soporte (transfusiones de hemoderivados, antibioterapia, infusión de inmunoglobulinas, monitorización y aislamiento, etc.) y medidas específicas. El hito terapéutico más importante fue la quimioterapia "triple" de Fischer y cols. (protocolo HLH); que consiste en administrar etopósido (VP-16) asociado a altas dosis de corticoides, y si presenta LCR alterado o clínica neurológica añadir metotrexato (MTX) intratecal.

Sin tratamiento, el pronóstico de SHF es muy malo, especialmente en formas genéticas. La introducción en los años 90 de la triple terapia de la *Histiocyte Society* en su protocolo HLH-94, representó un importante avance



**FIGURA 3.** Tratamiento SHF. Protocolo HLH 2004 .



**FIGURA 4.** Tratamiento SHF. Protocolo HLH 94.

terapéutico. Este protocolo está basado en la combinación de dexametasona, etopósido, ciclosporina-A y TPH en pacientes con formas familiares, recidivantes o severas y persistentes. Este estudio consiguió mejorar la supervivencia global, con tasas a 5 años del 54%, aunque el 29% fallecían antes del TPH.

El siguiente estudio HLH-2004 fijó los criterios diagnósticos y demostró el beneficio del uso de esteroides y etopósido en combinación. Desde 2012 no se han propuesto nuevos estudios colaborativos y en el momento actual se aconseja utilizar el protocolo HLH-94 con los criterios diagnósticos del HLH-2004.

Es importante iniciar el tratamiento de forma temprana, incluso si las infecciones o citopenias no han sido resueltas. En los pacientes que responden de forma adecuada, con la resolución de los síntomas y normalización de los parámetros de laboratorio, se debe suspender el protocolo.

Se considera remisión completa cuando, al menos, persiste 1 mes sin manifestaciones clínicas, analíticas e histológicas de enfermedad. Si existe resistencia o recidiva a la quimioterapia (QT), se debe realizar un trasplante de médula ósea alogénico en fase de remisión, continuando con la QT hasta la realización del mismo.

*A las 48 horas, presenta empeoramiento respiratorio, apreciando en control radiográfico infiltrado pulmonar bilateral con predominio derecho (Fig. 5). Acidosis respiratoria en gasometría.*



**FIGURA 5.** Radiografía de tórax. Síndrome de distrés respiratorio agudo.

**PREGUNTA 6. ¿QUÉ DEBEMOS SOSPECHAR ANTE ESTA CLÍNICA Y CÓMO PROCEDERÍAMOS?**

- El paciente presenta un edema agudo pulmón por insuficiencia cardíaca. Añadiría inotrópicos y diuréticos al tratamiento.
- El paciente presenta un SDRA secundario al tratamiento administrado. Suspendería tratamiento e iniciaría OAF.
- El paciente presenta clínica compatible con SDRA secundario a la enfermedad de base. Es necesario

**TABLA 5. INDICACIONES DE INTUBACIÓN.**

Las principales **indicaciones de intubación endotraqueal** son:

1. Insuficiencia respiratoria y necesidad de asegurar una ventilación y oxigenación adecuada
2. Apnea
3. Obstrucción de la vía aérea superior (p. ej.: traumatismos de mandíbula o laringe, inhalación de humos, epiglotitis aguda, laringitis, abscesos retrofaríngeos, anomalías congénitas)
4. Ausencia de reflejos protectores de la vía aérea (p. ej.: pacientes en coma), para proteger las vías aéreas de la aspiración
5. Acumulación de secreciones pulmonares por aumento en su producción (neumonías) o disminución del aclaramiento (enfermedades neuromusculares)
6. Ventilación electiva (p. ej.: en los pacientes con hipertensión intracraneal)

- intubar al paciente, hasta control del síndrome hemofagocítico.
- d. El paciente sufre una hemorragia pulmonar. Es necesario intubar al paciente, hasta control del síndrome hemofagocítico.
- e. El paciente se ha sobreinfectado durante su ingreso. Solicitaría virus respiratorios e iniciaría OAF.

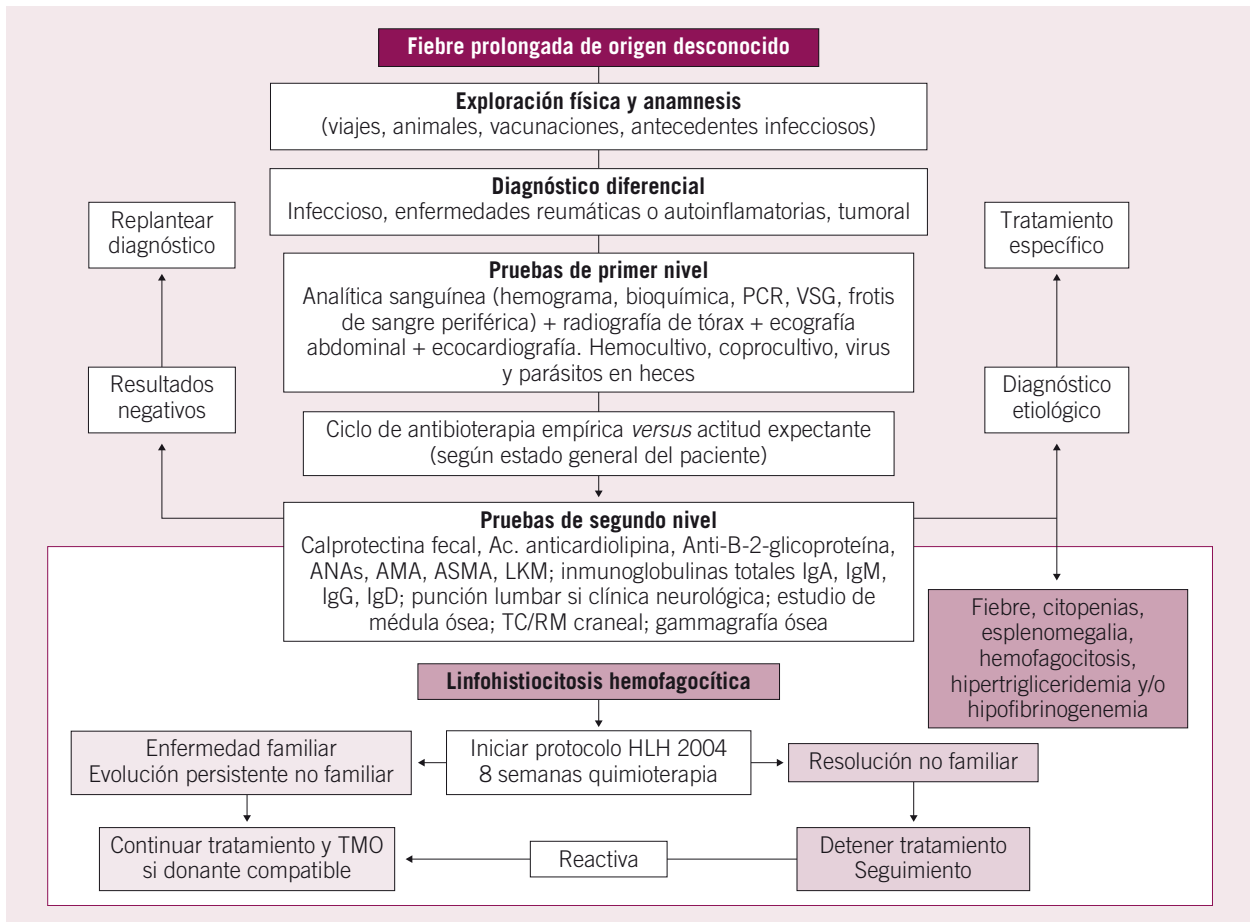
*La respuesta correcta es la c.*

Se realiza intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica bajo sedoanalgesia (midazolam y fentanilo). Precisa concentraciones de oxígeno elevadas al inicio, con mejoría progresiva hasta su retirada y extubación a los 4 días.

Como parte del **fallo multiorgánico** causado por el SHF, está descrito el fallo pulmonar agudo.

**PREGUNTA 7. ¿SON NECESARIAS MÁS PRUEBAS PARA CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO?**

- a. No, el diagnóstico de síndrome hemofagocítico es exclusivamente clínico.
- b. Sí, es necesario un nuevo estudio de MO para confirmar el diagnóstico.
- c. Sí, es necesario un nuevo estudio de MO y estudio genético para confirmar el diagnóstico.
- d. Sí, es necesario un nuevo estudio de MO y microbiológico para confirmar el diagnóstico.
- e. Todas son falsas.



**FIGURA 6.** Algoritmo diagnóstico.

**La respuesta correcta es la e.**

El **diagnóstico del SHF** será bien molecular, basado en encontrar mutaciones específicas en los genes *PRF1* o *MUNC13-4*; o bien clínico-analítico basado en el cumplimiento de, al menos, cinco de los ocho criterios descritos previamente. No siendo imprescindible la demostración de alteración en médula ósea, pues hasta un 15% de los casos, no presentan alteraciones.

Si bien, la médula ósea es el lugar anatómico de elección para la investigación de hemofagocitosis, el aspirado de MO es positivo en el 84% de los casos descritos. La biopsia de MO es menos rentable (64%). También puede observarse en órganos reticuloendoteliales (hígado, bazo, ganglios). En casos de alta sospecha y negatividad en médula ósea, se aconseja repetir el estudio.

*Durante su estancia en UCIP, se realiza nuevo estudio de médula ósea que revela hipocelularidad con múltiples imágenes de hemofagocitosis, que confirman el diagnóstico.*

*Tras 5 días de tratamiento intensivo el paciente presenta mejoría y estabilidad clínicas siendo dado de alta a planta de hospitalización y posteriormente continúa tratamiento, según protocolo mencionado, de manera ambulatoria en hospital de día.*

*Completado posteriormente estudio de síndrome hemofagocítico familiar que resulta negativo.*

**BIBLIOGRAFÍA**

- Núñez Cuadros E. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. Curso Reumatología pediátrica. Plataforma Continuum AEP. Fiebre prolongada. Fiebre recurrente Orientación diagnóstica. p. 1-24.
- Cubells CL, Cotanda CP, Sant H, Déu J De, Llobregat E De. Fiebre sin foco. p. 4-6.
- Curso Reumatología pediátrica. Plataforma Continuum AEP. Unidad 1. Introducción a la Reumatología Pediátrica. Síntomas de alarma. Formas de presentación de las enfermedades reumáticas en niños Sociedad Española de Reumatología Pediátrica.
- Camacho Lovillo M. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Curso Reumatología pediátrica. Plataforma Continuum AEP. Unidad 3. Pruebas complementarias en Reumatología Pediátrica.
- Aragónés JH. Oncología para el pediatra de Atención Primaria (I): signos y síntomas sugerentes de patología neoplásica. 2014; 7(1): 4-15.
- Ruiz Contreras J, López González G, Martínez Antón A. Fiebre de origen desconocido y fiebre prolongada (v.1/2007). Guía\_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 09/06/2007; consultado el 27/02/2019]. Disponible en <http://infodoctor.org/gipi/>
- Jiménez SR, Martín FG, Valverde AM. Síndromes hemofagocíticos; 1998. p. 230-6.
- Adriana K, Bautista E, Fossas PG. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales; 2013. p. 5-7.
- Remesal Camba A, Merino Muñoz R. Sección de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid Remesal. Síndrome de activación del macrófago. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2014; 1: 49-56.
- Kleinert M, Osatnik J, Garate G, et al. Servicio de Terapia Intensiva, Servicio de Hematología, Hospital Alemán, Buenos Aires. Gaviria A, Restrepo R. Casos clínicos. 2007; 20: 73-8.
- Carballo C, Cazes C, Matsuda M, et al. Absceso hepático piógeno en pediatría: experiencia en un centro pediátrico de referencia. 2017; 34(2): 128-32.
- Amat JN. Urgencias oncológicas. En: Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP. p. 8-13.
- Ma J, Gómez J, Miquel BP, Aliaga ED. Fallo hepático agudo. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP.
- Couceiro Gianzo JA. Valoración del niño y reconocimiento del niño gravemente enfermo. Pediatr Integral. 2011; XV(-Supl.1): 7-16.
- Ignacio J, Bonet M, Millet PR. Protocolo fármacos vasoactivos: dosis, indicaciones y efectos adversos; 2013;
- Astigarraga I, González-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. An Pediatr. 2018; 89(2): 124. e1-8.
- Millet PR, Muñoz JI. Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. Intubación, sedación y adaptación a la ventilación mecánica. 2003; 59(Vi): 462-72.

# Broncoespasmo grave con parada cardiorrespiratoria y muerte cerebral

*Ponente:* Laura Carreras Ugarte. *Tutor:* Juan Mayordomo Colunga.  
*Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.*

*Varón de 8 años que es atendido por el Servicio de Atención Médica Urgente (SAMU) por pérdida de conciencia. Refiere la familia que había comenzado con dolor abdominal mientras volvía de una fiesta de cumpleaños. El niño es asmático (sin tratamiento de fondo) y alérgico a marisco y ácaros. Supuestamente no ha estado expuesto a ningún alérgeno. Al llegar a su domicilio presenta una deposición líquida, un vómito abundante e inicia bruscamente disnea, seguida de cianosis labial y pérdida de conocimiento, por lo que sus padres llaman al 112.*

## **PREGUNTA 1. ¿CUÁL DEBERÍA SER LA PRIMERA ACTUACIÓN DEL EQUIPO DE EMERGENCIAS A SU LLEGADA?**

- Ventilar con bolsa y mascarilla.
- Palpar los pulsos.
- Monitorización para ver si tiene un ritmo desfibrilable.
- Abrir vía aérea y buscar signos de respiración.
- Iniciar masaje cardíaco.

### **La respuesta correcta es la d.**

Ante un niño inconsciente y que no responde ante estímulos (como hablarle en voz alta o darle pellizcos o palmadas), lo primero siempre debe ser asegurar la vía aérea, ya que un niño inconsciente puede presentar obstrucción de la misma. Generalmente se utiliza la maniobra frente-mentón (en caso de riesgo de lesión cervical se emplearía la tracción mandibular o la triple maniobra modificada). El reanimador, mientras mantiene

abierta la vía aérea, debe aproximar el oído y la mejilla a la boca del niño para:

- Ver si hay movimientos torácicos y/o abdominales.
- Oír si hay ruidos respiratorios.
- Sentir el aire exhalado en la mejilla.

Si con esta maniobra se comprueba que el niño no respira, se debe iniciar inmediatamente ventilación con bolsa y mascarilla (respuesta a). Una vez que se han dado las primeras 5 insuflaciones de rescate, se comprueba la ausencia de pulsos (respuesta b) para confirmar que nos encontramos ante una parada cardiorrespiratoria; si es así, se iniciará masaje cardíaco (respuesta e), siguiendo la secuencia de 15 respiraciones por cada 2 compresiones (15:2).

En cuanto se han iniciado las maniobras de RCP básica, realizaremos lo antes posible lo siguiente:

1. Monitorizar al paciente con el objetivo de detectar arritmias y tratarlas (respuesta c).
2. Canalizar un acceso vascular necesario para la administración de fluidos y fármacos.
3. Preparar el material para un control instrumental de la vía aérea (cánula orofaríngea, aspiración, intubación...).

*A la llegada del SAMU el niño está inconsciente, cianótico, con restos de vómito profuso en boca y nariz, y no reacciona a estímulos de ningún tipo. Se comprueba la ausencia de signos de respiración espontánea y de pulso, por lo que se inician maniobras de RCP con intubación orotraqueal y compresiones torácicas. Al monitorizar se detecta actividad eléctrica sin pulso (AESP). Tras 8 minutos de RCP y habiendo precisado 2 dosis de adrenalina*

intravenosa, el paciente recupera la circulación espontánea (tras 8 minutos de RCP).

Este paciente no era candidato a desfibrilar, ya que recordemos que los dos únicos ritmos desfibrilables son:

- Taquicardia ventricular sin pulso.
- Fibrilación ventricular.

Tras estabilización respiratoria y hemodinámica, se inicia traslado del paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del hospital de referencia. Durante el trayecto, se detecta anisocoria e hipertensión arterial (con cifras de hasta 150/100 mmHg), por lo que se inicia terapia hiperosmolar con un bolo de suero salino hipertónico al 7%, con normalización de la tensión arterial.

Se detecta, además, dificultad para la ventilación mecánica, ya que el respirador corta las inspiraciones en el límite de presión pico de 50 cmH<sub>2</sub>O, sin poder aportar el volumen corriente (Vt) pautado. Secundariamente a la hipoventilación, presenta saturación transcutánea de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) de en torno a 85% a pesar de fracción inspirada de O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) del 100%. A la auscultación destaca escasa entrada de aire con sibilancias generalizadas.

El objetivo de la alarma de presión inspiratoria elevada es evitar el barotrauma, por lo que se suele programar unos 10 cmH<sub>2</sub>O por encima del valor que esté alcanzan-

do el paciente. En este paciente se estaban alcanzando presiones inspiratorias aún mayores (la alarma estaba fijada en 50 cmH<sub>2</sub>O y suponía la administración de un Vt menor al programado).

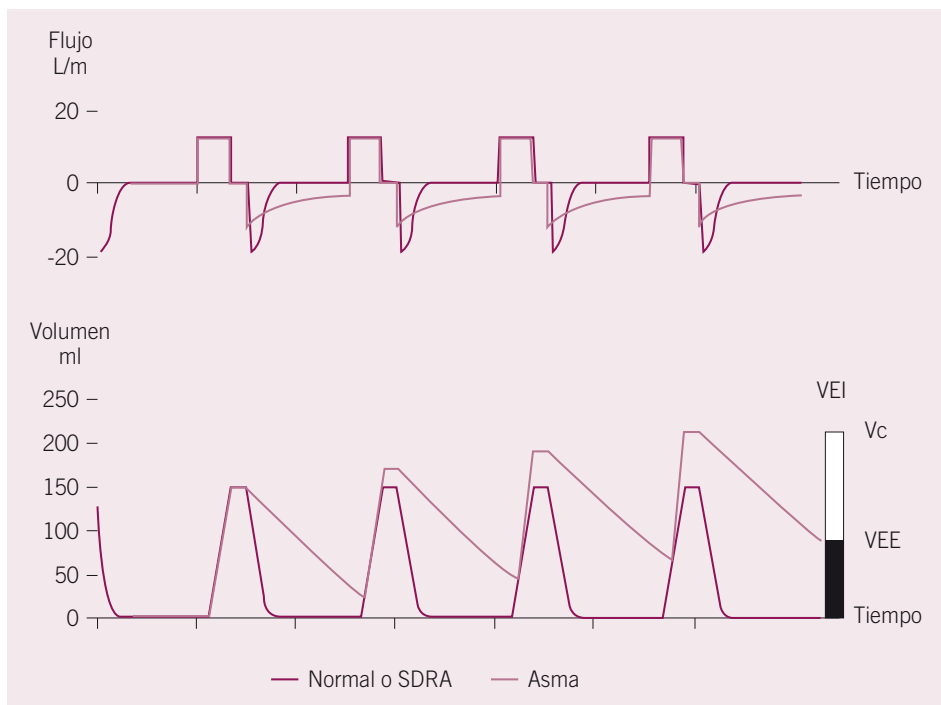
*En UCIP persisten presiones pico de 40 cmH<sub>2</sub>O y meseta de 25 cmH<sub>2</sub>O, a pesar de adecuada aspiración de secreciones. Se constata atrapamiento aéreo en las curvas del respirador, con una presión parcial arterial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) de 90 mmHg.*

**PREGUNTA 2. ANTE LA SOSPECHA DE PATRÓN OBSTRUCTIVO GRAVE, ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES MEDIDAS NO ES PRIORITARIA EN EL MANEJO VENTILATORIO?**

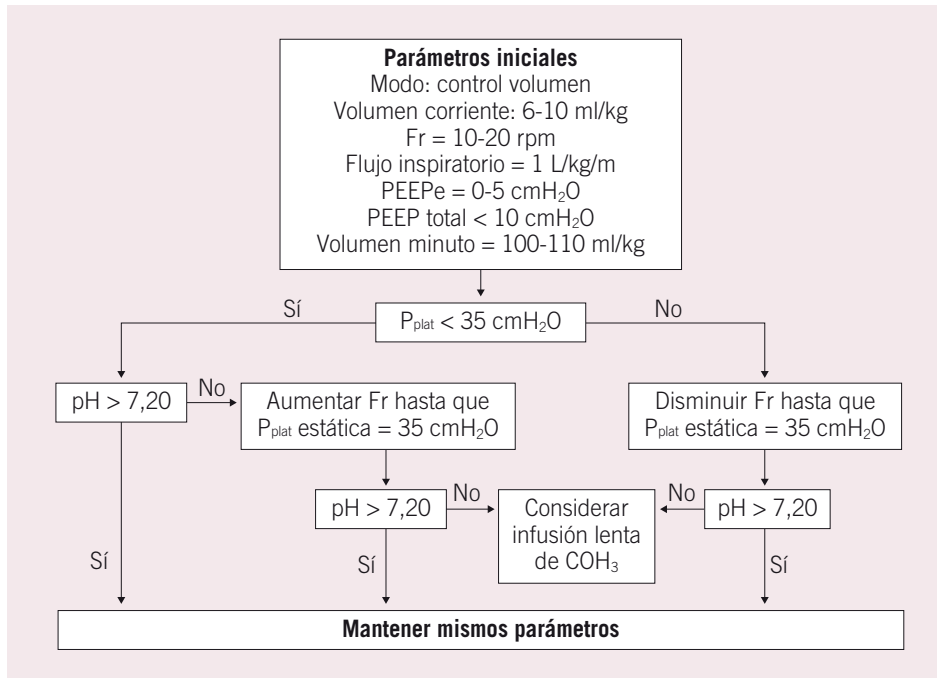
- Un afrecuencia respiratoria (FR) baja para su edad.
- Un Vt de 6 ml/kg.
- Una PEEP pautada de 10 cmH<sub>2</sub>O.
- Intentar mantener una I:E cercana a 1:3 o 1:4.
- Podemos permitir hipercapnia si el pH no es menor de 7,20.

**La respuesta correcta es la c.**

Cuando la obstrucción al flujo aéreo es grave, aparece siempre hiperinsuflación dinámica (HID) o atrapamiento aéreo, que puede verse en las curvas del respirador (Fig. 1).



**FIGURA 1.** Gráficas de flujo tiempo y volumen tiempo. *Manual de ventilación mecánica pediátrica y neonatal, 4ª ed.*



**FIGURA 2.** Algoritmo ventilación paciente obstructivo. *Manual de ventilación mecánica pediátrica y neonatal, 4ª ed.*

Si se aplica una ventilación con volumen minuto elevado, se acentuará la HID con un gran riesgo de aparición de complicaciones. El grado de HID está condicionado fundamentalmente por tres factores: la magnitud de la obstrucción al flujo espiratorio (es decir, la gravedad de la enfermedad), el Vt y el tiempo espiratorio (y, por tanto, la relación I:E). Por ello, la ventilación mecánica en casos de patrón obstructivo grave debe ir dirigida a reducir la HID, y para ello suele ser de elección la modalidad de volumen control, en la que el respirador funciona como un generador de alta presión y es capaz de introducir el Vt pautado en un tiempo corto, permitiendo dedicar más tiempo a la fase espiratoria. Las principales estrategias para reducir la HID son:

- Vt bajos (en torno a 6 ml/kg) y FR baja para mantener un volumen minuto (VM) de unos 100 ml/kg/min.
- Tiempos espiratorios prolongados, que se consiguen disminuyendo la FR y aumentando el flujo inspiratorio.
- Utilizando estos parámetros suele obtenerse una relación I:E de 1:3 a 1:5, lo que supone mayor tiempo espiratorio.

Estas medidas condicionan inevitablemente hipercapnia, que se denomina “permissiva”, ya que es bien tolerada y puede mantenerse en niveles elevados siempre y cuando tengamos un Ph por encima de 7,20.

La PEEP pautada recomendada no suele ser mayor de 5 cmH<sub>2</sub>O, ya que el paciente presenta ya una PEEP intrínseca (por la HID) y esta, sumada a la PEEP pautada, no debería pasar de los 10 cmH<sub>2</sub>O.

Otros datos a tener en cuenta son que la presión meseta o *plateau* debe intentar mantenerse por debajo de los 35 cmH<sub>2</sub>O. Además, deberemos pautar la FiO<sub>2</sub> necesaria para mantener una adecuada oxigenación (Fig. 2).

*Se ajustan los siguientes parámetros: tiempo inspiratorio (Ti) 0,7 segundos, volumen corriente (Vt) 4,5 ml/kg, presión al final de la espiración (PEEP) 5 cmH<sub>2</sub>O, frecuencia respiratoria (FR) 15 rpm, relación inspiración-espiración (I:E) 1:3. Con todo ello disminuye parcialmente el atrapamiento aéreo. Se insta además tratamiento broncodilatador nebulizado con malla vibratoria de forma continua (con salbutamol y bromuro de ipratropio), corticoterapia, sulfato de magnesio y ketamina en perfusión continua, presentando mejoría progresiva en las siguientes horas. Superada la fase más grave de broncoespasmo, persiste cuadro hipoxémico en relación con probable broncoaspiración.*

*Hemodinámicamente se mantiene estable, con cifras de tensión arterial (TA) y frecuencia cardíaca (FC) al ingreso en rango de la normalidad para su edad. En la analítica inicial destaca elevación de troponina T (185 ng/L) y láctico máximo de 4,4 mmol/L.*

*Presenta febrícula puntual las primeras horas, con reactantes de fase aguda en rango de la normalidad al ingreso (PCR –proteína C reactiva– de 0,1 mg/dl y procalcitonina 0,04 ng/ml), pese a lo cual se cubre empíricamente con amoxicilina-clavulánico dado el antecedente de intubación con bajo nivel de consciencia.*

El protocolo llamado “Neumonía zero” pretende minimizar el número de neumonías asociadas a ventilación mecánica. Entre las distintas medidas –que pueden verse en la tabla 1– está la de administrar antibióticos sistémicos únicamente a los pacientes que han sido intubados con bajo nivel de consciencia (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte). Se recomienda la administración de cefuroxima o amoxicilina clavulánico en las primeras 48 horas después de la intubación.

*Desde el punto de vista metabólico, al ingreso destaca acidosis mixta (pH 7,00, PaCO<sub>2</sub> 90 mmHg, exceso de bases -9 mmol/L, láctico 4 mmol/L). También hiperglucemia de hasta 430 mg/dl que precisa perfusión de insulina a un máximo de 0,05 U/kg/h, así como hipertransaminasemia transitoria sin otros datos de insuficiencia hepática. Elevación de urea (38 mg/dl) y creatinina (0,79 mg/dl), con hipopotasemia (2,9 mmol/L) y resto de ionograma normal, manteniendo adecuado ritmo de diuresis espontánea por sondaje vesical.*

*A nivel neurológico, a su llegada no presenta movimientos espontáneos pese a bajas dosis recibidas de seoanalgesia. Dado que se desconoce la causa de la parada cardiorrespiratoria y ante el episodio descrito por el SAMU de anisocoria y tendencia a la HTA –que ya no se ha constatado en UCIP–, se realiza tomografía computarizada (TC) craneal, que es informada como normal. Aproximadamente a las 2 horas se aprecian mioclonías palpebrales y mandibulares.*

### **PREGUNTA 3. ANTE ESTE HALLAZGO CLÍNICO, ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES PRUEBAS O PROCEDIMIENTOS SERÍA DE MAYOR UTILIDAD?**

- No le daría importancia si las mioclonías ceden espontáneamente.
- Electroencefalograma (EEG).
- Oximetría cerebral no invasiva tipo NIRS.
- Resonancia magnética (RM) craneal.
- Doppler transcraneal.

#### **La respuesta correcta es la b.**

Las mioclonías que presenta el paciente sugieren daño neurológico. La prueba que más información nos va a dar en un primer momento es el EEG.

La oximetría cerebral es una técnica no invasiva para monitorizar cambios en el metabolismo cerebral de oxígeno. El método se basa en la tecnología NIRS

**TABLA 1. PROTOCOLO “NEUMONÍA ZERO”, SEMICYUC 2009.**

#### **Medidas básicas de obligado cumplimiento:**

- Formación y entrenamiento apropiado en la manipulación de la vía aérea
- Higiene estricta de las manos antes de manipular la vía aérea
- Higiene bucal utilizando clorhexidina (0,12-0,2%)
- Control y mantenimiento de la presión del neumotaponamiento (> 20 cmH<sub>2</sub>O)
- Evitar, siempre que sea posible, la posición de decúbito supino a 0°
- Favorecer los procedimientos que permitan disminuir de forma segura la intubación y/o su duración
- Evitar los cambios programados de las tubuladuras, humidificadores y tubos traqueales

#### **Medidas optativas específicas altamente recomendables:**

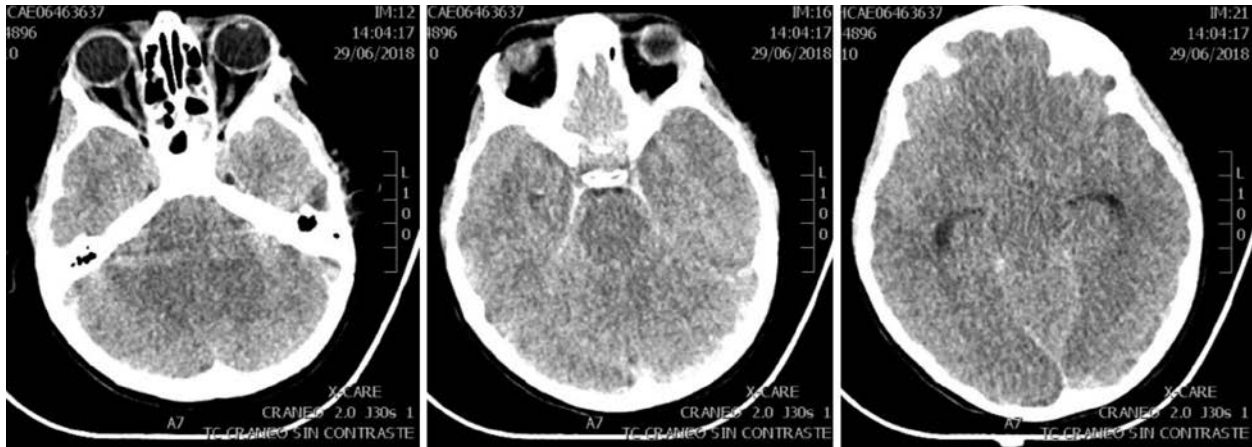
- Aspiración continua de secreciones subglóticas
- Descontaminación selectiva del tubo digestivo (completa u orofaríngea)
- Antibióticos sistémicos (dos días) durante la intubación en pacientes con disminución del nivel de consciencia

(*Near Infrared Spectroscopy*), en que se emiten fotones de luz cercanos al infrarrojo en la piel de la frente del paciente y, al medir la cantidad de fotones que regresan, se puede inferir la absorción del tejido subyacente y extraer conclusiones sobre su oxigenación media. Los cambios en la oximetría cerebral dependen del balance entre aporte (SatO<sub>2</sub>, PAM, gasto cardiaco...) y consumo (profundidad anestésica, temperatura...) de oxígeno. La variación interindividual de los valores normales de la rSO<sub>2</sub> es muy amplia, por lo que se recomienda utilizarlo como un monitor de tendencias. En la actualidad suele utilizarse en cirugía cardiaca y vascular fundamentalmente, aunque también puede ayudar en determinados grupos de pacientes con riesgo potencial de que se produzcan lesiones neurológicas.

La RM en este momento no parece fundamental ya que se ha realizado una TC dos horas antes, aunque no es improbable que sea necesaria realizarla más adelante.

El Doppler transcraneal (DTC) es una técnica segura, no invasiva y de bajo coste que evalúa la velocidad y dirección del flujo sanguíneo en tiempo real del polígono de Willis y del sistema vertebrobasilar. Entre otras utilidades clínicas, es una ayuda para la estimación indirecta de la presión intracraneal o para detectar la ausencia de flujo cerebral.

*Se realiza EEG aproximadamente a las 12 horas, en el que se aprecia una actividad epileptiforme generalizada, compatible con un estado eléctrico postanóxico de inten-*



**FIGURA 3.** Imágenes de la TC craneal a las 72 horas de ingreso: compatible con edema cerebral difuso.

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vía aérea-respiratorio</li> <li>• Optimizar hemodinámica</li> <li>• Sedoanalgesia</li> <li>• Profilaxis anticonvulsiva</li> <li>• Evitar hipertermia</li> <li>• Manejo hidroelectrolítico</li> <li>• Corregir anemia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensificación sedación y analgesia</li> <li>• Relajación muscular</li> <li>• Evacuación de lesiones o LCR</li> <li>• Terapia hiperosmolar</li> <li>• Hiperventilación moderada (PaCO<sub>2</sub> 30-35 mmHg)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Barbitúricos</li> <li>• Hiperventilación PaCO<sub>2</sub> &lt; 30-35 mmHg</li> <li>• Craniectomía descompresiva</li> <li>• Hipotermia</li> </ul> |
|--|--|---|

**FIGURA 4.** Resumen medidas generales, de primer y de segundo nivel anti HTIC.

idad grave. Llama la atención que el BIS –que se había colocado unas horas antes y daba valores muy bajos– es ahora muy variable con cifras de entre 40 y 80. También se realiza Doppler transcraneal, que es normal.

Se inicia terapia con levetiracetam y perfusión continua de tiopental (precisa ascenso hasta 7 mg/kg/h). A las 48 horas, persiste actividad eléctrica patológica, por lo que se sustituye por perfusión de propofol, que se asciende progresivamente hasta 13 mg/kg/h, logrando la supresión de la actividad del EEG.

Cabe destacar que, coincidiendo con el inicio de la perfusión de tiopental, el paciente presenta cifras de tensión arterial de 90/50 mmHg (media 63 mmHg), con FC 150 lpm, por lo que se inicia perfusión de dopamina a 15 mcg/kg/min y noradrenalina a 0,05 mcg/kg/min.

Ante la sospecha de lesión neurológica grave, se repite a las 72 horas del ingreso la TC craneal y se aprecia importante hipodensidad cerebral difusa, con pérdida de la diferenciación córtico subcortical, así como imagen de pseudo-hemorragia subaracnoidea y aumento del tamaño del sistema ventricular, todo ello compatible con edema cerebral difuso (Fig. 3).

Se inicia monitorización de la presión intracraneal (PIC) con sensor intraparenquimatoso, registrándose presiones de 50-70 mmHg.

#### **PREGUNTA 5. ANTE ESTE HALLAZGO, ¿CUÁL SERÍA LA ACTUACIÓN MÁS ADECUADA?**

- Es una presión normal para la edad, de momento actitud expectante.
- Terapia con suero salino hipertónico.
- Hiperventilación para lograr una PaCO<sub>2</sub> < 30 mmHg.
- Craniectomía descompresiva urgente.
- Comprobar si asocia HTA y tratarla.

#### **La respuesta correcta es la b.**

Los valores de PIC en condiciones normales oscilan entre 5 y 15 mmHg. Ante cifras de PIC superiores a 15-20 mmHg se debe considerar que existe HTIC e instaurar una serie de *medidas generales iniciales* (Fig. 4):

- Normoventilar y evitar la hipoxemia.
- Asegurar la estabilidad hemodinámica para preservar el flujo sanguíneo cerebral (FSC) manteniendo una adecuada presión de perfusión cerebral (PPC), que es la diferencia entre la TAM y la PIC. Se puede requerir expansión de volemia y fármacos inotrópicos. Por tanto, no está indicado tratar la HTA, ya que es un mecanismo de defensa del organismo para mantener una adecuada PPC cuando se eleva la PIC.
- Colocar la cabeza en posición neutra y ligeramente elevada (30°).

- Sedoanalgesia adecuada, evitando el dolor y la agitación, ya que así se disminuye el consumo cerebral de oxígeno y se favorece también el retorno venoso cerebral, disminuyendo así la PIC.
- Evitar la hipertermia empleando fármacos antitérmicos y medidas físicas.
- Mantener un adecuado control hidroelectrolítico, tratando las alteraciones iónicas y empleando fluidoterapia isotónica.
- Corregir la anemia si la hubiera.

Además de las medidas generales, si el paciente mantiene valores elevados de PIC, se deben llevar a cabo las medidas consideradas de *primer nivel* en el tratamiento de la HTIC, entre las que se encuentran:

- Emplear relajante muscular para evitar el reflejo tusígeno y además favorece el retorno venoso cerebral al disminuir la presión intratorácica.
- Evacuación de líquido cefalorraquídeo (LCR) –si el paciente es portador de sensor de PIC intraventricular–, y evacuar lesiones intracraneales implicadas en la HTIC.
- Terapia hiperosmolar: el aumento de la osmolaridad plasmática favorece el paso de líquido extracelular al intravascular, reduciendo así el edema cerebral. Se puede emplear suero salino hipertónico –SSH– (habitualmente con concentraciones de sodio entre 3 y 7%) o manitol. En niños suele preferirse el SSH, sobre todo si hay inestabilidad hemodinámica, ya que al expandir el volumen plasmático, mejora la precarga, el gasto cardiaco y, por tanto, la presión de perfusión cerebral (PPC).
- Hiperventilación moderada con el objetivo de PaCO<sub>2</sub> 30-35 mmHg. Se consigue así vasoconstricción cerebral y, por tanto, disminución del FSC y de la PIC. Es una técnica que debe realizarse con precaución –ya que puede favorecer la hipoxia en zonas perilesionales– y siempre unida a las medidas generales.

Por último, se reservan las siguientes *medidas de segundo nivel* para la HTIC refractaria, es decir, cuando no se consigue un adecuado control de la PIC con el conjunto de medidas anteriores:

- Inducción de coma barbitúrico: se busca disminuir el metabolismo cerebral y, por tanto, el FSC y la PPC. Se reserva para pacientes hemodinámicamente estables ya que puede producir depresión miocárdica e hipotensión. Además produce inmunosupresión, aumentando el riesgo de infección. Precisa monitorización con EEG o BIS.

- Craniectomía descompresiva: puede realizarse uni o bilateralmente y en distintas localizaciones (bifrontal o frontotemporal).
- Hiperventilación para conseguir PaCO<sub>2</sub> < 30 mmHg: se consigue un efecto vasoconstrictor inmediato, aunque con el consiguiente aumento del riesgo de isquemia, por lo que se debe monitorizar la oxigenación cerebral. Suele reservarse para situaciones con sospecha de herniación cerebral o importante hiperemia cerebral.
- Hipotermia: se busca como objetivo una temperatura corporal de 32-34°C para disminuir el metabolismo cerebral y así la PIC. Sin embargo, su papel neuroprotector es discutible y la experiencia actual escasa.

*Ante valores de PIC elevados (50-70 mmHg), se inician medidas anti HTIC generales y de primer nivel: elevación de la cabecera de la cama; comprobar normotermia; asegurar normoxigenación y normoventilación; mantener los inotrópicos iniciados previamente procurando mantener cifras de TA en rango más elevado (130/70 mmHg) y así optimizar la PPC; terapia con suero salino hipertónico al 6%, así como una dosis de manitol; relajación con rocuronio e intensificación de la sedoanalgesia (se reinicia tiopental a 5 mg/kg/h y se mantiene propofol a 13 mg/kg/h). A pesar de todas estas medidas, persisten cifras elevadas de PIC y además se detecta pérdida de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. Ante esta situación clínica, se decide suspender las perfusiones y horas más tarde se realiza nuevo EEG en el que no existe actividad eléctrica cerebral.*

#### **PREGUNTA 6. ANTE LA SOSPECHA DE MUERTE ENCEFÁLICA, ¿QUÉ PRUEBA SERÍA IMPRESCINDIBLE PARA EL DIAGNÓSTICO?**

- a. No precisa más pruebas, ya que tiene un EEG plano.
- b. Índice bispectral (BIS).
- c. RM craneal.
- d. Ausencia de reflejos troncoencefálicos.
- e. Doppler transcraneal (DTC).

#### **La respuesta correcta es la d.**

La muerte cerebral se define como el cese irreversible de las funciones de los hemisferios cerebrales y el tronco cerebral. El diagnóstico se basa en tres pilares: existencia de coma arreactivo, ausencia de reflejos troncoencefálicos y periodo de observación. Se debe realizar, por

tanto, una rigurosa exploración neurológica y constatar la ausencia bilateral de los reflejos del troncoencéfalo: fotomotor, corneal, oculocefálico, oculovestibular, nauseoso y tusígeno.

Las pruebas de imagen como una TC o una RM puede mostrar el daño cerebral pero no sirven para constatar la ausencia de actividad eléctrica.

El BIS (*Bispectral Index Scale*) es un parámetro obtenido por procesamiento de un electroencefalograma continuo, expresado como un número entre 0 y 100. Es muy utilizado para controlar y titular el grado de sedación de los pacientes en Anestesia y en UCIP. Su valor reside en que da una información continua y en tiempo real. Un valor de BIS máximo menor de 20, junto con una tasa de supresión mayor de 60%, sería sugestivo de ME aunque no suficiente para el diagnóstico definitivo.

El Doppler transcraneal (DTC) también podría apoyar el diagnóstico de muerte cerebral certificando la ausencia de flujo cerebral, aunque en este caso no se llegó a realizar.

Además de la exploración de los reflejos, existen dos pruebas que apoyan el diagnóstico de muerte encefálica:

- El test de atropina: pretende constatar la ausencia de respuesta del nervio vago. Tras la administración de atropina, no debería apreciarse un aumento de la frecuencia cardíaca superior al 10% del basal.
- El test de apnea: se trata de comprobar la ausencia de respuesta del centro respiratorio a la hipercapnia. Previa hiperoxigenación del paciente, se realiza una pausa de apnea; el test es positivo si no existe esfuerzo respiratorio espontáneo pese a aumento de PaCO<sub>2</sub> por encima de 60 mmHg.

Hay que destacar también que existen unas condiciones previas que deben comprobarse antes de iniciar la exploración para el diagnóstico de muerte cerebral: conocer la causa del coma, que este sea de carácter

irreversible, que exista estabilidad hemodinámica y una adecuada oxigenación y ventilación, la temperatura debe ser superior a 32°C, no debe existir interferencia de fármacos o tóxicos depresores del sistema nervioso central (SNC) y tampoco debe haber alteraciones metabólicas.

*Se lleva a cabo –una vez comprobados los requisitos clínicos previos– la exploración detallada de los reflejos troncoencefálicos, constatándose la ausencia de actividad. Los padres manifiestan su voluntad de que el paciente sea donante de órganos, iniciándose el protocolo correspondiente.*

## BIBLIOGRAFÍA

- Castellanos Ortega A, Rey Galán C, López-Herce Cid J, et al. Reanimación cardiopulmonar avanzada en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65(4): 336-57.
- Medina Villanueva A, Pilar Orive FJ. Grupo de trabajo respiratorio SECIP. Manual de ventilación mecánica pediátrica y neonatal. 4ª edición.
- Dodek P, Keenan S, Cook D, et al. Evidence Based Clinical Practice Guideline for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia. *Am J Crit Care*. 2004; 141: 305-13.
- Marín-Caballos AJ, Murillo-Cabezas F, Domínguez-Roldán JM, et al. Monitorización de la presión tisular de oxígeno (PtiO<sub>2</sub>) en la hipoxia cerebral: aproximación diagnóstica y terapéutica. *Med Intensiva*. 2008; 32(2): 81-90.
- Rangel-Castillo L, Gopinath S, Robertson CS. Management of Intracranial Hypertension. *Neurol Clin*. 2008; 26(2): 521-41.
- Escudero D, Matesanz R, Alberto Soratti C, et al. Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante. Consideraciones generales sobre la muerte encefálica y recomendaciones sobre las decisiones clínicas tras su diagnóstico. *Med Int*. 2009; 413-62.
- Escudero D, Otero J, Quindós B, et al. Doppler transcraneal en el diagnóstico de la muerte encefálica. ¿Es útil o retrasa el diagnóstico? *Med Intensiva*. 2015; 39(4): 244-50.

# Niña de dos años con necesidades transfusionales

*Ponente:* Soraya Gutiérrez Marqués. *Tutor:* Francisco Fernández Carrión.  
*Hospital Clínico Universitario de Salamanca.*

Se presenta el caso de una niña de 2 años y 11 meses de edad, sin antecedentes de interés, derivada desde Atención Primaria a Urgencias por cuadro de vómitos, coluria, palidez cutánea e ictericia de piel y mucosas de 24 horas de evolución. Se encuentra afebril, sin otros síntomas asociados.

Constantes vitales y exploración física a su llegada: frecuencia cardiaca (FC) 160 lpm, tensión arterial (TA) 100/50 mmHg, saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) 96% con fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) 21%, temperatura (T<sup>a</sup>) 36,8°C. Afectación del estado general, decaída, mucosas pastosas y llanto sin lágrima, palidez de piel con tinte icterico de piel y mucosas. No exantemas, no petequias. No adenopatías significativas. Eupneica. Sin signos de distrés. Auscultación cardiaca: rítmica, soplo sistólico grado II/VI. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado, buena entrada de aire bilateral. Abdomen blando y depresible, no doloroso a la palpación, no hepatoesplenomegalia, sin signos de irritación peritoneal. Pulsos palpables y simétricos. No rigidez de nuca, ni signos meníngeos.

Se inicia oxigenoterapia en gafas nasales, se canaliza acceso venoso, se expande con suero salino fisiológico 20 ml/kg (en dos ocasiones) y se extrae analítica:

- Hemograma: hemoglobina (Hb) 5 g/dl, volumen corpuscular medio (VCM) 88,8 fL, hemoglobina corpuscular media (HCM) 31,1 pg, concentración hemoglobina corpuscular media (CHMC) 35,0 g/dl, reticulocitos 8,3%, leucocitos 11.560/μl, neutrófilos 70,5%, linfocitos 24,7%, monocitos 4,2%, plaquetas 318.000/μl.

- Bioquímica: glucosa 164 mg/dl, urea 49,0 mg/dl, creatinina 0,52 mg/dl, bilirrubina total 7,54 mg/dl, bilirrubina conjugada 0,69 mg/dl, bilirrubina indirecta 6,85 mg/dl, alanina aminotransferasa 31 U/L, fosfataza alcalina 240 U/L, gamma-glutamil transferasa 13 U/L, lactato deshidrogenasa (LDH) 799 U/L, sodio 137 mmol/L, potasio 4,6 mmol/L, cloruros 95 mmol/L.
- Gasometría venosa: pH 7,36 pCO<sub>2</sub> 40 mmHg bicarbonato real 23 mmol/L, exceso de bases -2,70 mmol/L, calcio iónico 1,29 mmol/L.

## PREGUNTA 1: ¿CUÁL SERÍA SU PRIMERA SOSPECHA DIAGNÓSTICA?

- a. Enfermedad de Wilson.
- b. Enfermedad de Blackfan Diamond.
- c. Anemia hemolítica.
- d. Anemia de Fanconi.
- e. Saturnismo.

### La respuesta correcta es la c.

Tras objetivar datos compatibles con hemólisis (ictericia, reticulocitosis, aumento de bilirrubina indirecta y LDH) y anemia normocítica (VCM 80-100 fL) y normocrómica (HCM 27-32 pg), la primera sospecha diagnóstica será una anemia hemolítica. La hemólisis es la disminución de la supervivencia de los eritrocitos. La médula ósea intenta compensar la hemólisis aumentando los reticulocitos en sangre periférica (reticulocitos > 2%). Además, disminuye la haptoglobina al fijarse a las proteínas de la hemoglobina y ser depurada por el sistema

monocito macrófago. Las anemias hemolíticas pueden ser congénitas (Hemoglobinopatías, membranopatías, enzimopatías) o adquiridas (mediante un mecanismo inmune, físico o químico).

La enfermedad de Wilson, es una alteración en el metabolismo del cobre que ocasiona su acúmulo en diferentes tejidos, principalmente hígado, núcleos basales y córnea. Los principales síntomas suelen ser hepáticos en las primeras fases de la enfermedad, cursa con ictericia y elevación de transaminasas, a diferencia de la anemia hemolítica.

La enfermedad de Blackfan-Diamond cursa con anemia con ausencia o disminución de la producción de hematíes en médula ósea, por lo tanto, los reticulocitos son bajos. Puede asociar malformaciones esqueléticas, cardíacas y urinarias.

La anemia de Fanconi es una anemia aplásica con afectación de más series. Se asocia a malformaciones óseas, renales y del desarrollo.

En el saturnismo, el plomo se une a diferentes enzimas impidiendo la quelación del hierro, necesaria para la formación del grupo hem, por lo que se produce un acúmulo de protoporfirina eritrocitaria. La anemia de la intoxicación por plomo es microcítica (VCM < 70 fL). Los síntomas principales son digestivos y del sistema nervioso central.

*Ingresa en UCIP para monitorización hemodinámica. Ante la sospecha de crisis hemolítica, se amplía estudio diagnóstico: frotis sanguíneo compatible con anemia regenerativa, Coombs directo positivo para IgG, haptoglobina < 7,75 mg/dl (normal 30-200). Sistemático orina: pH en orina 6,5, glucosa, proteínas, bilirrubina, urobilinógeno, nitritos y esterasas leucocitarias negativo, hemoglobina orina 1+, cuerpos cetónicos +3. Sedimento orina: hematíes orina < 1,00/μl. Serologías (negativas), estudio de carenciales (normal), perfil férrico (normal) e Inmunoglobulinas (normales).*

### **PREGUNTA 2: ¿CUÁL SERÍA EL DIAGNÓSTICO CORRECTO?**

- Síndrome hemolítico urémico.
- Anemia hemolítica por anticuerpos calientes.
- Anemia hemolítica por anticuerpos fríos.
- Drepanocitosis.
- Esfereocitosis hereditaria.

**La respuesta correcta es la c.**

El test de Coombs, el cual detecta el revestimiento de inmunoglobulinas o componentes del complemento en la superficie del hematíe, es positivo, por lo tanto nos encontramos ante un caso de anemia hemolítica autoinmune (AHAI). Se puede producir una lesión de la membrana del hematíe por anticuerpos IgG (actúan preferentemente si  $T^a \geq 37^{\circ}\text{C}$ ) o IgM (más activos a temperaturas frías). Las AHAI por autoanticuerpos calientes en general son idiopáticas y más raramente, secundarias a enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos o tumores. Se presentan precedidas de una infección generalmente viral. Las AHAI por autoanticuerpos fríos generalmente son secundarias a infecciones por *Mycoplasma* y Epstein-Barr.

Entre las anemias hemolíticas congénitas, se encuentra la esfereocitosis hereditaria (membranopatía) y la drepanocitosis (hemoglobinopatía), siendo en ambos casos el test de Coombs negativo.

La esfereocitosis hereditaria se debe a la alteración de la membrana del hematíe, perdiendo la forma y una mayor permeabilidad a cationes, provocando la reducción de la vida media del hematíe. Su herencia es autosómica dominante en el 75% de los casos y recesiva en el 25%. Los defectos moleculares más frecuentes son las mutaciones en los genes que codifican la síntesis de la ankirina.

La drepanocitosis es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en el hematíe. La Hb S es el resultado del cambio de un ácido glutámico por valina en la cadena de  $\beta$ -globina. Debido a la hemoglobina S, el hematíe adopta forma de hoz lo que impide su circulación por la red microvascular (vasooclusión) y favorece su destrucción (anemia hemolítica).

En la malaria, síndrome hemolítico urémico, coagulación intravascular diseminada, válvulas cardíacas mecánicas, hemangiomas gigantes y quemaduras graves, se puede producir una anemia hemolítica adquirida no inmune, por lo que el test de Coombs es negativo.

*Al ingreso en UCIP FC 170 lpm, TA 125/65 mmHg, SatO2 95% con O2 en gafas FiO2 28%, obnubilada, palidez intensa, quejido y tiraje subcostal, resto de la exploración sin cambios.*

### **PREGUNTA 3. ¿CUÁL SERÍA LA ACTITUD INICIAL?**

- Transfusión de concentrado hematíes 15 ml/kg.
- Transfusión de concentrado hematíes 5 ml/kg.

- c. Transfusión de concentrado hematíes 15 ml/kg y metilprednisolona IV 2-4 mg/kg/día cada 6 horas.
- d. Transfusión de concentrado hematíes 5 ml/kg y metilprednisolona IV 2-4 mg/kg/día cada 6 horas.
- e. Metilprednisolona IV 2-4 mg/kg/día cada 6 horas.

**La respuesta correcta es la d.**

En pacientes con AHAI con inestabilidad hemodinámica, signos de hipoxia cerebral (obnubilación), cardíaca o renal, o distrés respiratorio, se debe transfundir concentrado de hematíes (CH), para incrementar el aporte de oxígeno a los tejidos.

Sin embargo, la transfusión de CH en pacientes con AHAI puede estimular la producción de anticuerpos, con el consiguiente empeoramiento clínico del paciente al aumentar la hemólisis y disminuir todavía más el nivel de Hb. Por ello, se debe administrar un volumen pequeño de CH, habitualmente 5 ml/kg, lo suficiente para corregir los signos de hipoxia, intentando así evitar tanto una sobrecarga circulatoria como la estimulación de autoanticuerpos. Se debe administrar las unidades de CH disponibles en el Banco de Sangre más compatibles con el paciente, a un ritmo lento, y con monitorización estrecha.

Por lo tanto, la transfusión de CH se reserva para los casos que cursan con anemia grave con compromiso vital, mientras que en pacientes estables se evitará en la medida de lo posible.

La primera línea de tratamiento de las AHAI por anticuerpos calientes son los corticoides, y el tratamiento de la enfermedad subyacente si existe. Se debe instaurar de inmediato tratamiento con metilprednisolona IV 2-4 mg/kg/día cada 6 horas. Si la anemia es moderada se podría tratar con prednisona oral 2 mg/kg/día cada 8-12 horas. Es el tratamiento de elección y, generalmente, hay una respuesta rápida. Entre los efectos secundarios a largo plazo se encuentra aumento de peso, deterioro del crecimiento, síntomas psiquiátricos y cognitivos, hipertensión, hiperglucemia, osteoporosis... Por lo tanto, cuando se controla la hemólisis, se inicia el descenso progresivo de corticoides. La tasa de respuesta con glucocorticoides varía del 50-80%. Las AHAI por anticuerpos fríos son menos sensibles a los corticoides, pero generalmente son cuadros autolimitados y prevenibles, evitando exposición al frío.

*Se transfunde CH 5 ml/kg y se inicia tratamiento con metilprednisolona 2 mg/kg/día. A pesar de ello presenta empeoramiento clínico con control analítico posterior con Hb 3,7 g/d. Se transfunde de nuevo CH 5 ml/kg y*

*se aumenta corticoide a 4 mg/kg/día. A las 24 horas de ingreso Hb 2,2 g/dl, FC 180 lpm, troponina T 45,89 pg/ml, se transfunde de nuevo (control 2,7 g/dl) y se inicia tratamiento con inmunoglobulinas (0,8 g/kg tres dosis en total).*

**PREGUNTA 4. ¿CUAL DE LAS SIGUIENTES OPCIONES RESPECTO A LA TRANSFUSIÓN DE CH ES CORRECTA?**

- a. La decisión de transfundir CH en pacientes estables, se basa únicamente en la cifra de Hb.
- b. En los pacientes gravemente enfermos, se debe transfundir CH si Hb < 5 g/dl.
- c. En los niños gravemente enfermos que están hemodinámicamente estables, la transfusión de CH no está indicada si Hb > 6 g/dl.
- d. Debemos transfundir a un paciente con *shock* séptico hemodinámicamente estable si Hb 8 g/dl.
- e. En los niños críticamente enfermos con lesión cerebral aguda se considera la transfusión de CH si la Hb es inferior a 10-11 g/dl.

**La respuesta correcta es la b.**

En los niños gravemente enfermos o aquellos con riesgo de enfermedad crítica se recomienda una transfusión de CH si la concentración de hemoglobina es inferior a 5 g/dl.

La decisión de transfundir se debe basar no solo en la cifra de hemoglobina, sino también en la velocidad de instauración de la anemia, los signos y los síntomas, valorando el riesgo-beneficio y las alternativas a la transfusión.

En la mayoría de los niños gravemente enfermos que están hemodinámicamente estables, la transfusión de CH no está indicada si Hb > 7 g/dl, como en un fracaso respiratorio no grave, postoperatorios, sepsis o *shock* séptico reciente, sangrados que no amenazan la vida del paciente o terapia renal sustitutiva. En caso de Hb entre 5-7 g/dl, la decisión de transfusión debe individualizarse.

Hay excepciones en las que se puede considerar la transfusión de CH con cifras más altas de Hb, como en caso de lesión cerebral aguda, donde la transfusión de CH se puede considerar si la concentración de Hb es de 7-10 g/dl.

**PREGUNTA 5. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES OPCIONES ES CORRECTA?**

- a. En la anemia hemolítica hemodinámicamente estable, se recomienda transfusión de CH si Hb < 6 g/dl.

- En la anemia hemolítica hemodinámicamente estable, se recomienda transfusión de CH si Hb < 5 g/dl.
- El objetivo después de la transfusión es conseguir una hemoglobina normal para la edad.
- Se debe transfundir hasta conseguir una Hb 10 g/dl.
- No hay un consenso establecido respecto al umbral de Hb para indicar la transfusión de CH en anemia hemolítica.

**La respuesta correcta es la e.**

No hay un consenso establecido respecto al umbral de Hb para indicar la transfusión de CH en anemia hemolítica. Cuando la anemia es grave con repercusión clínica, la transfusión urgente de CH será imprescindible, aunque puede empeorar la hemólisis. Aunque los eritrocitos transfundidos permanecen en la circulación un corto periodo de tiempo, son generalmente útiles para mejorar los signos y síntomas de la anemia.

En pacientes hemodinámicamente estables, el objetivo de la transfusión será mejorar la clínica y evitar el compromiso vital, y no necesariamente lograr una hemoglobina normal para la edad. Aunque en la mayoría de los casos sería ideal alcanzar una Hb entre 7-9 g/dl, en las AHAI no existe ningún rango de Hb objetivo.

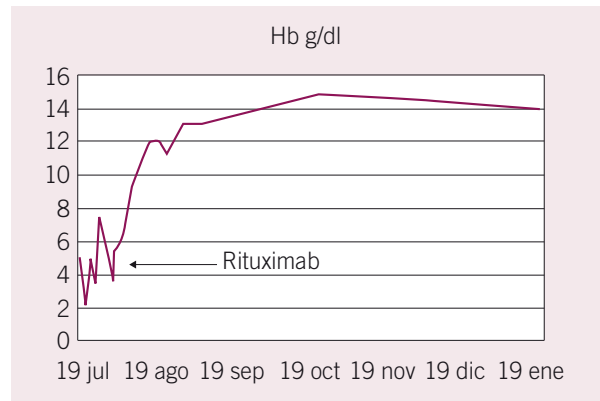
*Escasa respuesta inicialmente con Hb en torno a 3-3,5 g/dl. Desde el cuarto día de ingreso presenta Hb superior a 6 g/dl, por lo que se suspenden inmunoglobulinas y se descende corticoide a 2 mg/kg/día. Anemización paulatina de nuevo hasta Hb 3,6 g/dl el día 12 de ingreso a pesar de corticoides de nuevo a 4 mg/kg/día.*

**PREGUNTA 6. ¿QUÉ TRATAMIENTO INDICARÍA?**

- Esplenectomía.
- Azatioprina.
- Ciclofosfamida.
- Rituximab.
- Plasmaféresis.

**La respuesta correcta es la d.**

La paciente precisa dosis elevadas de corticoides para controlar la hemólisis, por lo que es necesario iniciar tratamiento de segunda línea. El rituximab es el tratamiento de elección en niños con AHAI por anticuerpos calientes refractaria o dependiente de corticoides. Es un anticuerpo monoclonal antiCD20. Se administra inicialmente junto con corticoterapia, permitiendo posteriormente el des-



**FIGURA 1.** Evolución de la Hb al iniciar tratamiento con rituximab.

censo o retirada de la terapia con corticoides. La dosis de rituximab es de 375 mg/m<sup>2</sup>/dosis por vía intravenosa una vez a la semana durante 2 a 4 semanas. Puede producir depleción de linfocitos B e hipogammaglobulinemia, siendo útil en este caso el tratamiento con inmunoglobulinas.

La esplenectomía es otra opción de tratamiento de segunda línea, puesto que en el bazo se destruyen los eritrocitos y participa en la producción de autoanticuerpos. Debido al riesgo de sepsis post-esplenectomía por gérmenes encapsulados (*Streptococo pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*), se debe evitar en niños menores de 3 años y en la mayoría de los casos se retrasa hasta los 6 años de edad. Por esta razón, se prefiere el tratamiento con rituximab.

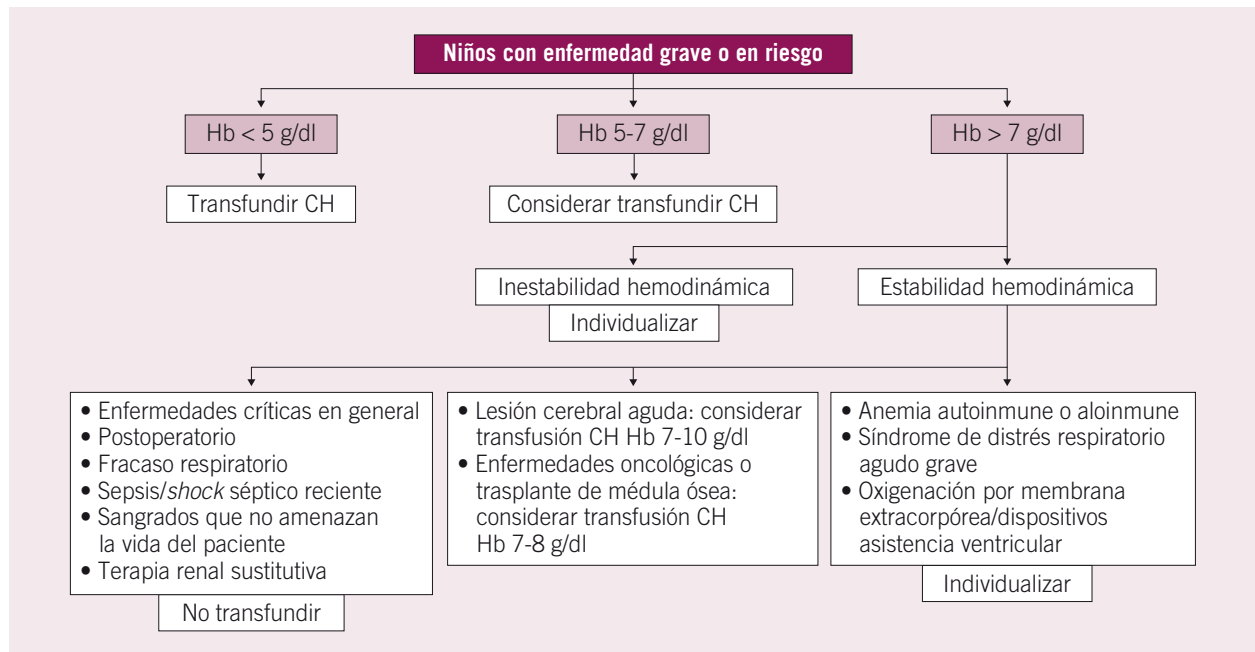
Otras opciones de tratamiento son agentes inmunosupresores como la azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, o bien agentes citotóxicos como la vincristina, vinblastina y ciclofosfamida.

La plasmaféresis está indicada en AHAI por autoanticuerpos fríos.

*Se inicia tratamiento con rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>. Tras ello, mejoría paulatina y aumento progresivo de Hb, no precisa nuevas transfusiones.*

*Al alta, tras 17 días de ingreso en UCIP, Hb 6,2 g/dl, estable hemodinámicamente. Recibe 4 dosis de rituximab en total, se descende y se retira corticoterapia, manteniendo cifras de Hb estables (Fig. 1).*

Para finalizar, apuntar que la cifra óptima de Hb a partir del cual se debe indicar transfusión de CH en el niño crítico se desconoce. Se ha demostrado que una estrategia restrictiva (transfusión si Hb < 7 g/dl) es igual de eficaz que una más liberal (transfusión si Hb < 9-10 g/dl).



**FIGURA 2.** Indicaciones de transfusión, según recomendaciones de consenso TAXI (*Transfusion and anemia expertise initiative*).

Además, hay trabajos que demuestran que la transfusión de CH se asocia a una mayor mortalidad y morbilidad (mayor tiempo de ventilación mecánica y de estancia en UCIP, necesidad de drogas vasoactivas), por lo que siempre hay que valorar el riesgo-beneficio e individualizar cualquier indicación de transfusión.

Las últimas guías clínicas de 2018 establecen unos criterios de transfusión más restrictivos en niños hemodinámicamente estables que en otros anteriores, aconsejando transfundir cuando la Hb < 5 g/dl, y valorando individualmente cada caso si Hb entre 5 y 7 g/dl.

No obstante, podríamos considerar la AHAI como una entidad propia debido al riesgo de mayor hemólisis tras la transfusión, de modo que estaría indicado transfundir solamente en caso de repercusión hemodinámica severa o riesgo vital. Se debería evitar la transfusión en pacientes estables, crónicos o en los que el tratamiento farmacológico sea efectivo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alfonso ME, Bencomo A. Tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunes. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2013; 29(4).
- Shari CR, Sawe HR, Murray BL, et al. Emergency blood transfusion practices among anaemic children presenting to an urban emergency department of a tertiary hospital in Tanzania. *BMC Hematol*. 2017; 17: 19.
- Doctor A, Cholette JM, Remy KE, et al. Recommendations on RBC Transfusion in General Critically Ill Children Based on Hemoglobin and/or Physiologic Thresholds From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(9): S98-113.
- Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion Strategies for Patients in Pediatric Intensive Care Units. *N Engl J Med*. 2007; 356(16): 1609-19.
- Jun T. Red blood cell transfusion in infants and children: Indications. Jan 2019. (<http://www.uptodate>)
- Kneyber MC, Hersi MI, Twisk JW, et al. Red blood cell transfusion in critically ill children is independently associated with increased mortality. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 1414-22.
- Parker RI. Transfusion in Critically Ill Children: Indications, Risks, and Challenges. *Crit Care Med*. 2014; 42: 675-90.
- Russell E. Autoimmune hemolytic anemia in children: Treatment aun outcome. Jan 2019. (<http://www.uptodate>)
- Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, et al. Consensus Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19: 884-98.

# Encefalopatía con estatus epiléptico y demenciación progresiva en presencia de datos de afectación meníngea subaguda-crónica con hipercaptación meníngea en resonancia magnética con estudios microbiológicos y hematooncológicos negativos

*Ponente:* Maite Cuervas-Mons Tejedor. *Tutor:* Esteban Gómez Sánchez.  
*Hospital Universitario de Burgos*

*Niño de 13 años que ingresa en el hospital de origen por deterioro agudo del nivel de conciencia.*

*AF: no antecedentes familiares de interés. No cardiopatías congénitas. No muerte súbita. No antecedentes familiares de epilepsia ni retraso mental.*

*AP: no alergias conocidas. Vacunación en Pakistán y refieren actualización en España. Llega a España hace 2 años. No enfermedades de interés ni tratamientos de base. No viajes recientes fuera de España.*

*Ingreso hace un mes (UCI adultos) por episodio de disminución de conciencia con crisis convulsiva donde se realiza punción lumbar (PL) con 23 leucocitos (90% MN), glucemia 6 mg/dl, proteínas 115 mg/dl y TAC con hidrocefalia tetraentricular por lo que se decide inicio de cefotaxima, aciclovir, tuberculostáticos y fenitoína. Tras la llegada de todos los cultivos (LCR y PCR, VHS, Enterovirus y Mycobacterias) negativos se decide alta con diagnóstico de encefalopatía sin filiar.*

*EF al ingreso: peso: 70 kg, Tª: 36,8°C, TA: 132/58 mmHg. FC: 113 lpm. Regular estado general. Hipersialorrea y obnubilación. Tórax: AC: rítmico, soplosistólico II/VI. Pulsos +/+/. AP: normal. Abdomen: normal. ORL: normal. NRL: Glasgow 13: (O3; V4; M6). PIC lentamente reactivas.*

## **PREGUNTA 1. ¿CUÁL DE ESTAS ES LA CAUSA MÁS FRECUENTE DE EPISODIO DE DISMINUCIÓN DE CONCIENCIA?**

- Infarto cerebral.
- Intoxicación.
- Encefalopatía hipertensiva.
- Infección del sistema nervioso central.
- Metabolopatías.

### **La respuesta correcta es la d.**

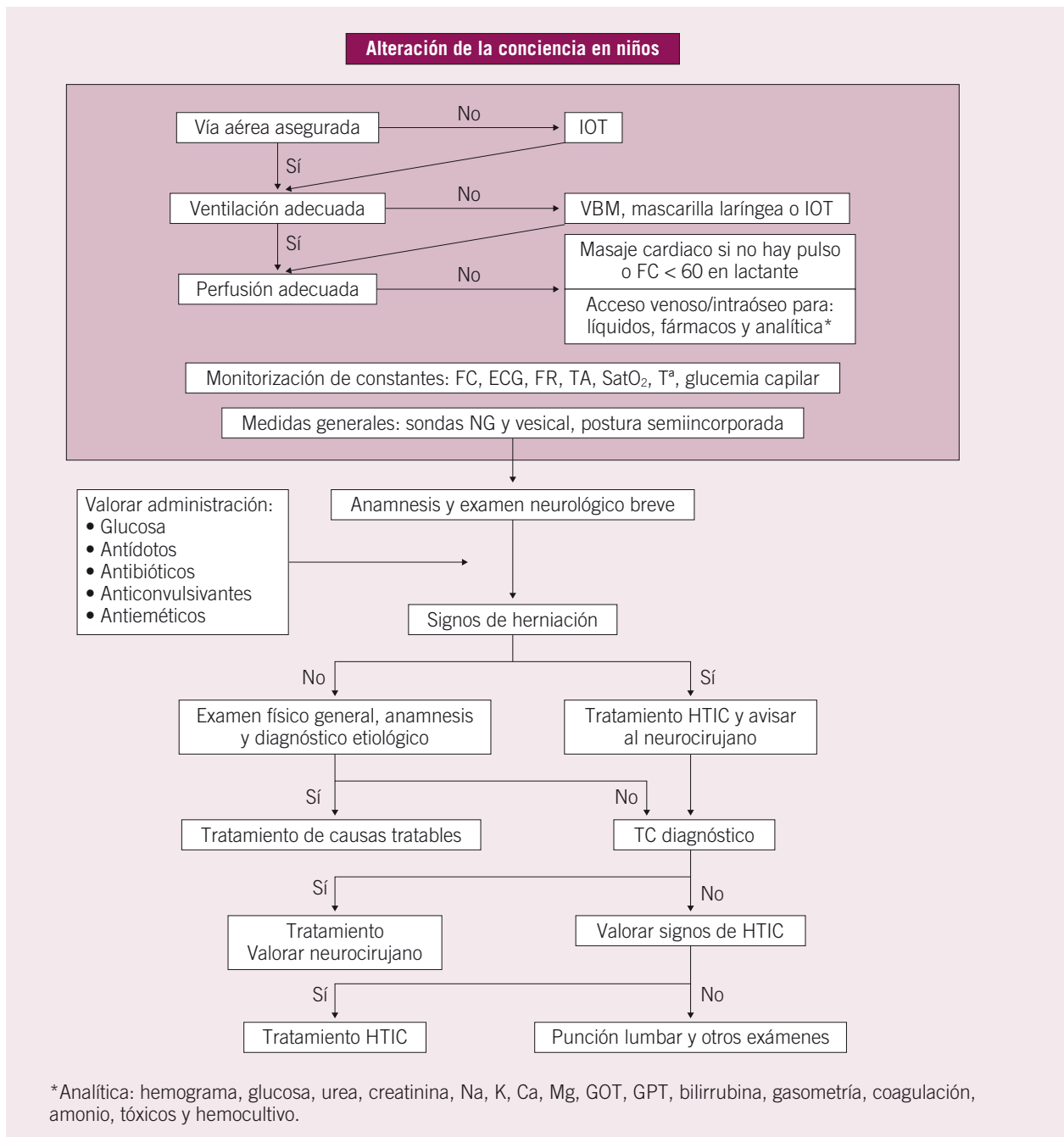
Las principales causas de disminución de conciencia se resumen en la tabla 1 (en negrita las más frecuentes), junto al algoritmo de actuación ante esta situación (Fig. 1).

## **PREGUNTA 2. ¿QUÉ PRUEBA COMPLEMENTARIA NO ESTARÍA JUSTIFICADA POR EL MOMENTO?**

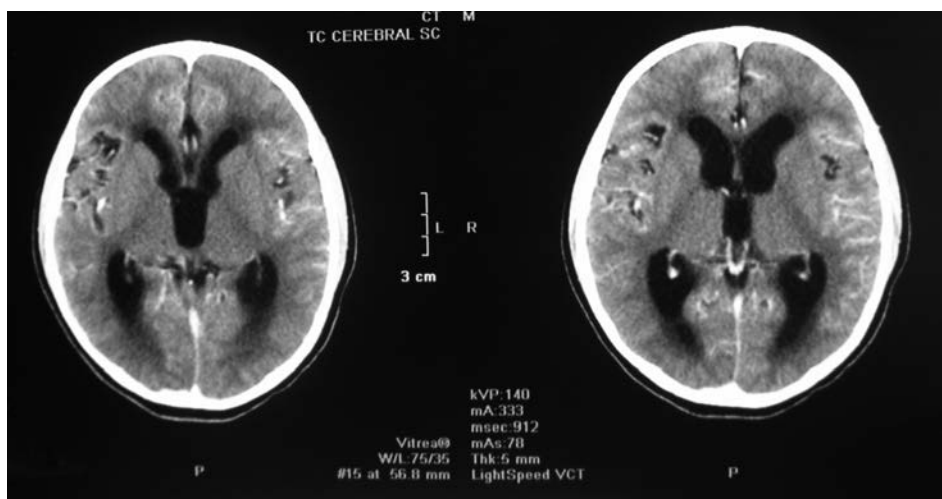
- Prueba de imagen cerebral.
- Anticuerpos contra el receptor de NMDA.
- Tóxicos en orina.
- Análítica sanguínea: HG, BQ, coagulación y hemocultivo.
- Punción lumbar con citoquímica y cultivos.

**TABLA 1. ETIOLOGÍA DEL COMA EN LA INFANCIA.**

|                       |   |
|-----------------------|---|
| <b>Estructural</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TCE</b></li> <li>• Infecciones: empiema, abscesos</li> <li>• Vascular: hemorragias, trombosis, infartos</li> <li>• Tumores</li> <li>• Hidrocefalias</li> </ul>  |
| <b>No estructural</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía hipóxico-isquémica: Ç PCR, <i>shock</i>, ahogamiento, asfixia perinatal, intoxicación por CO...</li> <li>• <b>Infección SNC:</b> meningitis, encefalitis</li> <li>• Encefalopatía hipertensiva</li> <li>• Metabolopatías: <b>hipoglucemia</b>, errores innatos del metabolismo...</li> <li>• <b>Intoxicaciones:</b> agentes depresores SNC</li> <li>• Convulsiones y estado postcrítico</li> </ul> |



**FIGURA 1.** Algoritmo manejo de la alteración del nivel de conciencia en niños.



**FIGURA 2.** TAC craneal, corte axial con dilatación de ventrículos sin hidrocefalia.

### **La respuesta correcta es la b.**

La bioquímica básica, tóxicos, TAC y estudio del LCR forman parte del abordaje inicial de cualquier cuadro de encefalopatía; sin embargo, el estudio de los anticuerpos contra el receptor NMDA forman parte de estudios de segunda línea y se solicitarán en función de los estudios iniciales y la clínica del paciente. Estos anticuerpos se emplean para descartar encefalitis autoinmunes que se caracterizan por las siguientes manifestaciones clínicas:

- Manifestaciones psiquiátricas prominentes (ansiedad, agitación, comportamiento extraño, alucinaciones, delirios, pensamiento desorganizado), insomnio.
- Déficits de memoria.
- Crisis convulsivas.
- Disminución del nivel de conciencia, estupor con características catatónicas.
- Disquinesias frecuentes: orofaciales, movimientos coreoatetoides, distonía, rigidez y posturas opistoquónicas.
- Inestabilidad autonómica: hipertermia, fluctuaciones de la presión arterial, taquicardia, bradicardia, pausas cardíacas y, a veces, hipoventilación que requiere ventilación mecánica.
- Disfunción del lenguaje: disminución del rendimiento del lenguaje, mutismo y ecolalia.

Continuando con el caso clínico se solicitan las primeras pruebas complementarias en busca de la etiología del cuadro; en sangre hemograma [leuc 12.300/mcl (N 86%; L 10,2%), Hb 11,8 g/dl. Hto 37%. Plaq: 281.000], bioquímica (CK 211; glucosa 133; resto normal. PCR < 1 mg/L) y coagulación normal.

Asimismo, se descartan tóxicos en orina y se realiza TAC craneal (Fig. 2) evidenciándose dilatación uniforme de los 4 ventrículos, sin signos de hidrocefalia activa.

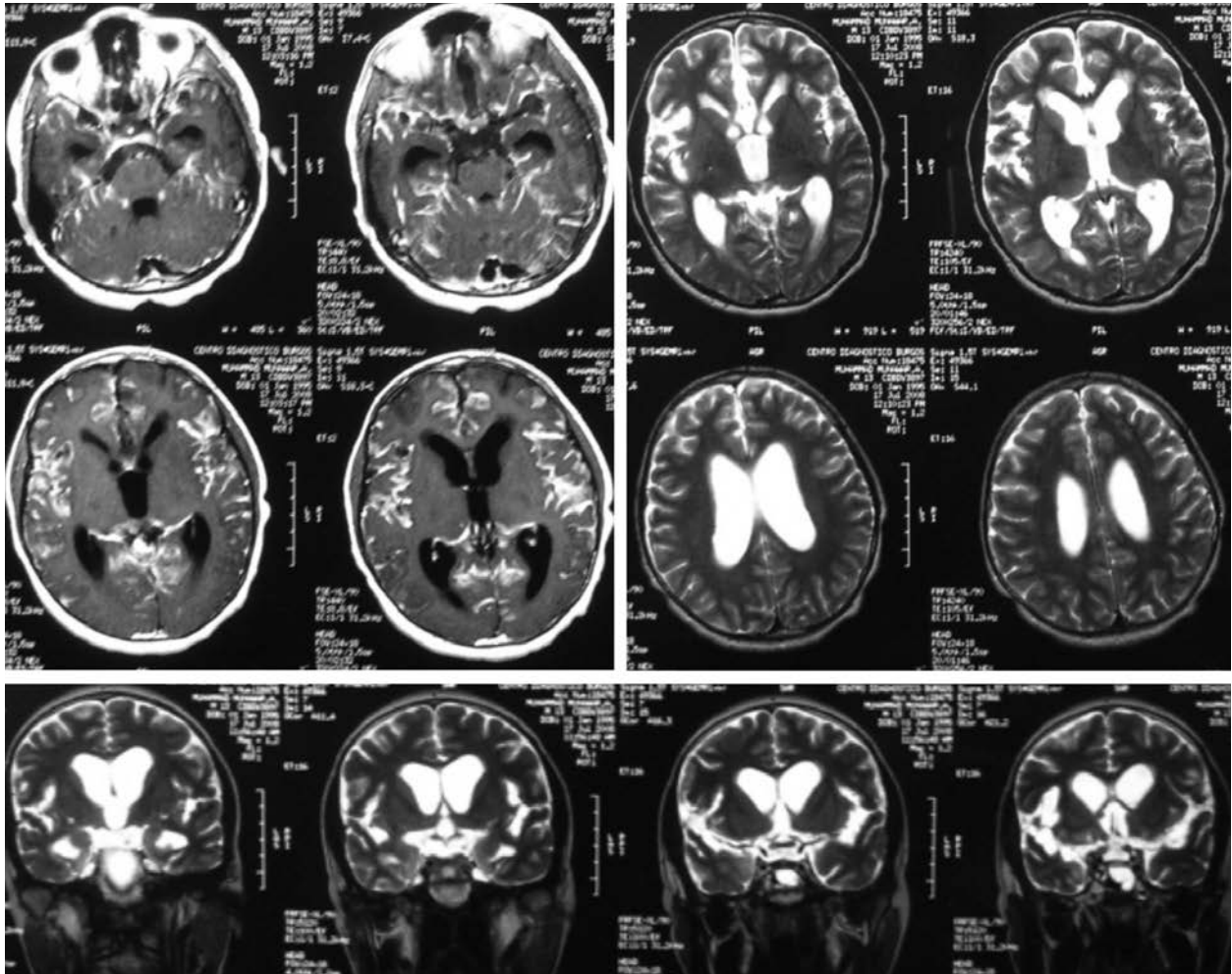
Posteriormente se realiza PL con LCR: leucocitos 24 cel/μl (PMN 9%, LM 91%), hematíes 23 cel/μl, glucosa 13 mg/dl, proteínas 296 mg/dl, ADA 6,0 U/L, quedando pendiente la PCR para *M. tuberculosis*, tinción Ziehl Nielsen, cultivo y virus neurotrópicos, hemocultivo y lectura de Mantoux.

En las siguientes horas de ingreso experimenta una disminución progresiva del nivel de conciencia por lo que se realiza electroencefalograma (EEG) con estatus epiléptico parcial complejo de predominio frontotemporal, iniciándose tratamiento con Ác. valproico, fenitoína sin cese por lo que precisa ingreso en UCI de adultos con intubación y traslado a la UCI pediátrica con perfusión de midazolam.

Al ingreso en la UCIP, se mantiene conectado a respiración mecánica en modalidad SIMV con parámetros medios, radiografía de tórax con infiltrado retrocardíaco sin otras anomalías, pudiéndose extubar a las 72 horas de ingreso. Hemodinámicamente precisa al ingreso expansión con 25 ml/kg sin precisar soporte inotrópico, en cuanto a la función renal se mantuvo normal con iones y glucemias en rango normal.

### **PREGUNTA 3. CON LOS DATOS DISPONIBLES, ¿QUÉ PATOLOGÍA TE PARECE MENOS PROBABLE EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL?**

- Tumor cerebral.
- Meningitis tuberculosa.
- Enfermedades granulomatosas del SNC.



**FIGURA 3.** RM craneal cortes axiales y coronales con captación meníngea y edema cortical.

- d. Carcinomatosis meníngea.
- e. Meningoencefalitis fúngicas o parasitarias.

**La respuesta correcta es la a.**

Tanto en la TAC inicial como en la RM posterior (Fig. 3) no se observan ninguna imagen sugerente de tumor cerebral, por lo que este diagnóstico queda excluido por el momento. Sin embargo, se evidencia captación meníngea, edema cortical e hidrocefalia comunicante con edema transependimario que unidos a los datos del estudio del LCR nos orientana un proceso inflamatorio.

**PREGUNTA 4. CON LOS DATOS DISPONIBLES, ¿QUÉ PATOLOGÍA TE PARECE MÁS PROBABLE EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL?**

- a. Meningitis tuberculosa.
- b. Enfermedades granulomatosas del SNC.
- c. Carcinomatosis meníngea.

- d. Meningoencefalitis fúngicas.
- e. Meningoencefalitis parasitarias.

**La respuesta correcta es la a.**

Todos los cuadros referidos pueden cursar con clínica subaguda y asociar pleocitosis linfocitaria, hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia, pero por su frecuencia en nuestro medio, las causas infecciosas son las etiologías más frecuentes de coma no traumático y, entre ellas, la meningitis tuberculosa.

*Tras todas las sospechas diagnósticas se inicia tratamiento con cefotaxima, aciclovir y RIMSTAR (rifampicina, etambutol, pirazinamida, isoniacida) junto a dexametasona. Asimismo, se progresa en la búsqueda etiológica con estudio de tuberculosis (TBC) de la familia y el paciente con fondo de ojo normal (no exudados ni tubérculos) y se envían nuevas serologías [VIH, VHB, VHC. Sífilis, Brucella, Borrelia, Histoplasma capsulatum, Parvovirus B19, Coxiella*

**TABLA 2. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS EN EL LCR.**

|                       | - 30 d | + 0 d | +2 d | +13 d | +24 d |
|-----------------------|--------|-------|------|-------|-------|
| <b>Leucocitos</b>     | 23     | 29    | 61   | 59    | 16    |
| <b>PMN</b>            | 10     | 10    | 20   | 10    | 10    |
| <b>Linfomonocitos</b> | 90     | 90    | 80   | 90    | 90    |
| <b>Proteínas</b>      | 115    | 296   | 271  | 301   | 466   |
| <b>Glucosa</b>        | 6      | 13    | 18   | 6     | 14    |
| <b>ADA</b>            |        | 6     | 16   | 15    |       |

*burnetti*, *Lysteria*. EBV EBNA IgG positivo; EBV IgM, CMV IgG 155 UA/ml (positivo > 15), CMV IgM negativo].

Al comprobar que la evolución clínica no estaba siendo adecuada a pesar del tratamiento instaurado se realiza nuevo EEG con enlentecimiento difuso sin evidenciarse crisis.

En cuanto a la evolución del LCR, al igual que la clínica, no es el esperado con aumento de la proteinorraquia, persistencia de glucosa baja, ADA elevada y celularidad similar (Tabla 2).

Durante el ingreso comienza de nuevo con otro episodio de disminución de nivel de conciencia con hemipar-

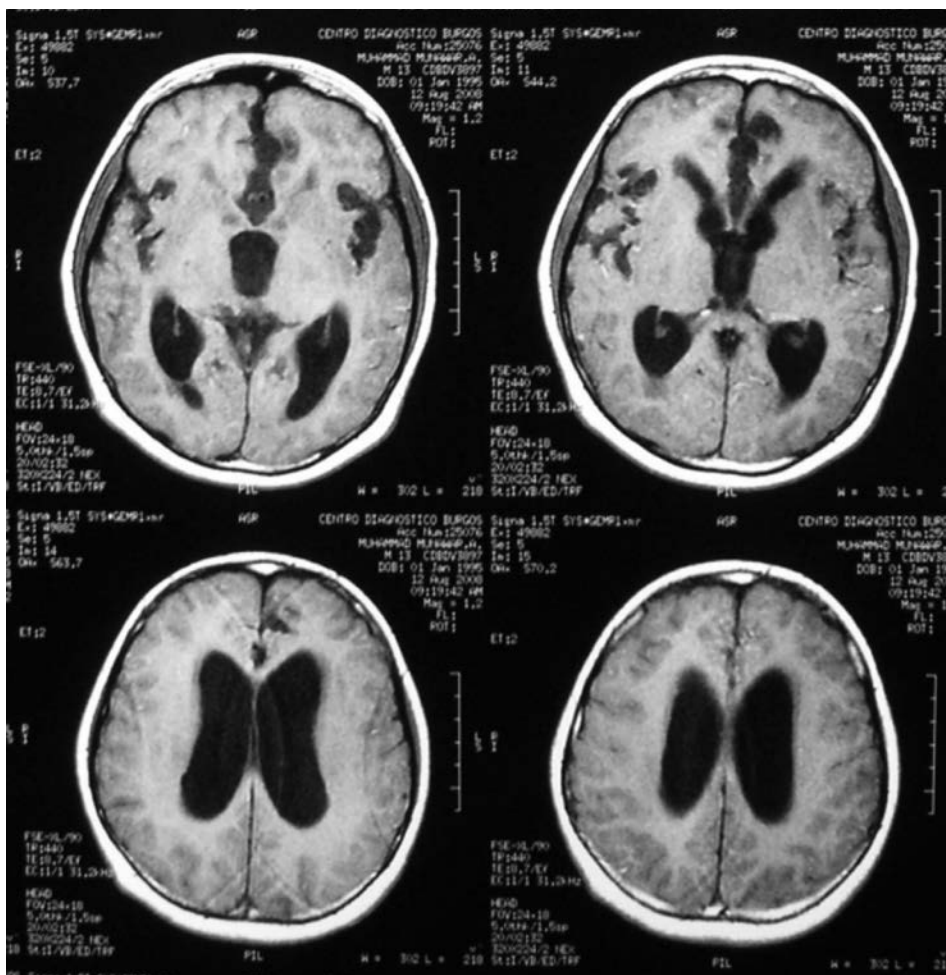
resia izquierda y crisis convulsiva, solicitándose esta vez citometría del LCR donde se observan células con rasgos de malignidad (posible linfoma SNC) y nueva prueba de imagen.

En la nueva RM cerebral (Fig. 4) se observa intensa captación de contraste meníngeo intratecal, hidrocefalia posiblemente reabsortiva junto con captación de contraste perimedular que puede estar en relación con meningitis crónica. Múltiples imágenes subaracnoideas de aspecto multiquístico en regiones silvianas y cisura interhemisférica anterior.

Ante el empeoramiento se completa el estudio con RM médula espinal (Fig. 5) con captación de contraste perimedular lineal y en placas en toda la médula. Mayor en región dorsal donde existe alguna colección líquida encapsulada.

En el EEG de control, persiste patrón lento difuso en grado severo y asimétrico, estando peor el lado derecho.

Por lo tanto, ahora mismo nos encontramos con reagudización de la clínica con nuevo episodio convulsivo, empeoramiento del LCR, rasgos de malignidad en la



**FIGURA 4.** TRM craneal, corte axial con captación de contraste meníngeo.



**FIGURA 5.** RM médula espinal con captación de contraste perimedular.

citometría del LCR y progresión de las lesiones en las pruebas de imagen.

**PREGUNTA 5. CON LOS DATOS DISPONIBLES, ¿QUÉ PATOLOGÍA TE PARECE MÁS PROBABLE EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL?**

- Meningitis tuberculosa.
- Enfermedades granulomatosas del SNC.

- Proceso neoplásico meníngeo.
- Meningoencefalitis fúngicas.
- Meningoencefalitis parasitarias.

**La respuesta correcta es la c.**

Actualmente, tras los nuevos hallazgos en las pruebas complementarias coge más fuerza el diagnóstico de un proceso neoplásico meníngeo aunque es muy infrecuente. En la tabla 3 se exponen varios posibles diagnósticos diferenciales con sus pros y contras.

Con el objetivo de ampliar el estudio etiológico tras la llegada de las últimas pruebas y para descartar el resto de patologías se solicita:

- **Estudio hormonal (día 25):** TSH, T4L, Ac antitiroglobulina y antimicrosomales, beta-HCG, prolactina...
- **Estudio metabólico:** pH y anionGap. Aminoácidos y ácidos orgánicos. Cobre.
- **Estudio inmunológico:** COOMBS negativo; inmunoglobulinas normales. ANCA negativos. VSG máxima 10.
- **Estudio hematológico:** citometría y poblaciones linfocitarias en LCR: sugerente de cuadro infeccioso crónico/subagudo. Estudio HIS de médula ósea: no afectación cromosómica. Inmunohistoquímica LCR: No estirpe linfoide ni epitelial. Marcadores tumorales: alfa fetoproteína. Ag. carcinoembrionario, beta 2 microglobulina negativos.

Tras la llegada de estas pruebas no ayudan en la etiología del cuadro, pero sí el estudio del LCR con citospin con criterios de malignidad celular y celularidad positiva a S100 y vimentina. En la médula ósea, se detectan células CD45- sugerentes de celularidad tumoral extrahematológica. Con estos resultados el diagnóstico de proceso neoplásico meníngeo coge más fuerza siendo únicamente posible su diagnóstico mediante biopsia cerebral. En dicha biopsia se evidencia proliferación celular subaracnoidea sugerente por las características de las células y el citospin previo (S100 y vimentina+) de melanomatosis meníngea difusa con estudio de tumor primario negativo.

El melanoma leptomeníngeo es un tumor muy raro en la infancia siendo muy difícil el diagnóstico por lo que en la mayoría de los casos se detecta en la necropsia. Los melanomas primarios son aun más infrecuentes, ya que son generalmente metastásicos. El diagnóstico definitivo lo ofrece siempre la anatomía patológica con proteína S-100 y HMB45 positivas. La afectación puede ser nodular o

**TABLA 3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.**

|  | <i>A favor</i>  | <i>En contra</i>   | <i>Medida diagnóstica</i>  |
|--|---|--|--|
| <b>Meningitis TBC</b>  | Proceso compatible                                      | Microbiología negativa<br>No respuesta al tratamiento                              |  |
| <b>Neurocisticercosis</b>                                    | Hidrocefalia, crisis comiciales                         | No eosinofilia en sangre ni LCR<br>No imagen típica, no calcificaciones, FO normal | Ag y PCR en LCR  |
| <b>Otras infecciones</b>                                     | Proceso compatible                                      | Microbiología negativa   |  |
| <b>Hipercogulabilidad</b>                                    | Dudosas imágenes lacunares                              | No imagen isquemia-infarto<br>No lesiones focales                                  |  |
| <b>Proceso neoplásico meníngeo</b>                           | Proceso compatible<br>Celularidad LCR                   |  | Estudio hemato-oncológico<br>Biopsia                                 |
| <b>Sarcomatosis leptomeníngea primaria</b>                   | Proceso compatible                                      |  | Biopsia  |
| <b>Meningitis carcinomatosa</b>                              | Proceso compatible                                      |  | Biopsia  |
| <b>Neusarcoidosis primaria/<br/>sarcoidosis necrotizante</b> | Proceso compatible                                      |  | Biopsia  |
| <b>Linfomatosis meníngea primaria</b>                        |   | Neuroimagen: lesiones focales<br>periventricular<br>Estudio inmunohistoquímico     | Biopsia  |
| <b>Gliomatosis meníngea</b>                                  | No lesiones focales en<br>neuroimagen<br>LCR compatible | Manifestaciones focales menos<br>frecuentes  | Biopsia<br>Citología raros positivos<br>ante mortem<br>GFAP positiva |
| <b>Melanoblastosis meníngea primaria</b>                     | Clínica, imagen y LCR                                   |  | Biopsia  |

difusa, en el primer caso es posible la resección completa y administración de radioterapia y quimioterapia postoperatoria, sin embargo, en la afectación difusa no hay tratamiento eficaz por lo que es paliativo y de las complicaciones.

En el caso de este paciente se inició citarabina liposomal y dexametasona intratecal (tratamiento compasivo) y ácido valproico con punciones lumbares evacuadoras según clínica. Finalmente fue trasladado a su localidad, falleciendo un año y medio después en coma vegetativo y con convulsiones no controlables.

Como conclusiones, cabe destacar que ante un cuadro de disminución de conciencia con alteración del LCR, estudios microbiológicos, inmunológicos y serológicos normales es preciso buscar patologías más infrecuentes, siendo preciso en algunos casos pruebas invasivas como la biopsia cerebral.

No debemos olvidar la tuberculosis como causa tratable de meningoencefalitis subaguda-crónica e incluso iniciar tratamiento sin estudio microbiológico de confirmación.

La melanomatosis cerebral es un tumor muy raro en la infancia que se diagnóstica frecuentemente en la

necropsia pero hay datos de las pruebas de imagen, de la citoimmunohistoquímica y de anatomía patológica que nos pueden ayudar a sospecharlo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Burrows AM, Smith TW, Hall WR, et al. Ascending paralysis from malignant leptomeningeal melanomatosis. *J Neurol-Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81: 449-50.
- Lee CJ, Rhee DY, Heo W, et al. Primary leptomeningeal malignant melanoma. *J Korean Neurosurg Soc*. 2004; 36: 425-27.
- Allcut D, Michowiz S, Weitzman S, et al. Primary leptomeningeal melanoma: an unusually aggressive tumor in childhood. *Neurosurgery*. 1993; 32: 721-9.
- Kemai Demir M, Vardar Aker F, Akinci O, et al. Case 134: Primary leptomeningeal melanomatosis. *Radiology*. 2008; 247(3): 905-9.
- Pfluger T, Weil S, Weis S, et al. MRI of primary meningeal sarcomas in two children: differential diagnostic consideration. *Neuroradiology*. 1997; 39: 225-8.
- Levodou G, Korkolopoulou P, Papetta A, et al. Leptomeningeal melanoma of unknown primary site: two cases with atypical presentation of acute meningitis. *Clin Neuropathol*. 2007; 26(6): 299-305.

# Fallo multiorgánico de origen incierto

*Ponente:* María Gual Sánchez. *Tutora:* Elena Álvarez Rojas.  
*Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

*Enfermedad actual:* paciente 15 años que ingresa procedente de hospital periférico por fallo multiorgánico secundario de origen abdominal e intoxicación por paracetamol.

*Antecedentes personales:* sin interés.

*Exploración física al ingreso:* FC: 125 lpm, FR 30 rpm, TA 119/73/55 mmHg, T 36,2°C, SatO<sub>2</sub> 99%. Regular estado general. Relleno capilar inmediato. Petequias generalizadas. Lesiones lineales transversales en ambos antebrazos. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen distendido, ruidos hidroaéreos negativos, doloroso a la palpación de forma difusa, no claros signos de peritonismo. Glasgow 15/15, consciente y orientada, lenguaje lento y disártrico, discurso coherente, no asterixis, pupilas isocóricas normorreactivas. Reflejos osteotendinosos sin alteraciones.

*Evolución en hospital de origen:* la paciente ingresa en hospital de origen con diagnóstico de gastroenteritis aguda (dolor abdominal, vómitos y deposiciones diarreicas) por afectación del estado general y mala tolerancia oral. Después de 24 horas de ingreso con pauta de hidratación IV, presenta un empeoramiento clínico con afectación del estado general, aumento del dolor abdominal y aparición de petequias generalizadas. Se realiza una TC abdominal en la que se observa una dilatación gastroduodenal, descartando causa obstructiva. La evolución clínica transcurre con deterioro progresivo, hipotensión y taquicardia. Recibe dos expansiones de volemia con suero salino fisiológico (20 ml/kg) y se inicia noradrenalina (0,08 mcg/kg/min) y antibioterapia empírica con cefotaxima, cloxacilina y clindamicina.

*El control analítico muestra acidosis metabólica (pHv 7,09, bicarbonato 11 mmol/L, exceso de bases -17,8 mmol/L, lactato 11 mmol/L, anion gap 20 mmol/L), fallo hepático agudo (GOT 7.080 UI/L, GPT 4.670 UI/L, LDH 17.720 UI/L, actividad de protrombina no coagula), insuficiencia renal aguda (creatinina 2,1 mg/dl, urea 52 mg/dl, potasio 6,2 mmol/L), coagulopatía (TTPA 103 segundos, resto no coagula) y elevación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva 24 mg/dl, procalcitonina 6 ng/ml). En la nueva TC abdominal se observa gas portal y eje mesentérico con realce irregular a nivel hepático que sugiere necrosis sin líquido libre significativo. En el estudio diagnóstico de fallo hepático de posible origen tóxico se detectan benzodiazepinas y cannabis en orina, y niveles plasmáticos de paracetamol de 38 mcg/ml (niveles terapéuticos 10-20 mcg/ml), considerando que había recibido una dosis de 750 mg IV 4 horas antes. Se completa estudio serológico y autoinmune aún pendientes.*

*Presenta en este momento un score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) de 10 puntos. Se realiza traslado a nuestra UCIP tras 48 horas (día 0).*

## **PREGUNTA 1. ¿CUÁL ES LA ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA MÁS PROBABLE?**

- La paciente tiene un cuadro abdominal agudo que precisa intervención quirúrgica urgente.
- La paciente presenta un shock hipovolémico secundario a una gastroenteritis aguda.
- El origen del fallo multiorgánico es una sepsis con coagulación intravascular diseminada.

- d. La paciente presenta un *shock* distributivo de origen alérgico.
- e. La paciente tiene un fallo hepático agudo que le produce un fallo multiorgánico.

**La respuesta correcta es la e.**

La paciente presenta un estado de *shock* que ha sido refractario a volumen (tensión arterial media por debajo de 60 mmHg e hiperlactatemia de 16 mmol/L) y precisa administración de drogas vasoactivas. El relleno capilar inmediato con taquicardia y presión de pulso elevada indica *shock* distributivo que podría formar parte de un *shock* séptico de origen abdominal (traslocación bacteriana intestinal). Sin embargo, la historia clínica y los datos analíticos orientan a un fallo hepático agudo (INR 8.1) y, además, se observa en la segunda TC abdominal necrosis hepática. Todo ello hace que el diagnóstico más probable sea *shock* distributivo secundario a fallo hepático con progresión a fallo multiorgánico.

Otros datos obtenidos de la segunda anamnesis (UCIP y Psiquiatría): 1) refiere ingesta de 32 comprimidos de Analginasa® 4 días antes, 48 horas antes de acudir al hospital de origen; 2) refiere que se ha autolesionado en brazos previamente; y 3) recientemente expuesta a una situación angustiante porque un amigo cercano de su misma edad está ingresado en otro hospital por un intento autolítico el mismo día de la ingesta de nuestra paciente.

Composición de los comprimidos de Analginasa®: paracetamol 500 mg, codeína 10 mg y cafeína 30 mg. Ingesta estimada > 10 gramos de paracetamol (301 mg/kg).

Ante fallo hepático por ingesta de paracetamol, se inicia tratamiento con N-acetilcisteína y por inestabilidad hemodinámica con *shock* se inicia perfusión de noradrenalina. Precisa técnica de depuración extrarrenal por insuficiencia renal aguda (KDIGO G4, creatinina máxima 4,12 mg/dl) con oligoanuria.

Tras estabilización inicial, se presenta en sesión multidisciplinar (Servicio de Cirugía Pediátrica, Hepatología Infantil y Cuidados Intensivos Pediátricos) y se analiza la probabilidad de recuperación de fallo hepático agudo por paracetamol, por lo que se aplaza la inclusión en lista de trasplante hepático pendiente de una segunda evaluación.

**PREGUNTA 2. ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES NO ES UN CRITERIO PARA INCLUIR EN LISTA DE TRASPLANTE HEPÁTICO SECUNDARIO A INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL?**

**TABLA 1. CRITERIOS LISTA TRASPLANTE HEPÁTICO.**

|   |
|---|
| Acetaminophen   |
| pH < 7.30 (irrespective of grade of encephalopathy)   |
| or  |
| Prothrombin time > 100 s and serum creatinine > 300 μmol/L in patients with grade III or IV encephalopathy. |
| Nonacetaminophen patients   |
| Prothrombin time > 100 s (irrespective of grade of encephalopathy)  |
| or  |
| Any 3 of the following variables (irrespective of grade of encephalopathy)                                  |
| Age < 10 or > 40 yr   |
| Etiology-non A, non B hepatitis, halothane hepatitis, idiosyncratic drug reactions                          |
| Duration of jaundice before onset of encephalopathy > 7 days  |
| Prothrombin time > 50 s   |
| Serum bilirubin > 300 μmol/L  |

O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989; 97: 439.

- a. pH arterial < 7,30.
- b. Necesidad de noradrenalina > 0,5 mcg/kg/min.
- c. TP > 100 segundos.
- d. Encefalopatía grado III-IV.
- e. Creatinina sérica > 3,4 mg/dl.

**La respuesta correcta es la b.**

En el año 1989, el *King's College Hospital* (KCH) estableció unos criterios predictivos para la inclusión en lista de trasplante hepático que se ven en la tabla 1.

Se han realizado ensayos clínicos comparando estos criterios con los criterios MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) en múltiples ocasiones. En una revisión sistemática y metaanálisis por el mismo grupo que creó estos criterios (KCH), se concluye que los criterios del *King's College* predicen con más exactitud la mortalidad en pacientes con fallo hepático agudo inducido por paracetamol, que los criterios MELD predicen con más exactitud la mortalidad en pacientes con fallo hepático agudo no inducido por paracetamol.

**PREGUNTA 3. ¿QUÉ ESPERAMOS EN LA INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL?**

- a. La mortalidad de la intoxicación por paracetamol, recibiendo el tratamiento médico adecuado, es del 0,4%.
- b. Una ingesta mayor a 75 mg/kg de paracetamol supone riesgo aumentado de toxicidad.
- c. En la intoxicación por paracetamol produce hepatotoxicidad en el 50% de los pacientes.

- d. La intoxicación por paracetamol no es la mayor causa identificada de fallo hepático agudo.
- e. El tratamiento con N-acetilcisteína no es tiempo-dependiente.

**La respuesta correcta es la a.**

El paracetamol es un fármaco muy utilizado a nivel mundial, siendo seguro a dosis terapéuticas. La sobredosis de paracetamol es frecuente, tanto de manera intencionada como no intencionada. Esto ha hecho que sea una causa frecuente de toxicidad hepática, por lo que se han llevado a cabo múltiples estudios epidemiológicos e intervencionistas. Una sola dosis mayor a 10 gramos, o mayor a 150-200 mg/kg, puede ser hepatotóxica. La administración de N-acetilcisteína ha cambiado el pronóstico de esta intoxicación. Antes de su uso, el 58% de pacientes intoxicados presentaban hepatotoxicidad. Esto ha disminuido al 7% si su administración se produce en las primeras 8-10 horas tras la ingesta, y al 27% si su administración se realiza más tarde. Por lo tanto, el retraso en el inicio del tratamiento cambia la evolución de la intoxicación. Estudios epidemiológicos han mostrado que de los fallos hepáticos agudos en pediatría (en mayores de 3 años), el 21% son debidos a una intoxicación por paracetamol, siendo este porcentaje mucho mayor en adultos (40-53%). Una vez ya se ha producido el fallo hepático agudo, los tratamientos médicos actuales han conseguido que exista una supervivencia libre de trasplante hepático del 70%. Tras el inicio del uso de N-acetilcisteína, la mortalidad por una intoxicación por paracetamol ha disminuido del 5 al 0,4%.

*En los siguientes días de ingreso, la paciente recibe tratamiento con soporte hepático extracorpóreo con MARS y plasmaféresis de alto volumen por persistencia de shock distributivo, progresión de la encefalopatía hepática a grado III-IV y coagulación intravascular diseminada. Precisa intubación orotraqueal y ventilación mecánica por encefalopatía, hemodiafiltración por anuria e hiperamonemia y existe sospecha de necrosis intestinal por hallazgo de intestino mal perfundido en el momento de la cirugía del trasplante hepático.*

*En la siguiente sesión multidisciplinar se replantean los criterios de inclusión en lista de trasplante hepático y la ausencia de signos de recuperación hepática. Por este motivo, se incluye en lista de trasplante hepático, urgencia 0, el día +3 de ingreso. Se realiza trasplante hepático de donante cadáver 2 días post-inclusión en urgencia 0,*

*sin incidencias y con signos favorables funcionales del injerto. Sin embargo, se mantiene la progresión del fallo multiorgánico (SOFA score de 18 puntos) secundaria a un estado hiperinflamatorio.*

**PREGUNTA 4. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES RAZONES NO CONTRIBUYE A LA PERSISTENCIA DEL FALLO MULTIORGÁNICO, A PESAR DE LA “RESOLUCIÓN” DEL FALLO HEPÁTICO?**

- a. Persistencia de DAMPS.
- b. Disfunción epitelial.
- c. Disfunción celular inmunológica.
- d. Disfunción endotelial.
- e. Disfunción neurológica.

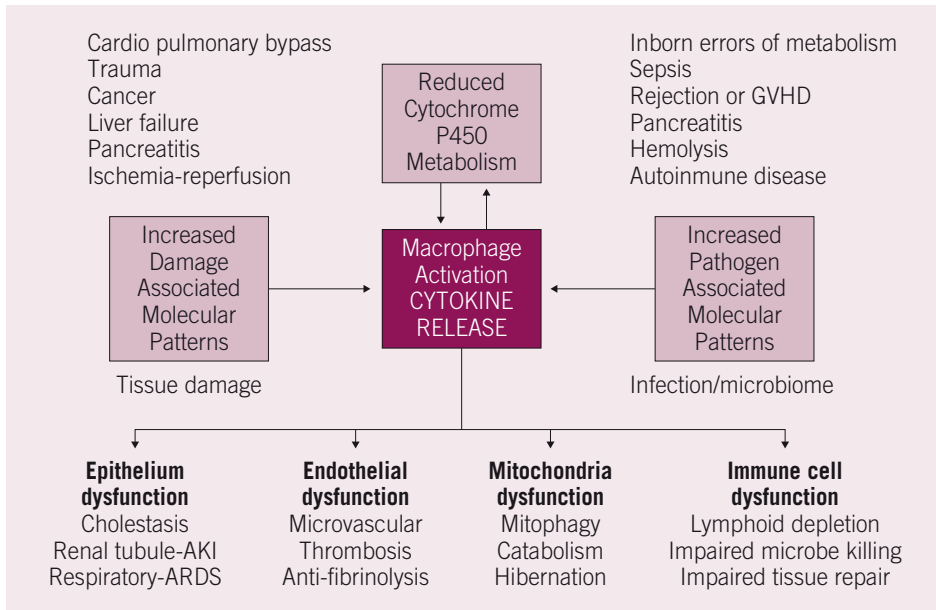
**La respuesta correcta es la e.**

Desde hace años, existe la teoría de que el fallo multiorgánico se produce y se perpetúa por un estado hiperinflamatorio desencadenado por un insulto/agresión. La fisiopatología del fallo multiorgánico en el niño se ha evaluado en múltiples estudios. En estos, se ha visto que la actividad del citocromo p450 es inversamente proporcional al nivel de citoquinemia y de la disfunción orgánica en los pacientes, con lo cual podría tener un papel de modulador inflamatorio. Se ha hipotetizado que la presencia de DAMPs (*damage-associated molecular patterns*) y PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*), junto con un metabolismo reducido del citocromo p450, amplifican la producción de citoquinas. Esta situación se puede producir por múltiples agresiones (Fig. 1).

El aumento de citoquinas en sangre puede producir disfunción epitelial, disfunción endotelial, disfunción mitocondrial y disfunción celular inmune.

Estos mecanismos fisiopatológicos tienen traducción en 3 fenotipos clínicos que son: la trombocitopenia asociada a fallo multiorgánico (TAMOF), la inmunoparálisis y la disfunción multiorgánica secuencial. La hiperinflamación que se produce en estos tres fenotipos clínicos pueden resultar en un síndrome de activación macrofágica (hiperferritinemia, disfunción hepatobiliar y coagulación intravascular diseminada), perpetuando la situación. El control de este estado inflamatorio es la clave para prevenir y revertir la situación de fallo multiorgánico.

*En los siguientes días, mantiene la evolución desfavorable, asociando asimetría en la saturación regional de*



**FIGURA 1.** Fisiopatología del fallo multiorgánico. Adaptado de: Carcillo JA, Podd B, Aneja R, et al. Pathophysiology of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18(3\_suppl Suppl 1): S32-45.

oxígeno cerebral, por lo que se realiza TC cerebral que muestra múltiples focos hemorrágicos secundarios a la coagulopatía y trombopenia. Se realiza una body-TC en la que se observa lesión isquémica intestinal generalizada con nula posibilidad de recuperación. Presenta irreversibilidad de la situación, con SOFA de 20 puntos, por lo que se decide, en sesión multidisciplinar, adecuar el esfuerzo terapéutico, aceptado y comprendido por los padres.

### PREGUNTA 5. ¿QUÉ SABEMOS SOBRE LOS INTENTOS AUTOLÍTICOS?

- El suicidio no es un problema que afecte a los pediatras.
- Los intentos autolíticos son una llamada de atención del paciente.
- La tasa de ideación suicida entre adolescentes se encuentra en torno al 15%.
- La mortalidad en adolescentes secundaria a intentos autolíticos es del 2%.
- La tasa de suicidio no es mayor en varones.

#### La respuesta correcta es la c.

Los intentos autolíticos en pediatría están en aumento, especialmente en adolescentes. Según los datos de la CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), el suicidio es la segunda causa de muerte entre los 10 y los 19 años. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, en España en el 2014 hubo 10 casos de suicidio en niños entre 5 y 14 años, y 186 en chicos entre 15 y 24

años. Probablemente, estos datos están infraestimando la tasa real por infradiagnóstico.

En Estados Unidos se realizó una encuesta a nivel estatal en niños de 13-14 años, en la que se observó que entre el 10 y el 17% de los participantes habían tenido ideaciones suicidas, y que entre el 5 y el 10% habían realizado un intento autolítico.

En pediatría, la formación sobre el manejo de esta entidad es escasa. Debería aumentar nuestro conocimiento sobre factores de riesgo y sobre cómo entrevistar y detectar este tipo de problemas.

### BIBLIOGRAFÍA

- Carcillo JA, Podd B, Aneja R, et al. Pathophysiology of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18(3\_suppl Suppl 1): S32-45.
- CDC. Leading causes of death reports, 1981-2016. (<https://www.cdc.gov/nchs/fastats/leading-causes-of-death.htm>). Acceso el 25 de febrero de 2019.
- Chiew AL, Gluud C, Brok J, et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 2: CD003328.
- McPhail MJ, Farne H, Senvar N, et al. Ability of King's College Criteria and Model for End-Stage Liver Disease Scores to Predict Mortality of Patients With Acute Liver Failure: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14(4): 516-25.e5; quiz e43-e45.
- O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989; 97(2): 439-45.
- Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, et al. Outcomes in Adults With Acute Liver Failure Between 1998 and 2013:

- An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2016; 164(11): 724-32.
- Shain B. Suicide and Suicide Attempts in Adolescents. *Pediatrics.* 2016; 138(1).
  - Squires RH, Jr., Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr.* 2006; 148(5): 652-8.
  - WHO. Suicide data. WHO Mortality data base. 2014. ([https://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/countrydata/en/](https://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/countrydata/en/)). Acceso el 25 de febrero de 2019.

# Hipertensión pulmonar en pediatría. Un reto diagnóstico-terapéutico

*Ponente:* Eduardo López Fernández. *Tutor:* Juan Ignacio Sánchez Díaz.  
*Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.*

*Lactante de 3 meses sin antecedentes personales ni familiares de interés y con embarazo controlado normal, con cuadro de vómitos e irritabilidad de 11 días de evolución. Había sido evaluado previamente, en dos ocasiones, con realización de ecografías abdominales normales. Acude a su hospital de referencia por fiebre de hasta 38,5°C acontecida a las 24 horas de la vacuna contra meningococo B. En urgencias se evidencia mal estado general, con distensión abdominal, cianosis acra, dificultad respiratoria e hipoxemia por lo que se decide realizar intubación y traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).*

## **PREGUNTA 1. ¿QUÉ PRUEBAS DIAGNÓSTICAS SOLICITARÍAS Y CUÁL ES TU SOSPECHA CLÍNICA INICIAL?**

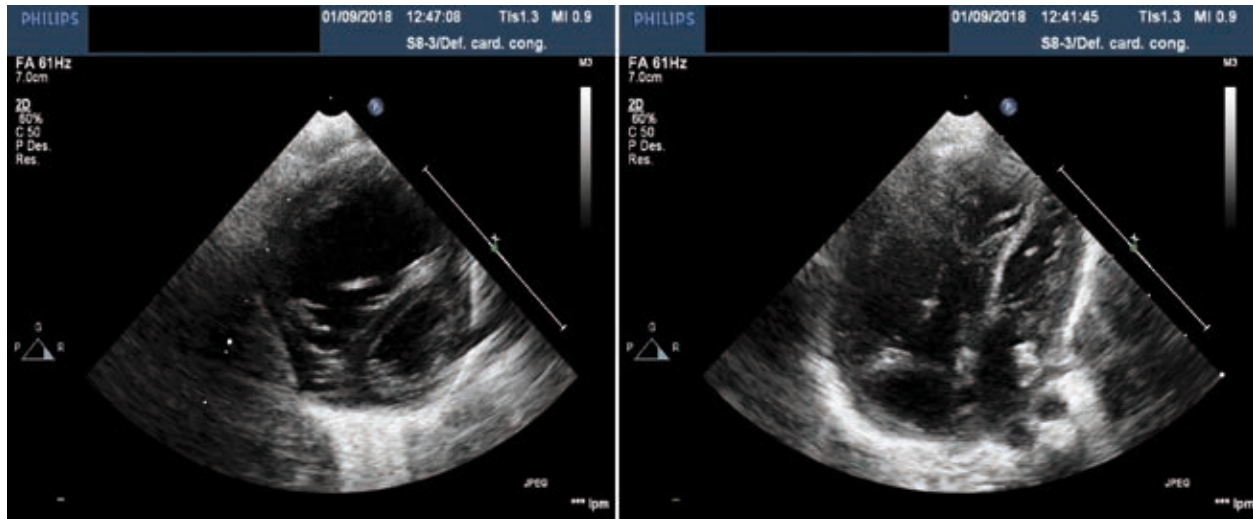
- Sospecha de sepsis: realizaría hemograma, bioquímica con reactantes de fase aguda, gasometría. Cultivos para buscar foco y radiografía de tórax. Comenzar antibioterapia precoz.
- Sospecha de cardiopatía: ecocardiograma urgente. Iniciar perfusión de prostaglandinas por si es una cardiopatía ductus dependiente.
- Sospecha metabopatía: bioquímica con amonio y CPK. Gasometría y cuerpos cetónicos en orina. Iniciar aportes de glucosa a 8-10 mg/kg/min.
- Sospecha deshidratación aguda: gasometría y bioquímica para valorar función renal. Ecografía abdominal (vómitos). Rehidratación intravenosa rápida.
- Sospecha fiebre secundaria vacunación: antitérmico y valorar posteriormente estado general.

## **La respuesta correcta es la a.**

La valoración en urgencias de un paciente debe ir encaminada a restablecer cuanto antes la homeostasis del individuo. Para ello es imprescindible aplicar una sistemática de identificar la anomalía, establecer la gravedad y al mismo tiempo instaurar un tratamiento que corrija dicha anomalía, es decir, realizar una actuación de diagnóstico y tratamiento casi simultáneo.

Todas las situaciones expuestas en la pregunta podrían darse en esta situación, ya que nos encontramos con un paciente en una situación de *shock* descompensado si nos basamos en el diagnóstico fisiopatológico del triángulo de evaluación pediátrica. En esta situación e independientemente de la etiología, es prioritario asegurar la vía aérea y administrar un soporte ventilatorio adecuado, vigilar la hemodinámica y comenzar una resucitación con fluidos. Por frecuencia debe pensarse en la posibilidad de un *shock* séptico y, por lo tanto, iniciar antibioterapia de manera precoz, ya que es la actuación que ha demostrado aumentar la supervivencia en estos casos. Posteriormente se podrá ampliar el resto de estudios, pero la pregunta hace referencia a qué sospechar/hacer inicialmente. Por regla general, la reacción febril secundaria a vacunación no suele cursar con un cuadro de mal estado general, y suele limitarse a las primeras 24 horas tras la vacunación.

*En la analítica inicial el hemograma es normal, reactantes de fase aguda negativos y la radiografía de tórax impregna de cardiomegalia, por lo que se realiza ecocardiografía (Fig. 1) donde se visualizan las siguientes imágenes:*



**FIGURA 1.** Ecocardiografía al ingreso.

**PREGUNTA 2. ¿QUÉ DATOS VES EN LA ECOCARDIOGRAFÍA?**

- Disfunción subjetiva de ventrículo izquierdo en paraesternal eje corto y 4 cámaras.
- Abombamiento del tabique interventricular derecha-izquierda.
- Limitación apertura válvula mitral.
- Comunicación interventricular.
- Derrame pericárdico con compresión de cavidades.

**La respuesta correcta es la b.**

En la ecocardiografía se visualiza un abombamiento del tabique interventricular en sístole desde el lado derecho hacia el lado izquierdo tanto en el eje paraesternal, en el eje corto como en el apical 4 cámaras (en estas dos imágenes sin movimiento se visualiza rectificación del tabique). Estas alteraciones en la ecocardiografía (tabique tipo II-III) son un signo indirecto de una hipertensión pulmonar sistémica o suprasistémica.

La presión pulmonar sistólica puede estimarse por ecocardiografía en presencia de una insuficiencia tricuspídea (IT). Midiendo el gradiente de presión mediante doppler continuo en el chorro de insuficiencia tricuspídea entre el ventrículo derecho (VD) y aurícula derecha, y conociendo la presión venosa ventral, puede estimarse la presión pulmonar sistólica (PPs). De tal manera que la PPs = gradiente IT + PVC.

La hipertensión pulmonar (HTP) se caracteriza por una obliteración progresiva de la vasculatura pulmonar que conlleva un aumento de resistencias pulmonares causando fallo de VD. Entre el 25-60% de los pacientes pediátricos con HTP fallecen en los primeros 5 años del diagnóstico. El reto en el manejo en pediatría es com-

plejo debido a varios factores: la complejidad y variedad de etiologías causantes de HTP, las comorbilidades asociadas en estos pacientes (cardiopatía, enfermedad pulmonar crónica, cromosomopatías, síndromes malformativos...) y la falta de ensayos clínicos a este nivel.

**PREGUNTA 3. ¿CÓMO SE DEFINE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR?**

- Clínica de fallo de VD en paciente con patología pre-disponente para HTP.
- Tabique mayor o igual a tipo 2 en ecocardiografía.
- Presiones pulmonares estimadas por ecocardiografía mayores o iguales a 30 mmHg.
- Es necesario realizar cateterismo: presión media arteria pulmonar (mPAP) mayor o igual a 25 mmHg.
- Es necesario realizar cateterismo: mPAP mayor o igual a 15 mmHg.

**La respuesta correcta es la d.**

La hipertensión pulmonar se define como una presión mayor o igual a 25 mmHg en niños mayores de 3 meses medida a nivel del mar. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en pediatría existen algunas diferencias importantes respecto al adulto. La mPAP es similar a la presión sistémica intraútero y va disminuyendo progresivamente tras el nacimiento hasta alcanzar valores comparables a los del adulto a los 2-3 meses de edad postnatal. En algunas circunstancias, además, una mPAP menor de 25 mmHg no excluye que pueda existir enfermedad vascular hipertensiva pulmonar (EVHP). En particular, en los niños con cardiopatías congénitas, incluir el valor de

**TABLA 1. CLASIFICACIÓN HTP POR LA OMS.**

|   |
|---|
| 1. Hipertensión pulmonar arterial   |
| 1.1 Idiopática  |
| 1.2 Hereditaria   |
| 1.2.1 BMPR2   |
| 1.2.2 ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3   |
| 1.2.3 Desconocida   |
| 1.3 Inducida por tóxicos  |
| 1.4 Hipertensión pulmonar arterial asociada a otra enfermedad   |
| 1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo   |
| 1.4.2 Infección VIH   |
| 1.4.3 Hipertensión portal   |
| 1.4.4 Cardiopatía congénita   |
| 1.4.5 Esquistosomiasis  |
| 1' Enfermedad pulmonar venooclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar                                |
| 1.1" Hipertensión pulmonar del recién nacido  |
| 2. HTP debido a patología de corazón izquierdo  |
| 2.1 Disfunción sistólica ventrículo izquierdo   |
| 2.2 Disfunción diastólica ventrículo izquierdo  |
| 2.3 Enfermedad valvular   |
| 2.4 Obstrucción a la entrada o del tracto de salida del corazón izquierdo y cardiomiopatía congénita    |
| 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica   |
| 3.2 Enfermedad pulmonar intersticial  |
| 3.3 Otras enfermedades pulmonares con trastorno restrictivo y obstructivo                               |
| 3.4 Trastornos de la respiración relacionados con el sueño  |
| 3.5 Síndromes de hipoventilación alveolar   |
| 3.6 Exposición prolongada a altas altitudes   |
| 3.7 Enfermedades del desarrollo pulmonar  |
| 4. Enfermedad tromboembólica crónica  |
| 5. HTP con mecanismo multifactorial o poco conocido   |
| 5.1 Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía  |
| 5.2 Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomatosis                  |
| 5.3 Enfermedades metabólicas: enfermedades del glucógeno, enfermedad de Gaucher, enfermedades tiroideas |
| 5.4 Otras: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, enfermedad renal crónica, HTP segmentaria     |

las resistencias venosas pulmonares indexadas (RVPI) es fundamental para el diagnóstico y manejo de la HTP. Por ejemplo, en pacientes con fisiología univentricular con ausencia de un ventrículo subpulmonar (anastomosis cavopulmonar) pueden existir cambios histológicos en la vasculatura pulmonar y, por tanto, EVHP con mPAP < 25 mmHg, pudiendo beneficiarse de las mismas estrategias terapéuticas que se emplean en pacientes con HTP. Por el contrario, los pacientes con cardiopatía congénita con cortocircuitos intracardiacos o aortopulmonares y aumento del flujo pulmonar (HTP hiperkinética), pueden tener una mPAP ≥ 25 mmHg sin que existan, al menos inicialmente, cambios histológicos significativos en la

vasculatura pulmonar ni por tanto aumento de RVPI. En estos pacientes la mPAP puede volver a la normalidad si se cierra a tiempo el defecto, sin precisar a largo plazo tratamientos específicos para la HTP.

Así pues, la EVHP se define en pacientes con fisiología biventricular por un aumento de la mPAP con elevación de las RVPI (> 3 UW/m<sup>2</sup>). Dentro de ella la obstrucción al flujo sanguíneo puede ser precapilar (Presión capilar pulmonar (PCP) ≤ 15 mmHg) o postcapilar (PCP > 15 mmHg) por enfermedad del corazón izquierdo. En pacientes con fisiología univentricular después de la anastomosis cavopulmonar, la EVHP se define por unas RVPI > 3 UW/m<sup>2</sup> o un gradiente transpulmonar > 6 mmHg (PAPm—presión media auricular izquierda), aunque la PAPm sea menor de 25 mmHg. Esta definición, preferible a la de HTP, permite excluir, por tanto, a pacientes con HTP hiperkinética sin RVPI elevadas e incluir a los pacientes con fisiología univentricular que pueden tener RVPI elevadas y PAPm < 25 mmHg.

La HTP se clasifica según la organización mundial de la salud (OMS) en 5 grupos con varios subgrupos (Tabla 1), no obstante, esta clasificación no es completamente aplicable en el ámbito pediátrico.

#### PREGUNTA 4. ¿QUÉ PAÍS ES?



- Panamá.
- Costa Rica.
- Nicaragua.
- Honduras.
- Guatemala.

#### La respuesta correcta es la a.

Por ello surge la clasificación de Panamá (Tabla 2) que intenta incluir las enfermedades heterogéneas que van a acabar produciendo HTP en el paciente pediátrico, especialmente las que debutan en los niños más pequeños como las cromosomopatías y los síndromes genéticos. Aunque prometedor, este sistema necesita ser

**TABLA 2. CLASIFICACIÓN PANAMÁ PARA LA EVHP.**

- Hipertensión pulmonar vascular prenatal o del desarrollo
- Maladaptación vascular pulmonar perinatal
- Enfermedad cardiovascular pediátrica
- Displasia broncopulmonar
- Enfermedad vascular hipertensiva pulmonar pediátrica aislada (hipertensión arterial pulmonar pediátrica aislada)
- Enfermedad vascular hipertensiva pulmonar multifactorial en síndromes malformativos
- Enfermedad pulmonar pediátrica
- Enfermedad tromboembólica pediátrica
- Exposición hipóxico hipobárica pediátrica
- Enfermedad vascular hipertensiva pulmonar pediátrica asociada con alteraciones en otros sistemas

validado y redefinido para ser útil en la práctica clínica. Como aspectos negativos presenta que incluye patologías muy diversas en los diferentes grupos y el mismo paciente puede estar en varios grupos a la vez.

*En el caso se realizó cateterismo que mostró presión arteria pulmonar 40/15 mmHg (PAPm 25 mmHg, presión sistólica pulmonar (40 mmHg) al 75% de la presión sistólica sistémica (P Aorta 53 mmHg), que no se modifica tras el test de vasodilatación. PCP izquierda 7 mmHg, PCP derecha 6 mmHg, flujo pulmonar/sistémico (Qp/Qs) basal de 0,85 que aumenta a 1 con el test de vasodilatación. RVPI 3 UW x m<sup>2</sup> que tras prueba de vasodilatación (iNO y FiO<sub>2</sub> 100%) desciende a 1,7 UW x m<sup>2</sup> (descenso de las RVPI de un 43%).*

*En resumen, presenta una mPAP de 25 mmHg, RVPI 3 UW x m<sup>2</sup>, PCP < 15 mmHg y test de vasodilatación positivo (disminución de las RVPI), por lo que se diagnostica de hipertensión pulmonar.*

Entre las pruebas complementarias a realizar en el diagnóstico de la hipertensión pulmonar se incluye la radiografía de tórax que excluye patología parenquimatosa pulmonar moderada o grave, además de aportar datos en el caso de que exista cardiomegalia o edema pulmonar. La ecocardiografía es útil para la valoración de la anatomía cardíaca, la función biventricular y permite estimar la PAP. Como hemos visto, el cateterismo confirma el diagnóstico, establece la gravedad y pronóstico y determina la terapéutica; permite realizar oximetría, determinación de presiones y resistencias pulmonares, estudio angiográfico y test de vasorreactividad.

Se recomienda además realizar una prueba de imagen mediante tomografía computarizada (TC) o angioTC para estudiar parénquima pulmonar, descartar la presencia de un tromboembolismo pulmonar crónico u obs-

trucciones anatómicas. La angioTC puede omitirse por su coste y radiación si existe una causa que explique la HTP.

Otras pruebas que pueden realizarse según la sospecha diagnóstica son: escáner de ventilación/perfusión (detecta con mayor sensibilidad la presencia de enfermedad tromboembólica pulmonar periférica); ecografía abdominal (descartar hipertensión porto pulmonar); pruebas función pulmonar; test genéticos.

En cuanto a la analítica sanguínea no queda claro cuáles son los test más útiles para el diagnóstico etiológico de la hipertensión pulmonar. En estos estudios se incluyen: hemograma, coagulación, estudio hierro, BNP, vitamina B12, fólico, bioquímica hepática, urea y ácido úrico, CPK, troponinas, función tiroidea, estudio inmunológico (ANAs, anticardiolipina). En los algoritmos de las últimas guías de estudio de la EVPH no se incluye el estudio sistemático de metabolopatías (Fig. 2), aunque consideramos que sería recomendable realizar cribado de los errores congénitos del metabolismo ante un paciente con diagnóstico de EVPH en ausencia de cardiopatía.

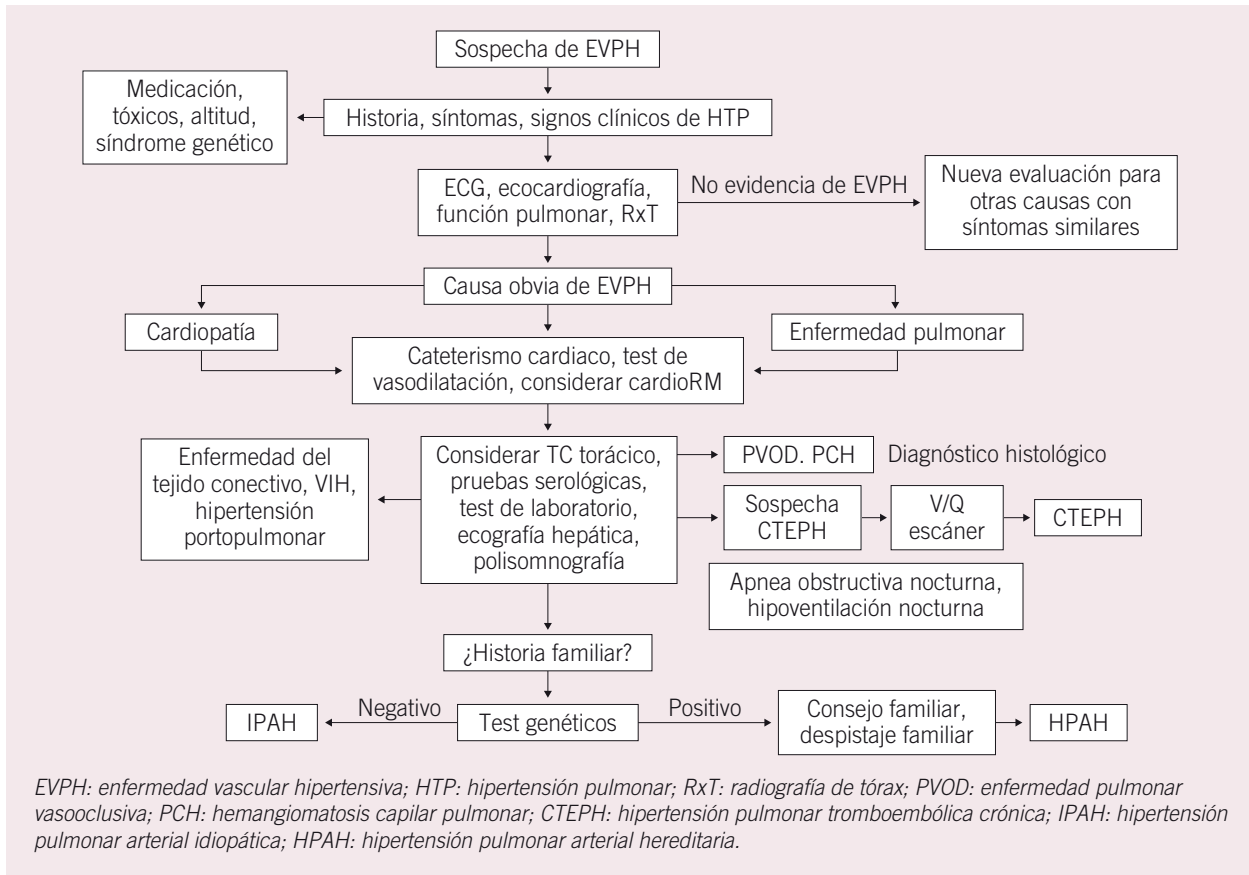
*En la TC pulmonar realizada se observó alteración pleuroparenquimatosa compatible con edema congestivo, sin poder excluir completamente otro tipo de alteración parenquimatosa/intersticial subyacente, no obstante no se objetivaron otros hallazgos que apoyasen una patología parenquimatosa (Fig. 3).*

#### **PREGUNTA 5. ¿QUÉ OPCIONES DE TRATAMIENTO TE PLANTEARÍAS A CONTINUACIÓN?**

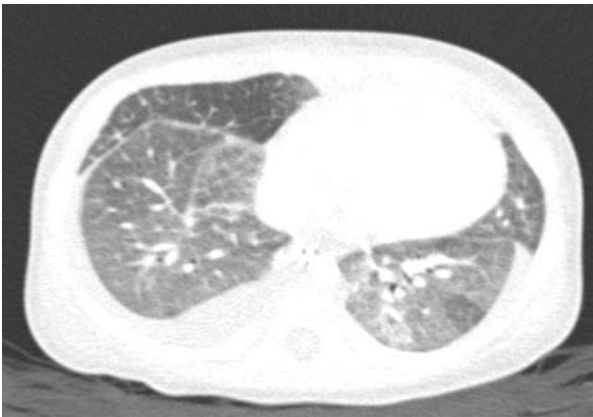
- Iniciar terapia con sildenafil puesto que es un inhibidor de la endotelina.
- Iniciar terapia con bosentán que actúa a nivel de la fosfodiesterasa 5 (PDE5).
- Se podría plantear el inicio de óxido nítrico inhalado (iNO) si se encuentra en una situación de hipoxemia crítica.
- No iniciar tratamiento con vasodilatadores pulmonares puesto que no existen datos indicativos en el cateterismo.
- Lo mejor es aumentar la presión sistémica para forzar flujo pulmonar.

#### **La respuesta correcta es la c.**

Como hemos visto anteriormente, el paciente presentaba un test de vasodilatación positivo con disminución de las resistencias pulmonares por lo que estaría indicado



**FIGURA 2.** Algoritmo diagnóstico traducido al español según Astrid E Lammers et al. Heart. 2016; 102: ii1-ii13.



**FIGURA 3.** TC pulmonar.



**FIGURA 4.** Radiografía de tórax.

comenzar tratamiento con vasodilatadores pulmonares. Tanto el sildenafilo como el bosentán podrían ser opciones de tratamiento pero el sildenafilo actúa a nivel de la PDE5 y el bosentán a nivel de la endotelina. Los vasodilatadores pulmonares administrados por vía sistémica pueden alterar la relación ventilación perfusión aumentando el cortocircuito intrapulmonar. El iNO se es un vasodilatador inhalado de fácil administración y rápido inicio de acción que mejora la ventilación perfusión, minimiza el cortocircuito pulmonar y suele mejorar la oxigenación

arterial, especialmente si existe patología pulmonar. En casos en los que no existe cortocircuito intracardiaco o fisiologías univentriculares en los primeros estadios de reparación, el flujo pulmonar no depende tanto de las resistencias sistémicas, por lo que la respuesta e no sería correcta.

*Se inicia tratamiento con sildenafilo oral, a las 48 horas, comienza con mayores necesidades de FiO<sub>2</sub>, con la radiografía de tórax que se muestra en la figura 4.*

**TABLA 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES CON TRASTORNOS DEL ÁCIDO LIPOICO.**

| Gen afectado                    | LIAS     | LIPT1    | DLD             | NFU1      | BOLA3     | GLRX5    | IBAS57    |
|---------------------------------|----------|----------|-----------------|-----------|-----------|----------|-----------|
| Vía afectada                    | LA syn   | LA syn   | LA reactivation | FeS       | FeS       | FeS      | FeS       |
| Número MIM                      | 607031   | 610284   | 238331          | 608100    | 613183    | 609588   | 615316    |
| Pacientes reportados            | 3        | 2        | > 40            | 21        | 6         | 3        | 2         |
| Edad debut                      | Neonatal | Neonatal | 0-2 años        | 0-9 meses | 0-4 meses | 2-7 años | Neonatal  |
| Retraso psicomotor              | +        | +        | +               | +         | +         | +/-      | +         |
| Epilepsia                       | ++       | -        | +/-             | -         | +         | +        | NR        |
| RM: afectación cortical         | +/-      | +        | +/-             | +         | +         | -        | +         |
| RM: afectación ganglios basales | +/-      | +/-      | +               | NR        | NR        | -        | NR        |
| Hipotonía muscular              | +        | +        | +               | +         | +         | -        | ++        |
| Cardiomiopatía                  | +/-      | +        | +/-             | +/-       | ++        | -        | NR        |
| Hipertensión pulmonar           | -        | +        | -               | ++        | NR        | -        | NR        |
| Elevación láctico               | +        | +        | +               | +         | +         | +/-      | +         |
| Deficiencia PDHC                | +        | +        | +               | +         | +         | +        | +         |
| Deficiencia cadena respiratoria | +/-      | -        | -               | C II, C I | C II, C I | -        | C II, C I |
| Deficiencia GC5                 | +        | -        | -               | +         | +         | +        | NR        |
| Deficiencia lipoato             | +        | +        | -               | +         | +         | +        | +         |
| Glicina, sangre + LCR           | +        | -        | -               | +         | +         | +        | +         |
| 2 oxoglutarato, orina           | +/-      | +        | +               | +         | +         | -        | NR        |
| 2-aminoadipato, orina           | NR       | NR       | +/-             | +         | -         | -        | NR        |
| Val, Leu, Ile, allo-Ile         | -        | -        | +/-             | -         | -         | -        | -         |

Traducido de Mayr JA et al. Lipoic acid biosynthesis defects. *J Inherit Metab Dis*. DOI 10.1007/s1054-014-9705-8. RM: resonancia magnética; LCR: líquido cefalorraquídeo; GCS: glycine cleavage system; NR: no reportado; PDHC: complejo piruvato deshidrogenasa, FeS: iron sulphur cluster.

### PREGUNTA 6. ¿QUÉ VES EN LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX?

- Cardiomegalia franca.
- Neumomediastino.
- Infiltrados nodulares bilaterales.
- Posición incorrecta del tubo endotraqueal.
- Edema de pulmón bilateral.

#### La respuesta correcta es la e.

En la radiografía se evidencia la aparición de un edema de pulmón bilateral tras el inicio de la terapia con vasodilatadores pulmonares.

En los estudios metabólicos realizados destaca el aumento de glicina en plasma y orina, así como el aumento del 2-oxoadipídico.

La respuesta presentada al tratamiento junto con el resultado de las pruebas metabólicas hace pensar en un trastorno de la síntesis de los ácidos lipoicos (Tabla 3). Los ácidos lipoicos son un grupo prostético

de varios complejos enzimáticos que se implican en la descarboxilación oxidativa mitocondrial. Existen casos previos que relacionan la aparición de HTP con los trastornos de ácidos lipoicos, sobre todo los asociados al gen *NFU 1*.

El estudio genético confirmó la existencia de mutación c.622G > T (p.G208C) en el gen *NFU1* en homocigosis, compatible con el diagnóstico de síndrome de disfunción múltiple mitocondrial 1 (MIM# 605711).

Tras el empeoramiento se reinicia NO y se optimizan drogas vasoactivas, no obstante, persiste imposibilidad para disminuir sedación y progresar en el destete por realización de crisis de HTP. El paciente comienza a realizar movimientos coreoatetósicos y en la ecografía transfontanelar realizada se observan datos de leucoencefalopatía difusa. Por todos estos motivos y ante el mal pronóstico de la enfermedad se decide finalmente limitar el esfuerzo terapéutico, produciéndose el fallecimiento del paciente.

En definitiva, la HTP es un diagnóstico poco frecuente en pediatría, pero tanto su diagnóstico como su manejo pueden ser complejos. Ante un paciente con HTP en ausencia de cardiopatía sería recomendable realizar estudios metabólicos y mitocondriales para descartar este tipo de enfermedades.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. AHA/ATS Guideline Pediatric Pulmonary Hypertension Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015; 132(21): 2037-99.
- Ahting U, Mayr JA, Vanlander AV, et al. Clinical, biochemical, and genetic spectrum of seven patients with NFU1 deficiency. *Front Genet*. 2015; 6: 123.
- Hansmann G. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(20): 2551-69.
- Menendez Suso JJ, Del Cerro Marín MJ, Dorao Martínez-Romillo P, et al. Nonketotic Hyperglycinemia Presenting as Pulmonary Hypertensive Vascular Disease and Fatal Pulmonary Edema in Response to Pulmonary Vasodilator Therapy. *J Pediatr*. 2012; 161: 557-9.
- Lammers AE, Apitz C, Zartner P, et al. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016; 102: ii1-13.
- Lacasa Maseri A, Yun Castilla C, Mota Ybancos J, et al. Hipertensión pulmonar grave: forma de comienzo de un nuevo defecto del metabolismo del ácido lipoico. *Med Clin (Barc)*. 2014; 143(9): 423-4.
- Mayr JA, Feichtinger RG, Tort F, et al. Lipoic acid biosynthesis defects. *J Inherit Metab Dis*. 2014; 37(4): 553-63.
- Olmedilla Jodar M, Baron Gonzalez de Suso L, Palacios Cuesta A, Llorente de la fuente A. Protocolos internos unidad cuidados intensivos pediátricos. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

# Piensa mal y aún así no acertarás

*Ponente:* Ana Beatriz Soria Moya. *Tutora:* Ana Belén Delgado García.  
*Hospital General de Albacete.*

*Niño de 6 años que acude a Urgencias por cuadro febril de 12 horas de evolución de hasta 39°C, leve sintomatología catarral, cefalea frontal intermitente junto a fotofobia. No vómitos, ni otra clínica acompañante. Antecedentes personales: bien vacunado, sin otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés. Familia de origen rumano, el padre había padecido síndrome gripal unos días antes.*

*Constantes vitales su llegada: Tª 39,5°C, tensión arterial (TA): 90/40 mm/Hg, FC 120 lpm, FR 50 rpm. Saturación de oxígeno 96%.*

*A la exploración física destacaba afectación del estado general, frialdad acra y relleno capilar enlentecido. Tinte racial. No exantema ni petequias. Taquipnea con tiraje subcostal. AC: tonos rítmicos sin soplos. AP: buena entrada de aire bilateral, sin ruidos patológicos, hiperemia faríngea. Abdomen blando, depresible, sin masas ni megalias. NRL: hipoactivo, pero reactivo a estímulos. No apertura ocular espontánea. Desorientado. Respuesta al dolor. Sin datos de focalidad neurológica, ni rigidez de nuca. GS 12/15 (O3, V4, M5).*

## **PREGUNTA 1. ¿CUÁL DE ESTAS ACTUACIONES ES LA MÁS INDICADA EN ESTE MOMENTO?**

- Oxigenoterapia.
- Monitorización.
- Canalización acceso venoso.
- Inicio antibioterapia empírica.
- Todas son correctas.

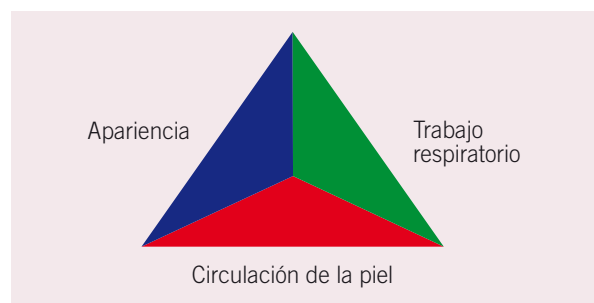
**La respuesta correcta es la e.**

Ante un paciente con alteración importante de dos o más lados del TEP (triángulo de evaluación pediátrica), hay que iniciar una actuación inmediata atendiendo a las necesidades vitales del paciente. Es importante diferenciar entre la atención urgente y el diagnóstico. La atención urgente es un proceso de evaluación clínica, destinado a identificar anomalías anatómicas o fisiológicas, valorar la gravedad de la lesión o enfermedad y determinar la urgencia de los tratamientos.

El TEP es una herramienta rápida y útil para la valoración inicial del paciente pediátrico. Es de fácil aplicación, puesto que no requiere herramientas, más allá de la visión y el oído del facultativo. Esta herramienta trata de estructurar la valoración subjetiva que todo sanitario hace al atender por primera vez a un paciente. El TEP no nos proporciona un diagnóstico clínico, pero sí una valoración del estado fisiológico y de sus necesidades (Fig. 1).

### **La apariencia**

Aunque el TEP tenga tres lados, no tienen todos la misma importancia. De los tres, el más importante es la



**FIGURA 1.** Triángulo de evaluación pediátrica.

**TABLA 1. ALTERACIONES DEL TEP.**

| Apariencia | Trabajo respiratorio | Circulación | Estado fisiológico      | Causas   |
|------------|----------------------|-------------|-------------------------|--|
| Normal     | Normal               | Normal      | Normal                  |  |
| Alterada   | Normal               | Normal      | Disfunción del SNC      | Hipoglucemia, lesión cerebral, hipoglucemia, sepsis  |
| Normal     | Alterada             | Normal      | Dificultad respiratoria | Broncoespasmo, laringitis, neumonía, cuerpo extraño  |
| Alterada   | Alterada             | Normal      | Fallo respiratorio      | Broncoespasmo grave, laringitis grave, trauma torácico penetrante                            |
| Normal     | Normal               | Alterada    | Shock compensado        | Hemorragia, deshidratación leve  |
| Alterada   | Normal               | Alterada    | Shock descompensado     | Hemorragia grave, deshidratación grave, sepsis, quemadura grave, trauma abdominal penetrante |
| Alterada   | Alterada             | Alterada    | Fallo cardiopulmonar    | Parada cardiorrespiratoria   |

apariciencia. Esta es un indicador del nivel de perfusión y oxigenación cerebral que presenta el paciente. Cuando se encuentra alterada, es signo de una disfunción primaria del sistema nervioso central (SNC). En muchas ocasiones, se encontrará una apariencia anormal en un paciente, incluso antes de que la escala de Glasgow o la escala AVPU (*Alert, Verbal, Pain, Unresponsive*) se alteren.

### Trabajo respiratorio

En los niños, el trabajo respiratorio es un indicador más sensible de patología respiratoria que una frecuencia respiratoria aumentada o una auscultación patológica. Los indicadores más importantes de este lado del TEP son: ruidos patológicos (disfonía, estridor, quejido, sibilancias, etc.) y signos visuales (tiraje, retracciones, aleteo nasal, cabeceo, taquipnea, posición anómala, etc.). Al igual que la apariencia, es importante valorarlo antes de interactuar con él, para evitar que el llanto nos impida una correcta evaluación. Para valorar los signos visuales es importante desvestir al niño, al menos de cintura para arriba.

### Circulación cutánea

Este lado del triángulo evalúa la función cardíaca y la correcta perfusión de los órganos. La taquicardia es un signo precoz de mala perfusión, pero el llanto o la fiebre también pueden aumentarla. La circulación cutánea es un signo muy fiable, ya que en situaciones de fallo cardíaco, el cuerpo reacciona limitando la perfusión de zonas secundarias como la piel, para mantener el mayor tiempo posible la de zonas nobles (cerebro, corazón y riñones). Los principales indicadores a valorar son: palidez, cianosis y cutis reticular. Es importante desvestir al paciente para valorar de manera adecuada, pero evitando la hipotermia, que causa también vasoconstricción, pudiendo falsear la exploración de este lado del triángulo.

**TABLA 2. MANEJO SEGÚN ALTERACIONES TEP.**

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>Disfunción SNC</b>            | Monitorización glucemia<br>O <sub>2</sub> 100%<br>Acceso venoso (analítica)<br>SSF 0,9% 10-20 cc/kg<br>Posición semiincorporada   |
| <b>Dificultad respiratoria</b>   | O <sub>2</sub> 100%<br>Posición semiincorporada<br>Terapia específica (salbutamol, dexametasona, etc.)  |
| <b>Fallo respiratorio</b>        | Apertura de la vía aérea<br>O <sub>2</sub> 100%<br>Posición semiincorporada<br>Ventilación mascarilla y ambú<br>Acceso venoso (analítica)<br>Valorar intubación                       |
| <b>Shock compensado</b>          | O <sub>2</sub> 100%<br>Posición semiincorporada<br>Acceso venoso (analítica)<br>SSF 0,9% 10-20 cc/kg<br>Terapia específica (ATB, antiarrítmicos)                                      |
| <b>Shock descompensado</b>       | O <sub>2</sub> 100%<br>Monitorización<br>Posición semiincorporada<br>Acceso venoso (2 vías)<br>SSF 0,9% 10-20 cc/kg<br>Terapia específica (ATB, antiarrítmicos)<br>Valorar intubación |
| <b>Fallo cardiorrespiratorio</b> | Apertura de la vía aérea<br>O <sub>2</sub> 100%<br>Posición semiincorporada<br>Ventilación mascarilla y ambú<br>Acceso venoso (2 vías)<br>SSF 0,9% 10-20 cc/kg<br>Valorar intubación  |

### Interpretación del TEP

La combinación de estos tres lados nos proporcionará una evaluación rápida y precisa del estado fisiológico del paciente y de cuáles son sus necesidades prioritarias. En las tablas 1 y 2, vemos los estados fisiológicos en función de la alteración y las causas más frecuentes de

estas alteraciones, así como las actuaciones prioritarias para cada uno de esos estados.

*Ante un paciente con alteración de más de un lado del TEP se inicia se oxigenoterapia con mascarilla Venturi para mantener saturaciones, se canalizan dos vías periféricas, se pauta carga de volumen en forma de suero salino fisiológico (SSF 20 ml/kg) y se inicia antibioterapia con ceftriaxona y vancomicina a dosis habituales, previa extracción de analítica, gasometría venosa y cultivos. Se decide ingreso en UCIP.*

## PREGUNTA 2. CON ESTOS DATOS, ¿CUÁL SERÍA EL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA INICIAL?

- Sepsis.
- Shock séptico.
- Gripe complicada.
- SIRS.
- Bacteriemia.

### La respuesta correcta es la a.

La sepsis se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en presencia, o como resultado, de infección sospechada o confirmada. El espectro clínico de la sepsis comienza cuando una infección sistémica o localizada, produce una afectación sistémica, y pueden progresar desde una sepsis a sepsis grave, a shock séptico y, por último, a la muerte. En el año 2001 varias sociedades de Cuidados Intensivos europeas y americanas (*International Sepsis Definitions Conference*), efectuaron una nueva revisión terminológica para los términos relacionados con el proceso séptico. Finalmente en 2005 se publicó la adaptación pediátrica de estos términos. En la actualidad se define por consenso de expertos:

- **Infeción:** infección sospechada o probada causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos en el examen clínico, imagen, o pruebas de laboratorio (leucocitos en líquido normalmente estéril, radiografía compatible con neumonía, exantema petequeal o purpúrico o púrpura fulminante).
  - **Bacteriemia:** presencia de bacterias viables en sangre. No se debe considerar sinónimo de sepsis porque la bacteriemia puede ser transitoria y asintomática. Además, solo se encuentra en el 50% de los casos de sepsis grave y shock séptico.
  - **SIRS:** la presencia de, al menos, dos de los siguientes cuatro criterios, uno de los cuales debe ser alteración de la temperatura o recuento leucocitario:
    1. Temperatura corporal central  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$  (rectal, vesical, oral o sonda central).
    2. Taquicardia, definida como una elevación  $> 2$  DE (desviaciones estándar) de la media para su edad en ausencia de estímulos externos, medicación o estímulo doloroso; o elevación persistente inexplicable durante 0,5-4 horas; o por debajo del año de edad, bradicardia  $<$  percentil 10 para su edad en ausencia de estímulo vagal, medicación beta-bloqueante o cardiopatía congénita o disminución inexplicable durante más de 0,5 horas.
    3. Taquipnea: frecuencia respiratoria  $> 2$  DE sobre la media para edad, o ventilación mecánica no relacionado con enfermedad neuromuscular o anestesia general.
    4. Recuento leucocitario elevado ( $> 12.000$ ) o disminuido ( $< 4000$ ) para su edad (no secundario a quimioterapia) o  $> 10\%$  de neutrófilos inmaduros.
  - **Sepsis:** SIRS en presencia, de infección sospechada o confirmada. Los hallazgos de SIRS no deben ser explicados por otras causas.
  - **Sepsis grave: sepsis** y uno de estos criterios: disfunción cardiovascular o síndrome de distrés respiratorio agudo ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ , infiltrado bilateral agudo, no evidencia de fallo cardíaco izquierdo) o dos o más disfunciones del resto de órganos
  - **Shock séptico:** sepsis y disfunción orgánica cardiovascular. La definición de shock séptico persiste probablemente como el punto más problemático. Hasta este último consenso pediátrico se definía como “hipotensión arterial ( $\text{PA} \leq 2$  DE para la edad) y/o hipoperfusión periférica, manifestada por relleno capilar lento”. No obstante, en este último consenso se define por la presencia de disfunción cardiovascular. Esto es debido a que una de las principales diferencias es que los niños pueden estar gravemente enfermos y mantener al cifras de tensión arterial normales hasta fases muy avanzadas.
- El nuevo consenso Sepsis-3 aporta una nueva definición de sepsis, como una disfunción orgánica potencialmente mortal, con lo cual convierte el término ‘sepsis grave’ en superfluo. Aboga por abandonar el empleo de los criterios de SIRS y propone nuevos scores, como el SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) que define los criterios de pacientes con una disfunción orgánica



FIGURA 2.



FIGURA 3.

potencial. Sin embargo para ello, se debe disponer de parámetros analíticos, por lo que se ha definido el *Quick SOFA* (qSOFA) como solución para entornos extrahospitalarios, en los que el acceso a resultados de laboratorio no es posible. En el qSOFA se valorará: alteración mental, tensión arterial sistólica, frecuencia respiratoria. Esta escala es no una herramienta para el manejo, sino una escala pronóstica con implicaciones clínicas. Sin embargo, estas definiciones no han sido aún consensuadas para la población pediátrica.

*El paciente se ingresa en UCIP con sospecha de sepsis. A su llegada se pauta una nueva carga de volumen (20 ml/kg) por persistir tensiones en límite inferior, consiguiendo finalmente tensión arterial en rango de normalidad para edad y estabilidad hemodinámica.*

*En la analítica destacaba leucocitosis 15.180, con 80% de neutrófilos, plaquetas 3.890.000, Hb 14,2 g/dl, procalcitonina (PCT) 6,8 ng/ml. PCR: 27,3 mg/L. Gasometría venosa: pH 7,27, pCO<sub>2</sub> 47 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 21 mmol/L, exceso de bases (EB) -5 mEq/L, láctico 4,7 mmol/L. Bioquímica con función renal, perfil hepático urgente normal, pero en la que destacaba una glucemia en límite inferior 70 mg/dl, sodio 128 mmol/L, K 4,7 mmol/L.*

*Se extrae PCR virus respiratorios: positivo para virus Influenzae tipo B, iniciándose tratamiento con oseltamivir. RX tórax: sin hallagos patológicos.*

*Una vez estable, se reexplora de forma exhaustiva al paciente, llamaba la atención tez bronceada con hiperpigmentación cutáneo-mucosa, codos y pliegues (Figs. 2 y 3).*

### **PREGUNTA 3. CON TODOS LOS DATOS Y EXPLORACIÓN FÍSICA, ¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA ACTUAL?**

a. Síndrome de Waterhouse-Friderichsen secundaria a sepsis.

- b. Crisis adrenal en contexto de insuficiencia suprarrenal primaria/enfermedad de Addison.
- c. Crisis adrenal en contexto insuficiencia suprarrenal secundaria a hipopituitarismo.
- d. Hemocromatosis.
- e. Insuficiencia suprarrenal secundaria a oseltamivir.

#### **La respuesta correcta es la b.**

Nuestro diagnóstico de sospecha es que se trata de una crisis adrenal en contexto de una insuficiencia suprarrenal (ISR) primaria. La crisis adrenal que se define como una situación de deficiencia glucocorticoidea es considerada una urgencia que puede poner en peligro la vida del paciente como consecuencia de una situación de estrés, como puede ser una infección, un trauma o una cirugía en un paciente con una insuficiencia suprarrenal de base. La insuficiencia suprarrenal hace referencia así mismo a la imposibilidad de mantener una adecuada secreción de hormonas adrenocorticales (glucocorticoides y/o mineralcorticoides), con o sin alteración de la síntesis de andrógenos, ya sea por exceso (HSC) o por defecto.

La ISR puede ser primaria, secundaria o terciaria, según dónde se localice el defecto a nivel suprarrenal (E. Addison) como es el caso del paciente, hipofisario o hipotalámico. La adrenalitis autoinmune constituye la causa más frecuente de ISR primaria en infancia y adolescencia, excluyendo la terapia corticoidea crónica. Por otro lado, la hiperplasia suprarrenal congénita (generalmente por déficit de 21-hidroxilasa) es la forma más común de ISR en periodo neonatal.

Los síntomas de ISR son inespecíficos y suelen instaurarse de forma lenta y progresiva por lo que precisa un alto índice de sospecha. Cuando el déficit es agudo o un déficit crónico se descompensa ante situaciones de estrés, la sintomatología es más florida: astenia, anorexia, manifestaciones gastrointestinales (vómitos, dolor

abdominal), acompañándose de hipotensión arterial y hallazgos analíticos típicos (hipoglucemia, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica).

En la anamnesis se ha de hacer hincapié en los antecedentes personales: preguntar por tratamientos previos (corticoterapia crónica, ketoconazol, fenobarbital, rifampicina, etc.), infecciones previas (TBC, VIH), enfermedades autoinmunes (síndrome poliglandular autoinmune), deterioro neurológico en varón (ADL-X), TCE, malformaciones del SNC, etc.

En el periodo neonatal, investigar macrosomía, parto distócico (hemorragia suprarrenal), etc. En la exploración física: constantes (hipotensión, taquicardia), signos de deshidratación, rasgos dismórficos, hiperpigmentación si es primaria (difusa y focal a nivel de codos, surcos palmares, encías, areolas, genitales, cicatrices), anomalías genitales, etc.

**PREGUNTA 4. CON EL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA DE CA EN CONTEXTO ISR PRIMARIA, ¿CUÁL SERÍA EL TRATAMIENTO INICIAL MÁS ADECUADO EN ESTE CASO?**

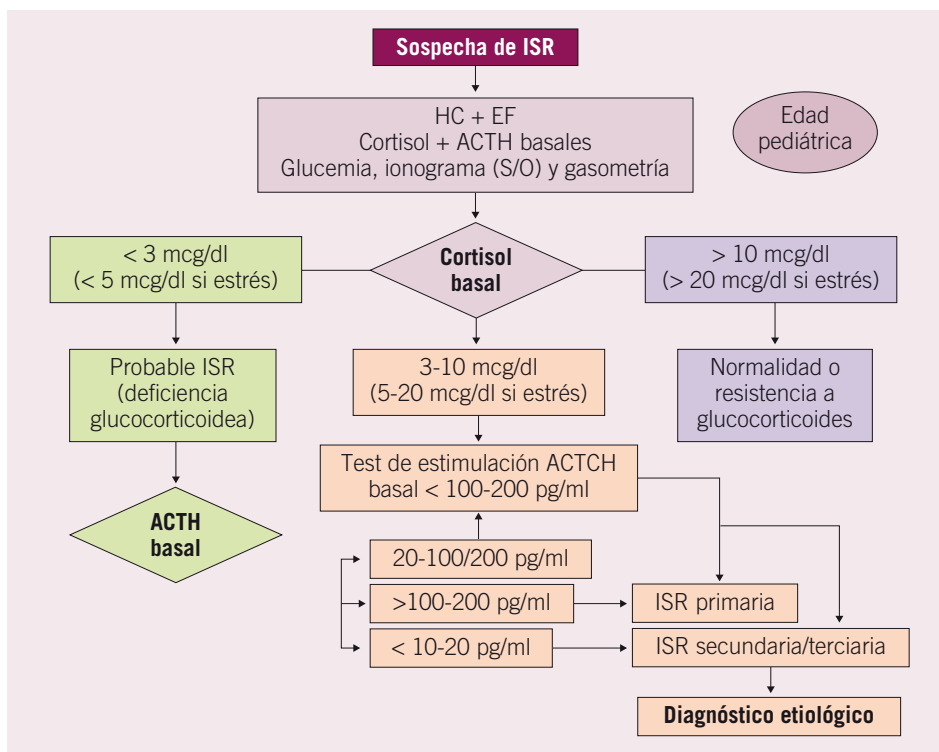
- a. Fluidoterapia con SSF y glucosa al 5%.
- b. Hidrocortisona 2 mg/kg/día.
- c. Hidrocortisona 60-80 mg/m<sup>2</sup> en bolo + fluidoterapia.
- d. Hidrocortisona + 9-fluodrocortisona.
- e. Dexametasona 0,15-0,25 mg/m<sup>2</sup>/día.

**La respuesta correcta es la c.**

Se presenta una situación de crisis adrenal en contexto de una ISR, por lo que el tratamiento de inicio sería el tratamiento sustitutivo con hidrocortisona a dosis de estrés (Tabla 3) junto con soporte con fluidoterapia según estado de deshidratación del paciente, control iónico y control de glucemia (Fig. 4).

**TABLA 3. TRATAMIENTO INICIAL ISR.**

|                         | Fluidoterapia  | Tratamiento sustitutivo   |
|-------------------------|--|---|
| <b>Inicio</b>           | SSF 0,9% + s. glucosado 5% (SG 10% en lactantes) > 20 cc/kg en 20' | Succinato de hidrocortisona sódica 60-80 mg/m <sup>2</sup> IV en bolo       |
| <b>Primeras 8 horas</b> | SSF 0,9% + s. glucosado 5% 1/3 de basales + 1/2 del déficit        | Succinato de hidrocortisona sódica 60-80 mg/m <sup>2</sup> /día IV c/ 4-6 h |
| <b>8-24 horas</b>       | SSF 0,9% + s. glucosado 5% 2/3 de basales + 1/2 del déficit        | Succinato de hidrocortisona sódica 60-80 mg/m <sup>2</sup> /día IV c/ 4-6 h |
| <b>&gt; 24 horas</b>    | SSF al medio 0,45% con glucosa al 5% a necesidades basales         | Succinato de hidrocortisona sódica 30 mg/m <sup>2</sup> /día IV c/ 4-6 h    |



**FIGURA 4.** Algoritmo diagnóstico ISR en el paciente pediátrico.

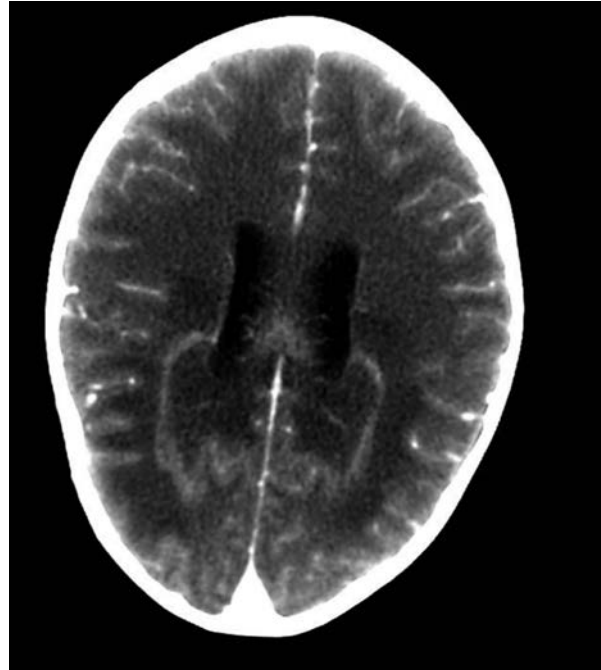
Tras el proceso agudo se iniciaría el tratamiento sustitutivo de mantenimiento tanto glucocorticoideo como de mineralcorticoides, aunque este se puede demorar 48 horas, tras fase aguda y estabilización clínica. Dentro de los glucocorticoides se puede barajar diferentes posibilidades:

- **Hidrocortisona:** de elección en pediatría por su baja potencia y vida media larga, superponible al cortisol endógeno, que además posee actividad mineralcorticoide a dosis altas. La dosis sustitutiva en ISR primaria es de 10-12 mg/m<sup>2</sup>/día VO. En la HSC la dosis precisada es mayor 15-20 mg/m<sup>2</sup>/día. La monitorización y ajuste de dosis se hará en función de los niveles de ACTH, los signos clínicos y antropometría.

Ante situaciones de estrés, se requiere aumento de dosis, según se trate de un estrés fisiológico moderado (cuadro catarral), se debe doblar dosis hasta 24 horas tras cese del cuadro; en estrés importante (fiebre, vómitos, diarrea), se debe triplicar la dosis.

- **Prednisona o prednisolona:** alternativa en adolescentes con crecimiento finalizado y adultos con mal cumplimiento con hidrocortisona o hiperandrogenismo. Actividad glucocorticoidea x4 y menor medida mineralcorticoidea a dosis alta. Vida media 18-36 horas. Dosis sustitutiva ISR primaria 4-5 mg/m<sup>2</sup>/día.
- **Dexametasona:** indicación igual a prednisona y en casos de hiperandrogenismo refractario. Actividad glucocorticoidea x25. No actividad mineralcorticoidea. Vida media 36-54 horas. Dosis sustitutiva ISR primaria 0,25-0,35 mg/m<sup>2</sup>/día.
- **9-fludrocortisona:** en combinación con el glucocorticoide en pacientes con ISR primaria con pérdida salina. Escasa actividad glucocorticoide, vida media de 18-36 horas. La dosis sustitutiva es de 50-100 mcg/m<sup>2</sup>/día, en neonatos y lactante puede ser mayor (0,1-0,2 mg/m<sup>2</sup>/día). El ajuste de dosis se hará en función de los niveles de sodio, ARP y TA en rango de normalidad para edad. No es preciso el aumento de dosis en situación de estrés. Si la dosis de hidrocortisona es de 3 veces la dosis sustitutiva, no será necesario el aporte de fludrocortisona.

*En el caso del paciente ante la sospecha diagnóstica de crisis adrenal en contexto de ISR primaria, previa extracción de niveles de cortisol y ACTH, se inició a las 5 horas de ingreso tratamiento con hidrocortisona*



**FIGURA 5.** TAC craneal.

*a dosis de estrés 65 mg/m<sup>2</sup>/día, que se disminuyó a 15 mg/m<sup>2</sup>/día tras normalización clínico analítica, asimismo se inició tratamiento con fludrocortisona tras primeras 48 horas con ajuste dosis hasta mantenimiento a 0,1 mg/día, tratamiento que posteriormente mantiene al alta.*

*Durante las primeras horas de ingreso tras inicio de tratamiento sustitutivo y con estabilidad clínica, se observa persistencia de cefalea frontal opresiva y estado estuporoso con tendencia a somnolencia, por lo que se realiza prueba de neuroimagen (TAC) ante persistencia de la clínica neurológica (Fig. 5).*

*Se informa la TAC: lesión en esplenio de cuerpo calloso y sustancia blanca peritrigonal con disminución de densidad de forma difusa y aumento de tamaño, captación de contraste en la periferia de lesión. Esta lesión simétrica con alteración de sustancia blanca adyacente es por probable edema. Estos hallazgos podrían corresponder a una desmielinización.*

*Se rehistoria a los padres que refieren desde un mes previo clínica de cefalea frontal intermitente, que en la última semana se ha hecho más frecuente y le había impedido la asistencia a clase y habiéndole despertado una vez por la noche. Han observado la pérdida de paralelismo visual aunque intermitente y se ha quejado en alguna ocasión de problemas visuales a la espera de consulta oftalmológica.*

**TABLA 4. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO ISR.**

| Entidades                                | Características   | Diagnóstico   |
|--|---|---|
| <b>Adrenalitis autoinmune</b>            | AP o AF de enfermedades autoinmunes o síndrome poliglandular autoinmune   | Anticuerpos antiadrenales positivos   |
| <b>ISR por terapia corticoides</b>       | Antecedentes de terapia corticoidea a altas dosis<br>Síntomas ISR sin hiperpigmentación                               | Historia clínica<br>Test estímulo ACTH patológico   |
| <b>Adrenoleucodistrofia ligada al X</b>  | Varones con clínica neurológica<br>A veces la ISR precede   | Ac grasos de cadena muy larga<br>Mutación ABCD1 (Xq28)  |
| <b>Síndrome de resistencia a la ACTH</b> | Síntomas y signos de ISR sin pérdida salina,<br>sin otros datos de interés  | ACTH y cortisol sin respuesta a estímulo<br>Mutaciones MC2R, MRAP2  |
| <b>Síndrome Allgrove o triple A</b>      | Alacrimia o acalasia ± clínica  | Mutación del gen AAS 12q.13.3   |
| <b>Lesiones adquiridas</b>               | Antecedentes suprarrenalectomía<br>Fármacos adrenoablativos<br>Sepsis<br>Calcificaciones suprarrenales<br>Infecciones | Neuroblastoma, etc.<br>Ketoconazol, fenobarbital, RFM<br>Síndrome de Waterhouse-Friderichsen<br>Hemorragia suprarrenal neonatal<br>TBC, VIH, etc. |

**PREGUNTA 5. CON TODOS ESTOS DATOS Y RESULTADOS DE NEUROIMAGEN, ¿CUÁL SERÍA LA CAUSA ETIOLÓGICA DE ISR MÁS PROBABLE Y SU CORRESPONDIENTE DETERMINACIÓN CONFIRMATORIA?**

- Adrenalitis autoinmune-anticuerpos adrenales positivos.
- ISR por corticoterapia prolongada-HC y test de estimulación de ACTH patológico.
- Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X-ácidos grasos de cadena muy larga elevados en sangre y mutación gen *ABCD1*.
- Síndrome de resistencia a la ACTH-ACTH elevada en sangre y cortisol bajo, sin respuesta a estímulo.
- Síndrome de Allgrove-mutación en gen *AAS*.

**La respuesta correcta es la c.**

Con la sospecha diagnóstica de ADL, en primer lugar y siguiendo el algoritmo diagnóstico de la ISR se extrajeron determinaciones analíticas de aldosterona supino normal. ARP supino: en límite superior. Cortisol basal 6 mcg/dl y ACTH > 2.000 pg/ml siendo resultado compatible con ISR primaria (Fig. 4). Dentro del diagnóstico etiológico de la ISR primaria (Tabla 4), tras todos los datos compatibles y alta sospecha de ADL-X, se extrae determinación analítica de ácidos grasos de cadena larga y genética para el gen *ABCD1*, que se envían a laboratorio externo.

Se completa estudio de extensión con los siguientes resultados:

- RMN cerebral (Fig. 6): marcada alteración de la intensidad de señal bilateral y simétrica hiperintensa en T2 y Flair afectando a la sustancia blanca parietooccipital

posterior peritrigonal, central e incluso subcortical. También se observa afectación de la vía óptica y vía auditiva. Mínimas alteraciones de señal en ambos pedúnculos cerebelosos. LOES: 8.

- PEATC auditivos y visuales: dentro de los límites de normalidad para edad.
- Valoración psicológica: test de inteligencia no verbal (TONI 2) y test gestáltico visomotor de Bender. La primera prueba indica un cociente intelectual de 109 y un centil de 71.

Tras unas semanas se recibe resultado con niveles en sangre total de ácidos pristánico, fitánico y ácidos grasos de cadena muy larga (*vlcfa*) (cuantificación por gc/sim/ms) (Fig. 7). Y muestra de plasma: niveles elevados de 26:0 y cocientes elevados: c24:0 / c22:0 y c26:0 / c22:0. Se nos remite unos meses después genética positiva con mutación del gen con mutación de g *ABCD1* (Xq28), con estudio de ambos padres negativos, tratándose de una mutación de novo.

**PREGUNTA 6. CON ESTE DIAGNÓSTICO, ¿CUÁL SERÍA EL TRATAMIENTO ESPECÍFICO MÁS ADECUADO PARA EL PACIENTE SEGÚN SU ESTADO ACTUAL?**

- Dieta estricta con restricción de AGCML y grasas saturadas.
- Dieta rica en glicerol triolato (GTO) y glicerol trierucato (GTE) en una proporción 4:1 (aceite de Lorenzo).
- Valorar trasplante de médula ósea.
- Aporte adecuado de ácidos grasos esenciales (linoleico y linoléico en ratio 10-4/1, y docosahexanoico (DHA).
- Todas son correctas.

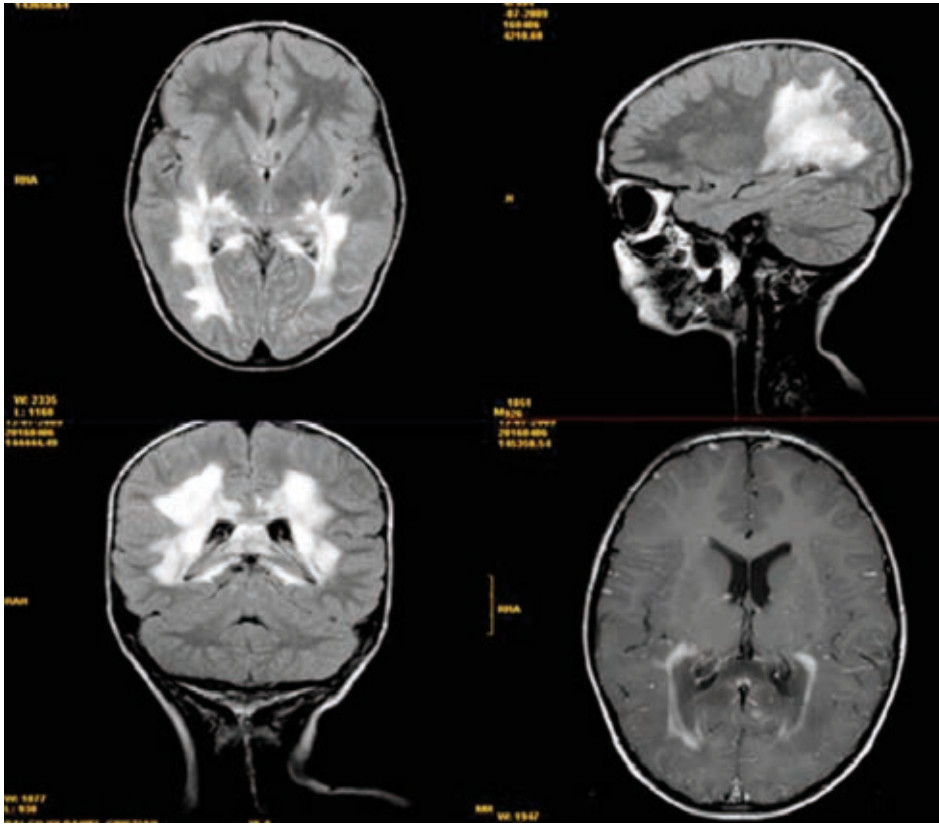


FIGURA 6. RMN cerebral.

**La respuesta correcta es la e.**

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X es una enfermedad peroxisomal con incidencia estimada 1:42.000 nacimientos y una frecuencia de portadores de 1:16.800. Se produce por una mutación gen *ABCD1* en el cromosoma Xq28, que afecta a la proteína de la membrana peroxisomal ALDp (transportador “ATP-binding cassette”), encargada del transporte lipídico al interior de la célula. Distintas formas fenotípicas se clasifican en función de la edad de aparición de los síntomas y del tipo de afectación del sistema nervioso. La afectación adrenal puede presentarse a cualquier edad y es independiente del tipo de afectación neurológica. En los adultos puede existir disfunción testicular.

En este caso, el paciente presenta un fenotipo CCALD (*childhood cerebral ALD*), una forma de presentación que se inicia antes de los 10 años (2,5-10 años) supone un 30-35% de la enfermedad y se caracteriza por presentar alteraciones neurológicas graves, visuales y motoras. Se acompaña de alteraciones endocrinológicas (insuficiencia suprarrenal) siendo muy rara la presencia de neuropatía. Cursa con una evolución insidiosa y rápida, con un pronóstico fatal de entre 2-4 años tras el diagnóstico. Otros fenotipos son CADoIALD, que debuta en la segunda década, y el CAALD, en la edad adulta, ambas aunque

de debut más tardío presentan la misma progresión que la forma infantil. La adrenomieloneuropatía (AMP) es otra forma de presentación, la segunda en frecuencia, de debut en edad adulta y progresión mucho más lenta.

La RM cerebral es la prueba complementaria más importante ante una sospecha ADL-X, es esencial en el diagnóstico-estadiaje inicial, indicación TCMH, pronóstico y seguimiento. Existe una escala (Loes 1994), diseñada específicamente para la X-ALD, que se correlaciona con la severidad del déficit neurológico y es predictora de la progresión (Fig. 6). Diferentes áreas cerebrales que se valoran con: 0 (normal), 0,5 (unilateral), 1 (bilateral). Score máximo 34; anormal > 1.

El tratamiento actualmente se basa en:

- *Tratamiento sustitutivo* de la función adrenal. Tratamiento de la espasticidad (baclofeno) y fisioterapia. Tratamiento anticomercial si crisis.
- *Tratamiento dietético*: restricción de AGCML y grasas saturadas para evitar acumulación. Aporte de grasa limitado al 15% de calorías totales. Aporte adecuado de ácidos grasos esenciales (linoleico y linoléico en ratio 10-4/1, y docosahexanoico (DHA).

El suplemento con aceite de Lorenzo, se trata de una mezcla de glicerol triolato (GTO) y glicerol trierucato (GTE) en una proporción 4:1. Precursores que compiten con los

| GRASOS DE CADENA MUY LARGA POR GC/EI-SIM-MS |                        |                   |
|---|------------------------|-------------------|
| REF:  | 43322-1ST-2PL 01/04/16 |                   |
| MUESTRA:                                    | PLASMA                 |                   |
|   |                        | VN                |
| AC. PRISTÁNICO ( $\mu\text{mol/L}$ )        | 0.16                   | 0.41 $\pm$ 0.25   |
| AC. FITÁNICO ( $\mu\text{mol/L}$ )          | 1.88                   | 3.40 $\pm$ 1.60   |
| C22:0 ( $\mu\text{mol/L}$ )                 | 45                     | 50 $\pm$ 16       |
| C24:0 ( $\mu\text{mol/L}$ )                 | 47                     | 38 $\pm$ 14       |
| C26:0 ( $\mu\text{mol/L}$ )                 | 2.00                   | 0.55 $\pm$ 0.17   |
| C24:0/C22:0                                 | 1.05                   | 0.77 $\pm$ 0.12   |
| C26:0/C22:0                                 | 0.045                  | 0.012 $\pm$ 0.004 |

FIGURA 7. Resultados analíticos.

ácidos grasos saturados (C16:0, C18:0) en el proceso de elongación. Disminuye o normaliza las concentraciones de AGCML, sin embargo, hoy sabemos que los niveles de AGCML no se correlacionan con la afectación neurológica. Su administración en pacientes asintomáticos podría prevenir la aparición de síntomas neurológicos. Actualmente, tras 20 años de terapia dietética, la evaluación de los resultados recomienda su uso en asintomáticos o E. Addison, con RMN normal, especialmente entre 1 y 10 años.

- *Inmunosupresión*: los inmunosupresores pueden reducir o abolir la respuesta inflamatoria cerebral asociada a la forma rápida progresiva, pero no han mostrado hasta ahora beneficios.
- *Terapia farmacológica*: las estatinas, paralelamente a la reducción de colesterol, reducen los AGCML en suero, aumentan la oxidación del C24:0 en fibroblastos y normalizan los niveles de AGCML. Los últimos estudios aleatorizados descartan el posible beneficio clínico.
- *Trasplante de progenitores hematopoyéticos TPH*: el único tratamiento actualmente efectivo para la X-ALD. El TPH (médula ósea, sangre de cordón o sangre periférica) se basa en que las células hematopoyéticas en SNC pudieran transformarse en microglía, degradar AGCML o proveer factores correctivos que previenen la aparición de las formas cerebrales. Hay que identificar aquellos pacientes con riesgo de rápida progresión en un momento temprano de afectación cerebral para que se consiga estabilización y beneficio. Se ha de tener en cuenta:

TABLA 5. PRONÓSTICO SEGÚN ESCALA LOES.

**Con puntuación en escala LOES:** el 90% empeorarán independientemente de la edad; solo el 10% permanecerán estables

**Con puntuación de 1 a 3:** el 60% empeorarán independientemente de la edad, pero la supervivencia será más larga

**Con puntuación < 1:** el pronóstico depende de la edad del paciente:

- 3-7 años: 30% desmielinización rápidamente progresivamente
- 7-10 años: 10%
- > 10 años: rara desmielinización cerebral rápida; es más probable AMN

- Buscar donante compatible tras el diagnóstico bioquímico de un paciente asintomático de X-ALD. La mortalidad es del 10% empleando donantes de familia, y del 30% para donante no emparentado. En la actualidad se están obteniendo buenos resultados con sangre de cordón aún de donante no idéntico.
  - El TPH no corrige la insuficiencia adrenal.
  - No debe usarse en pacientes asintomáticos sin evidencia en RMN de enfermedad inflamatoria, ya que la historia natural indica que la mitad no desarrollará ese fenotipo.
  - No está indicado el TPH en las formas cerebrales avanzadas.
- *Terapia génica*: han surgido nuevas terapias como el trasplante autólogo de médula ósea tras corrección genética *ex-vivo* (transferencia del gen *ABCD1* con un vector viral, generalmente lentivirus). Ensayo clínico de terapia génica en niños con LOES de 1-7,5, sin donantes compatibles. Total de 17 pacientes entre 4-13 años. Se extraen células CD34+ de la sangre de estos niños y luego es corregida genéticamente *ex-vivo* por el vector lentiviral derivado del VIH-1. Después de 24 a 30 meses de seguimiento de los pacientes 12 de los 17 pacientes han experimentado una estabilización de la enfermedad. Dos han fallecido y el resto no han presentado mejoría o deterioro de las funciones.

*El paciente, tras el diagnóstico de confirmación además de tratamiento glucocorticoideo y mineralcorticoideo sustitutivo, inició tratamiento dietético con restricción de AGCML y grasas saturadas para evitar su acumulación y suplemento con "aceite de Lorenzo". Se remitió al paciente para valoración como candidato a trasplante de médula ósea a centro de referencia, pero se desestimó por estado avanzado de lesiones neurológicas.*

*Experimenta una evolución progresiva notable los primeros meses, con espasticidad importante, ceguera completa, experimentando en un par de ocasiones crisis tonicoclónicas que se controlaron con tratamiento anti-comicial. Solo presentó un episodio de reagudización a nivel respiratorio por el que requirió ingreso en UCIP con soporte con ventilación no invasiva. Durante este tiempo ser realiza seguimiento domiciliario por su médico de cabecera, así como apoyo psicosocial, siendo éxitus en domicilio dos años tras diagnóstico.*

## BIBLIOGRAFÍA

- Velasco Zúñiga R. Triángulo de evaluación pediátrica. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII(5): 320-3.
- Alonso Salas MT, de Carlos Vicente JC, Gil Antón J, et al. Documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y shock séptico en pediatría.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 762-74.
- Neira-Sánchez ER, Málaga G. Sepsis-3 y las nuevas definiciones, ¿es tiempo de abandonar SIRS?. *Acta Med Peru*. 2016; 33. Versión online: ISSN 1728-5917.a.
- Gutiérrez Pascual L, Guerrero-Fernández J. Insuficiencia suprarrenal. Crisis adrenal. En: Guerrero-Fdez J, Cartón Sánchez A, Barreda Bonis A, et al., editores. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría*. 6ª ed. Ed. Panamericana; 2018.
- Ono SE, de Carvalho Neto A, Gasparetto EL, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: correlation between Loes score and diffusion tensor imaging parameters. *Radiol Bras*. 2014; 47(6): 342-9.
- Kanakis G, Kaltsas G. Adrenal Insufficiency Due to X-Linked Adrenoleukodystrophy. 2018 Oct 12. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278944/>
- Prieto Tenreiro A, Penacho Lázaro MA, Andrés Celda R, et al. Tratamiento dietético de la adrenoleucodistrofia ligada a X: ¿es útil el aceite de Lorenzo? *Endocrinol Nutr*. 2013; 60(1): 37-9.
- Moser AB, Borel J, Odone A, et al. A new dietary therapy for adrenoleukodystrophy: Biochemical and preliminary clinical results in 36 patients. *Ann Neurol*. 1987; 21: 240-9.
- Eichler F, Duncan C, Musolino PL. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1630-8.
- Peters C, Charnas LR, Tan Y, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood*. 2004; 104(3): 881-8.

**CURSO AVALADO POR LA SECIP**



**SECIP**

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS