

**Fecha de elaboración de la propuesta  
07 de enero 2014**

**Título del protocolo de investigación**

**"USO DE SULFATO DE MAGNESIO EN PACIENTE BAJO AMV CON PATOLOGIA  
NEUROLOGICA AGUDA COMO FACTOR PRONOSTICO."**

**Nombre del investigador responsable y adscripción institucional**

**Investigador responsable: Dra. Dalia Denisse Zúñiga Vázquez .  
Médico residente de primer año de la especialidad de Medicina Interna.  
Hospital Regional de Xalapa "Dr. Luis F. Nachón". SSA.**

**Palabras clave: sulfato de magnesio, ventilación mecánica, patología neurológica  
aguda.**

**Fecha de inicio: 1/marzo /2014  
/2015.**

**Fecha de término: 30/enero**

**Investigadores responsables colaboradores:**

**Dr. Gustavo Arenas B. médico internista H.R. "Dr. Luís F. Nachón"**

**Dr. Carlos Brito Suarez Jácome Médico especialista en Medicina Interna. Titular de  
la residencia de Medicina Integrada. Adscrito al H.R. "Dr. Luís F. Nachón"**

**Hospital Regional De Xalapa "Dr. Luis F. Nachón", Xalapa Veracruz**

## 1. Planteamiento del problema

Cuando en el cerebro hay algún trauma desencadenado por alguna patología neurológica aguda puede llevar a isquemia o a hipoxia, y con esto se liberan diversas sustancias como radicales libres, aumento excesivos de los neurotransmisores excitadores como glutamato, sobrecarga de calcio, disminución de la concentración basal de magnesio, todo esto lleva a una injuria cerebral ya sea de manera primaria desencadenada directamente por la patología base o secundaria como mecanismo de autorregulación. Varias de estas sustancias han sido estudiadas y si bien es conocido el papel del sulfato de magnesio como neuroprotector ya sea como parte de prevención o entre como base de tratamiento de base, además de esto cuando el paciente esta sometido a ventilación mecánica asistida cambia de manera importante el pronóstico ya que intervienen diferentes factores.

El magnesio es el segundo ion intracelular más importante del organismo. Se sabe que en pacientes con traumatismo craneoencefálico disminuyen hasta el 60% de la concentración intracelular de ion, y esto pudiera tener un impacto en la función neurológica y el pronóstico de la enfermedad. Los pacientes con daño cerebral severo tienen una alta incidencia de complicaciones respiratorias que llevan al desarrollo de hipoxemia y agravación del cuadro neurológico. El conocimiento de la fisiopatología respiratoria y neurológica así como la adaptación del apoyo ventilatorio a las variables hemodinámicas, respiratorias y neurológicas del momento es fundamental para realizar un manejo ventilatorio racional.

### 1.1 Pregunta de investigación

¿Habrá algún impacto en el uso de manera temprana como neuroprotección en pacientes bajo ventilación mecánica asistida y patología neurológica aguda?

## 2 Fundamento Teórico/ antecedentes / marco teórico

### Fisiología del magnesio

El organismo contiene entre 21 y 28 gramos de magnesio. Del total, un 53% se encuentra en el hueso, un 27% en el músculo y un 19% en grasa y tejidos blandos. Pero lo más importante es conocer que el plasma contiene tan sólo un 0,3. De esta pequeña proporción la mayor parte (63%) se encuentra ionizado, un 19% unido a proteínas y el resto formando

compuestos generalmente en forma de sales (citrato, bicarbonato o fosfato magnésico)<sup>3</sup>. La concentración en suero debe oscilar entre 1,7 y 2,3 mg dL<sup>-1</sup> (1,4-2,0 mEq L<sup>-1</sup>).

El peso molecular del magnesio es 24, pero además se debe tener en cuenta que es un catión divalente (1 mol = 2 mEq) a la hora de convertir las unidades de mg a mmoles o mEq

Las funciones del magnesio pueden dividirse en tres categorías. La primera es la de participar en el *metabolismo energético*. Es cofactor de enzimas del metabolismo glucídico<sup>4</sup>, de la síntesis y degradación de ácidos nucleicos, proteínas y ácidos grasos<sup>5</sup>. Además interviene en la oxidación mitocondrial y se encuentra unido al ATP dentro de la célula.

La segunda es como regulador del *paso de iones transmembrana*. Modula los canales de calcio (Ca<sup>2+</sup>+ATPasa y voltaje dependientes tipo L) en la membrana celular y en sitios específicos intracelulares como la membrana mitocondrial<sup>6</sup>. Además inhibe la activación calcio dependiente de los canales del retículo

sarcoplásmico y bloquea los canales de calcio, lo que explica el aumento intracelular de calcio durante la hipomagnesemia. Es el antagonista natural del calcio.

También regula la  $\text{ATPase Na}^+/\text{K}^+$  a la que estimula a baja concentración y viceversa<sup>7</sup>. Una baja concentración intracelular de magnesio permite la salida de potasio alterando la conductancia de la membrana y el metabolismo celular. Por todo esto parece comportarse como estabilizador de membrana<sup>8</sup>.

En tercer lugar, interviene en la *activación de numerosas enzimas*. En general para todas aquellas dependientes de ATP. La fosforilación del ADP reduce la concentración intracelular de magnesio ya que lo utiliza como cofactor; de esta manera una baja concentración de magnesio va a implicar un mal funcionamiento enzimático<sup>8</sup>. Por ello interviene en la transducción de señales al ser esencial para el funcionamiento de la adenilato ciclasa<sup>9</sup>. El magnesio llega al organismo por la absorción intestinal que se produce en yeyuno e íleon. A este nivel existe un mecanismo regulador desconocido que permite que la absorción varíe entre un 11 y un 65%<sup>10</sup>.

La eliminación es renal. Se filtra el 77% del magnesio plasmático ( $\text{Mg}^{2+}$  no unido a proteínas) del cual entre un 20 y un 30% se reabsorbe en el túbulo proximal y más de un 60% en asa ascendente delgada de Henle. La eliminación renal en condiciones normales es aproximadamente de un 5%. El riñón es el principal regulador de los niveles corporales de magnesio, de tal forma que es capaz de eliminar casi el 100% del magnesio filtrado en caso de sobrecarga y hasta un 0,5% en caso de déficit.

La reabsorción se va a ver estimulada por: hormona paratiroidea (PTH), hipotiroidismo, depleción de volumen intravascular, hipocalcemia, etc. Por el contrario se inhibe en presencia de hipercalcemia, volumen intravascular expandido, acidosis metabólica, depleción de fosfatos, diuréticos osmóticos y de ASA, digoxina, etc. Sin embargo el principal factor regulador es la propia concentración intracelular de magnesio ionizado.

Neuroprotección se refiere al empleo de cualquier modalidad terapéutica que previene, retarda o "revierte" la muerte celular resultado de una lesión neuronal. En este sentido se podría considerar a la neuroprotección como una técnica de citoprotección similar a la cardioprotección o vasoprotección. Además vale la pena señalar que también se ha utilizado el término neuroprotección para referirse a las respuestas de autoprotección que el organismo despliega posterior a un evento traumático y que intentan mantener la integridad y funcionalidad del cerebro<sup>3</sup>. El manejo del término neuroprotección, en este sentido, es más reciente y hace énfasis al balance de las respuestas del organismo frente a un evento de isquemia o un traumatismo cerebral; por ejemplo, se conoce que ante un insulto al cerebro se activan respuestas que inducen muerte celular, entre las que se incluyen un incremento en la liberación de neurotransmisores excitadores, sobreproducción de radicales libres e inflamación. Sin embargo también se activan mecanismos de autoprotección como la producción de proteínas de choque térmico, de citocinas antiinflamatorias, de antioxidantes endógenos, o bien se activan sistemas inhibidores como el GABAérgico y el canabinérgico. El balance entre ambas respuestas determinará el destino final del tejido dañado<sup>3</sup>.

Introducción.

Alguna lesión traumática en el cerebro resulta en un declive de 50 a 60% en la concentración intracelular libre del ion y que además esto trae consecuencias con déficit motores, el declive del magnesio posterior al trauma se ve reflejado en un declive mucho mas pequeño en la concentración total del magnesio en el tejido que estaba limitada a la zona lesionada y no se extendió a tejidos no lesionados. Tal relación entre los cambios de magnesio total y libre consistentes con el papel amortiguador que el magnesio total juega en la concentración libre. Por esta razón se pretende introducir al magnesio como indicador específico de daño celular cerebral.

Se ha demostrada que los declives de magnesio libre el cerebro persisten por lo menos 4 días siguientes a la lesión aguda cerebral y con severidad incrementada de la lesión hasta 7 días. Así, no es la magnitud del

declive que esta ligada al resultado pero además el periodo de tiempo por el cual el magnesio esta disminuido.

Así mismo posterior a los accidentes cerebrales vasculares agudos los niveles intracelulares han demostrado incrementar y luego disminuir, esto también en varios estudios se implican que la excitotoxicidad del glutamato puede contribuir al incremento inicial. Sin embargo un aumento de magnesio en respuesta a la exposición al glutamato se demostró que dependía de una concentración alta de magnesio extracelular, esto se debe a un cambio primario en el calcio. Por lo tanto cualquier incremento en magnesio libre en accidente cerebro vascular se piensa que está asociado con los declives en la concentración de ATP. El aumento inicial en los niveles intracelulares estar correlacionado a aproximadamente una caída del 60% en los niveles de magnesio extracelular. Finalmente se observa que la deficiencia de magnesio exacerba la lesión proveniente del accidente cerebro vascular en una manera similar como la reportada en la lesión cerebral traumática.

Eficacia terapéutica: terapias que buscan la restauración de la homeostasis del magnesio han demostrado efectos benéficos en una amplia variedad de patologías del sistema nervioso central incluyendo lesión cerebral traumática focal y difusa, lesiones sensorimotoras, isquemia, hipoxia, hemorragia subaracnoidea. Cuando se ha administrado magnesio antes de la lesión a una dosis de 270 mg/ kg es protector en la hipoxia-isquemia pero no cuando es administrado después de una lesión. En múltiples estudios de optimización de dosis en las lesiones cerebrales sugieren que la dosis optima de magnesio está entre 30 a 90 mg- kg y ciertamente menos de 100 mg- kg. Dosis más altas de magnesio tienen el claro potencial de causar hipotensión y otros efectos cardiovasculares.

Un segundo factor cuando consideramos si el magnesio será eficaz en el tratamiento de lesiones neurológicas agudas es si el ATP disminuye durante el ataque. El ATP disminuye durante la isquemia o hipoxia severa. Bajo estas condiciones, la concentración intracelular de magnesio libre incrementará mientras más del catión sea liberado del ligando que ata. De aquí que las observaciones de que el magnesio se incrementa inicialmente en la isquemia. Esto eleva el asunto de si el incremento en magnesio es un factor de la lesión o una consecuencia de la lesión.

La administración de magnesio puede potencialmente ser protector tanto a nivel intracelular como extracelular dependiendo de la concentración de ATP durante el ataque. Donde los niveles de ATP caen y el magnesio libre incrementa, donde el magnesio intracelular disminuye, puede haber beneficios de los efectos combinados intracelulares y extracelulares del catión. Claramente, esto impactará en la eficacia terapéutica. Se ha demostrado que el magnesio cruza la barrera sangre cerebro y entran en flujo sanguíneo cerebral, un proceso que será aumentado luego de una lesión aguda del sistema nervioso central dado que la barrera hematoencefálica está usualmente deteriorada por extendidos periodos de tiempo. Teniendo ganada la entrada al sistema nervioso central, el magnesio tiene un número de acciones neuroprotectoras al nivel extracelular, teniendo los efectos de las más ampliamente caracterizadas en la liberación de glutamato y de la excitotoxicidad. Se sabe que el magnesio extracelular incrementado reduce la liberación de glutamato, así como la capacidad del neurotransmisor de unirse al receptor NMDA. Además el magnesio intracelular y extracelular son bloqueadores dependientes del voltaje de este canal NMDA del cual su actividad está asociada con la entrada de calcio en las neuronas y la iniciación de una cadena autodestructiva. Al bloquear el canal NMDA el magnesio reduce la afluencia de calcio dentro de la célula y protege contra esta lesión de cascada.

Esta propiedad neuroprotectora del magnesio ha sido ahora extensivamente demostrado in vivo. La lesión reduce el bloqueo del magnesio del canal NMDA y el bloqueo del canal NMDA se incrementa sustancialmente con la edad, sugiriendo esto último que la importancia del bloqueo de magnesio se incrementa mientras la complejidad del sistema nervioso central incrementa.

Los efectos del magnesio sobre la entrada de calcio a las células no están limitados al canal NMDA. Es más, el magnesio ha sido descrito como el antagonista fisiológico del calcio de la naturaleza, teniendo un efecto directo en la absorción de calcio. Por otra parte la modulación de flujo de ion no está limitada al calcio, estando el canal de K<sup>+</sup> también directamente regulado por la concentración de magnesio.

En la hemorragia subaracnoidea se piensa que la habilidad del magnesio tiene importancia para modular los flujos del ion y reducir el tiempo de despolarización, en parte, por volúmenes más pequeños de lesión. Con respecto a los neurotransmisores, el magnesio ha demostrado disminuir la oleada de dopamina durante la anoxia, sugiriendo que la liberación del neurotransmisor puede estar inhibida en general por el magnesio extracelular, tal vez por inhibir los canales de calcio presinápticos. Este efecto combinado sobre la liberación del neurotransmisor pre sináptico y flujos del ion postsináptico puede ser por lo tanto de importancia en la observada habilidad del magnesio para inhibir la despolarización de la membrana y la depresión cortical en extensión.

Los efectos extracelulares del magnesio no están limitados a la neurotransmisión, como un número de reportes sugiriendo acciones al nivel de la vasculatura. El magnesio puede revertir la vasoconstricción e incrementar el fluido sanguíneo cerebral en modelos. Como vasodilatador, el magnesio tiene la habilidad de inhibir cerebrovasoespasmos, tal vez contribuyendo a, en parte, a la reducida incidencia de episodios vasoespasmicos siguientes a una hemorragia subaracnoidea. Se ha demostrado recientemente que el magnesio atenúa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, siguiente a una lesión cerebral traumática y a reducir la formación de edema vasogenico asociada.

Dentro de los efector intracelulares destacan, que influye en numerosos procesos intracelulares, incluyendo el metabolismo de la energía, formación de radicales libres, estructura de la membrana, apoptosis, y actividad del receptor. Ocasionalmente efector modulantes en los enzimas receptores y actividad también han sido descritos para siete metabotópicos, receptores transmembrana incluyendo receptores serotoninérgicos y opiáceos. En estos receptores el magnesio intracelular es requerido para la activación de la proteína G y por tanto el acoplamiento de los receptores relacionados a la proteína G a sus mismos efectores. En términos del metabolismo de energía, el magnesio es un cofactor esencial en todas las reacciones productoras y consumidoras de energía y por lo tanto cambios en la concentración del catión tendrán consecuencias profundas para todas las reacciones bioenergéticas, incluyendo aquellas de la fosforilación oxidativa.

Luego de la isquemia se piensa que el magnesio reduce el tamaño del infarto, en parte, por preservar el metabolismo de la energía. Específicamente el magnesio preserva los niveles de glucosa y de piruvato después de la isquemia, mientras atenúa la elevación de los niveles de glutamato, malondialdehído. A nivel de la mitocondria el magnesio preserva el potencial de la membrana mitocondrial y luego de una lesión traumática, mejora la ultra estructura mitocondrial. También ha demostrado que inhibe la apertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial, de cual su actividad puede ser integral a la apoptosis.

Desde observaciones iniciales de que la deficiencia intracelular de magnesio aumenta la apoptosis y que una baja en el magnesio sanguíneo causa un incremento en la ceramida intracelular pro- apoptótica, un papel para el magnesio en la apoptosis se ha vuelto cada vez más aparente.

El magnesio disminuye el daño oxidativo nuclear y la fragmentación de DNA, posiblemente a través de su habilidad para inhibir la inducción de p53 después del trauma y reduce la apoptosis del hipocampo siguiente a la apoxiaisquemia. También inhibe al bcl-2 inhibe la activación de la caspasa-3 e inmunotinción MAP-2. Claramente el magnesio tiene múltiples efectos en la vía de la celular muerte apoptótica.

A nivel de la membrana de la célula el magnesio es un componente integral con la membrana sirviendo en realidad como un amortiguador del magnesio libre. Al reducir la lipólisis de la membrana, se piensa que el magnesio inhibe la peroxidación lipídica y la generación de radicales libres. La reducción en la producción de radicales libres puede ser mediada por la habilidad del magnesio de inhibir una reducida nicotinamida-adenina dinucleotide fosfato oxidasa, una enzima que produce radicales superóxidos. Esta inhibición es equivalente a otros conocidos inhibidores de esta enzima tales como el cobre.

El magnesio reduce además radicales libres al incrementar significativamente los niveles de antioxidante endógenos luego de la lesión, específicamente activando catalasa y superóxido dismutasa, así como la concentración de glutatión.

A través de sus efectos en la ATPasa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> se puede considerar que el magnesio tiene un efecto indirecto en el potencial de la membrana.

Mientras que el papel crítico del magnesio en la agregación RNA, síntesis de proteínas y la replicación de DNA por sí mismo ya es conocido hace algún tiempo, recientes resultados sugieren que el catión reduce además las alteraciones cito esqueléticas agudas siguiendo una injuria cerebral.

Regula el procesamiento de la proteína precursora amiloide lejos de la forma neurotóxica B- amiloide y hacia la forma soluble neuroprotectora APP. Esto potencialmente tiene implicaciones en la enfermedad de Alzheimer, que en este caso no es objeto de investigación

#### PROTECCION CEREBRAL.

La isquemia y la hipoxia, son insultos al tejido cerebral, que comúnmente acompañan al traumatismo craneal, enfermedades cerebrovasculares, hidrocefalia, hipertensión intracraneal en general, a los efectos de masa creados por tumores entre otros. El insulto puede ser focal o difuso, transitorio o prolongado, simple o múltiple, ligero o severo.

La protección cerebral a la injuria puede ser alcanzada por dos vías: con objetivos preventivos o terapéuticos

Preventivos: Por medio de la anticipación a un evento isquémico/hipóxico, lo cual ejerce una función protectora

La protección es intentada para el tratamiento al tejido dañado, luego que la lesión se ha instalado, con el objetivo de minimizar el daño inicial y controlar la injuria secundaria que puede sobrevenir

#### CONCEPTO:

Cattaneo, plantea que protección cerebral quiere decir, protección o prevención del daño neuronal cerebral. La protección cerebral ante un insulto cualquiera implica, la posibilidad de que la respuesta del tejido a la injuria pueda ser modificada favorablemente bajo algunas circunstancias. En ocasiones umbrales fisiológicos son susceptibles de ser modificados para reducir la vulnerabilidad del tejido, en otros casos la intensidad del insulto puede ser reducida por controladores de la homeostasia cerebral o a través de procedimientos quirúrgicos, como por ejemplo la endarterectomía carotídea para restaurar la perfusión cerebral(1).

#### FISIOLOGIA ELEMENTAL:

El cerebro humano, a pesar que no realiza actividad mecánica alguna, consume una enorme cantidad de energía, este representa el 2% del peso corporal, consume el 20% del O<sub>2</sub> y contiene el 15% del volumen circulatorio total. Toda esta energía es utilizada para la síntesis de neurotransmisores, macromoléculas complejas y para garantizar la conducción sináptica.

La injuria cerebral puede presentarse como resultado del efecto primario, ya sea traumático, isquémico, hipóxico, e.t.c y como se reconoce en el mundo actual, a la INJURIA SECUNDARIA, una serie de eventos neuroquímicos desencadenados por este insulto mecánico primario.

La injuria secundaria incluye una compleja interrelación de mecanismos. Las evidencias clínicas e investigativas sugieren que el papel fundamental lo asumen:

1. El incremento excesivo de neurotransmisores de aminoácidos excitatorios del GLUTAMATO-ASPARTATO.
2. La sobrecarga intracelular de Ca<sup>+</sup>.
3. La activación de la cascada del ácido araquidónico.
4. La inducción de radicales libres de la peroxidación lipídica.

Como resultado de los eventos antes expuestos, se producen una serie de eventos fisiopatológicos, muchos de los cuales actúan como mecanismos de feed back positivos, empeorando la situación, incrementando la complejidad y severidad del efecto deletéreo. Tales fenómenos se relacionan a continuación:

1. Edema cerebral vasogénico.
2. Disrupción del intercambio iónico.
3. Pérdida de la autorregulación vascular.
4. Degeneración axonal y mielínica.
5. Efecto de reperfusión.
6. Vasospasmo.

El tratamiento farmacológico en los estadios iniciales, puede modificar el curso neurológico, sugiriendo que el daño puede ser modificado o evolucionar hacia procesos degenerativos secundarios.

Con el objetivo de prevenir o disminuir el efecto de estos fenómenos, se emplean varios tipos de intervenciones para lograr la PROTECCION CEREBRAL

*ABORDAJE FISIOLÓGICO:*

### HIPOTERMIA

En 1957 Rossomof demostró que la isquemia focal, causada por la oclusión aguda de la arteria cerebral media en perros podía ser reducida si la temperatura corporal era descendida entre 22-24 grados centígrados, antes de la oclusión. Cuando la hipotermia se inducía 15 min después de la oclusión, el efecto protector todavía era observado. El sugirió que la protección cerebral era resultado del efecto depresor sobre el metabolismo cerebral que ejercía el frío. Este efecto no persistió cuando la hipotermia comenzó a los 30 min después de la oclusión en los primates.

Desde 1938 han sido tratados con hipotermia pacientes con accidentes vasculares encefálicos hemorrágicos, TCE, entre otros. Este tipo de terapia ha estado basada en evidencias clínicas y en estudios experimentales, mostrando que la circulación puede ser arrestada inocuamente y que mientras menor es la temperatura, mayor es el efecto protector

Estudios muy recientes señalan que la hipotermia profunda suprime la demanda energética cerebral entre un 10-25% de lo normal, en pacientes que toleran un arresto circulatorio entre 40-60 min. El método sugerido es la PERFUSION PULSATIL DE BAJO FLUJO ( 25 ml / kg / min-1 ) o la PERFUSION DE FLUJO MODERADO ( 50 ml / kg / min-1 ) , los cuales evitan la desestabilización de la microcirculación que se puede presentar por otras técnicas, y el desarrollo de un metabolismo anaeróbico de la glucosa con la resultante formación de Ac. Láctico, muy deletéreo para el cerebro.

Recientemente algunos grupos han demostrado que la hipotermia previene el incremento de las excitotoxinas, normalmente inducidas por la isquemia, además otros han demostrado que algunas de las

alteraciones en el metabolismo de las prostaglandinas y los leucotrienos inducidos por la isquemia, son favorablemente modificados por la hipotermia

#### HIPERTENSION:

Cuando la autorregulación cerebral se encuentra dañada, como ocurre frecuentemente en la isquemia y en la hipoxia, el flujo sanguíneo cerebral se hace dependiente de la presión arterial. Esto quiere decir, que los ascensos o descensos de la presión arterial, se acompañan por un cambio paralelo en el flujo sanguíneo cerebral(1). La autorregulación cerebral puede ser dañada usualmente por múltiples injurias al cerebro como son el TCE, EsCVs, HTE, fenómenos de hipoxia global, etc. El vasospasmo secundario a HSA aneurismática, es una entidad que puede producir los mismos efectos antes señalados.

El tratamiento de la isquemia focal secundaria a vasospasmo cerebral puede remitir los signos clínicos casi de inmediato, mediante la elevación inducida de la tensión arterial, no obstante el tratamiento de la isquemia global y la hipoxia con hipertensión inducida, no ha sido reportada, probablemente no sea factible, debido al efecto deletéreo del uso de esta modalidad terapéutica en el edema cerebral post-isquémico y en la ingurgitación cerebral

Los riesgos del tratamiento deben ser considerados antes de inducir la hipertensión para revertir la isquemia focal. Si la presión de perfusión es incrementada a través de hemodilución e hipertensión inducida, antes de que las células endoteliales y la barrera hematoencefálica sean dañadas, los efectos terapéuticos pueden ser alcanzados con pocos riesgos de lesión al tejido cerebral, pero si esta alteración ya se ha instalado el efecto de la terapia será adverso

El método como tal también puede representar riesgos de complicaciones si no se toman medidas específicas en cuanto al monitoreo necesario, como lo es la colocación de un catéter de Swan-Ganz, para el monitoreo de la PCP y de la PVC, las que se deben mantener entre los 8-12 mmhg, y el hematocrito alrededor de 30, en muchos casos es imprescindible el uso de aminas vasoactivas, sobre todo la dopamina o la fenilefrina para lograr valores supranormales de hipertensión arterial, asociándose en ocasiones la dobutamina para apoyar el gasto cardíaco ante el incremento del volumen sanguíneo circulante. Si estas medidas no son tomadas puede sobrevenir el fallo de bomba cardiovascular, el edema cerebral, las hemorragias intracraneales, etc.

#### HEMODILUCION:

La hemodilución como se había tratado anteriormente, es un método muy ligado en la actualidad con la hipertensión inducida, constituyendo esta la denominada terapia triple H, muy usada en el vasospasmo secundario a las HSA. Esta hemodilución debe ser alcanzada con sustancias coloidales como puede ser la albumina, plasma fresco, sangre o glóbulos en los casos que lo requieran, evitando los dextrans por su posible efecto anticoagulante, con los riesgos de hemorragias asociados o por soluciones cristaloides pero de alto peso molecular como pueden ser las soluciones salinas al 3%, 7.5%, etc. Los parámetros que se buscan fueron plasmados anteriormente y están encaminados a mantener el Hto en 30 y la PVC y PCP entre 8-12 mmhg.

Esta modalidad terapéutica incrementa el flujo sanguíneo cerebral por reducción de la viscosidad sanguínea. Los factores que la determinan son el hematocrito, la agregación eritrocitaria, la flexibilidad eritrocitaria, la agregación plaquetaria y la viscosidad plasmática.

La hemodilución según Hoff puede ser de tres tipos:



1. Isovolémica.
2. Hipovolémica.
3. Hipervolémica.

La combinación de hemodilución hipervolémica hipertensiva es la denominada terapia triple H, a la que nos referíamos anteriormente.

Recientemente Brian Kelly, del departamento de medicina intensiva neurológica del centro médico naval nacional de Bethesda, en norteamérica, planteó que el mecanismo por el cual la hemodilución actúa en el tratamiento de la isquemia, está basado en la ecuación de Hagen Poiseville, que plantea que el flujo sanguíneo es inversamente proporcional a la viscosidad de la sangre, demostrando la veracidad y eficacia de los diferentes métodos de hemodilución según indicaciones.

#### HIPERVENTILACION:

En 1968 SOLOWAY, se entusiasmó con el uso de la hiperventilación(HPV), para prevenir el infarto cerebral focal. El tratamiento comenzó antes de la oclusión de la arteria cerebral media en perros, reduciéndose el volumen del infarto ostensiblemente. Cuando la HPV comenzó después de la oclusión, el efecto protector no se produjo .

La hipocarbica reduce generalmente el flujo sanguíneo cerebral si la Pco2 cae por debajo de 15-18 mmhg. Más recientemente se ha demostrado que valores de Pco2 inferiores a 25 mmhg, comienzan a facilitar el desarrollo de isquemia y de hipoxia.

Durante una hipocarbica moderada, con la posterior oclusión de la arteria cerebral media, la sangre deberá ser derivada desde el tejido normal hacia la zona isquemica, lo que probablemente previene el infarto cerebral. La hiperventilación también alcaliniza el LCR y presumiblemente el tejido cerebral .

En la actualidad numerosos autores han propuesto la utilización de la determinación de la diferencia arterio-venosa de O<sub>2</sub>, para conocer las modalidades hemodinamicas intracraneales existentes en algunos estados de lesión cerebral por diferentes injurias, esta determinación también serviría para elegir la terapia a usar, en dependencia de la existencia de un patrón circulatorio intracerebral isquemico o hiperemico. Este método está basado en la determinación del consumo cerebral de O<sub>2</sub> y la formula utilizada es la siguiente:  $Da-yO_2 = (aO_2 - yO_2) \times 1.39 \times Hb / 100mg/dl$ . Los valores normales fluctuan entre 4-9, cuando se encuentran por encima de 9 el patrón circulatorio imperante es el isquemico, en este caso deberíamos tratar de controlar la PIC en caso de estar elevada, a través del uso de manitol al 20% y mediante ajustes en los parámetros ventilatorios, si por el contrario el valor de la determinación se encuentra por debajo de 4, el patrón imperante es el hiperemico( si se encuentra por debajo de 2.5 denominado de lujo), en este caso debemos utilizar la hiperventilación para lograr el control de la PIC, lo cual debe realizarse para lograr valores de Pco2 entre 30-35 mmhg y en el caso con patrón de lujo y otros estados se puede intentar la hiperventilación optimizada, esto quiere decir valores de Pco2 entre 25-30 mmhg, siempre cuidando el perfil neurológico del paciente para evitar fenómenos isquemicos que pudieran provocar lesión cerebral.

Con este propósito también se ha empleado la determinación de la saturación yugular de O<sub>2</sub>, la que presenta parámetros normales entre 50%-75% , por encima de 75% hiperemico y por debajo de 50% isquemico, con la misma repercusión terapéutica.

#### HIPERGLICEMIA-HIPOGLICEMIA:

La hiperglicemia agrava el daño cerebral isquémico, probablemente por facilitar la acidosis láctica cerebral a partir de la glucólisis anaeróbica desarrollada en el cerebro isquémico. Por el contrario la hipoglicemia produce un efecto protector en cuanto a la producción de lactato, debido a la reducida concentración de sustrato a la vía de la glucólisis, no obstante la hipoglicemia como una modalidad de tratamiento primario como protección cerebral, no ha sido empleada, debido a que esta en los estados de injuria cerebral causa daño cerebral difuso, coma y muerte.

Apoyo ventilatorio en pacientes con patología aguda del sistema nervioso central\*

Introducción

Los pacientes que presentan una patología aguda del sistema nervioso central (SNC) pueden desarrollar diversas complicaciones respiratorias, desde alteraciones de la vía aérea y de la musculatura ventilatoria hasta problemas intrínsecos del pulmón, como infecciones, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio del adulto (fig. 1). El manejo en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) resulta fundamental para una adecuada monitorización y un tratamiento precoz de las eventuales complicaciones, en un intento de preservar tanto la función neurológica como respiratoria y así mejorar la evolución de los pacientes.

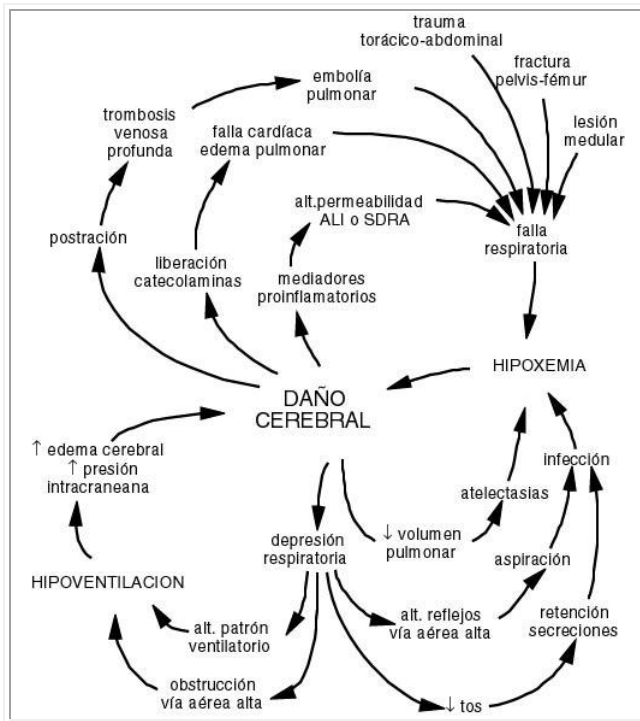


Figura 1

Alteraciones respiratorias en pacientes con daño cerebral. Los problemas respiratorios pueden presentarse secundario a cualquier noxa que comprometa o dañe el sistema nervioso central, o como patología concomitante (paciente politraumatizado). El daño cerebral puede aumentar como consecuencia del desarrollo de hipoxemia o hipoventilación, creando un círculo vicioso que complica la evolución de los pacientes.

Abreviaturas: ALI, daño pulmonar agudo, SDRA, síndrome de distress respiratorio del adulto.

La prevalencia de problemas respiratorios en pacientes con patología aguda del SNC depende del mecanismo del daño y de la gravedad de la lesión neurológica. Simmons y col. encontraron, en autopsias de soldados muertos en Vietnam debido a un trauma cerebral aislado, que el 85% de ellos presentaba evidencias de daño pulmonar significativo, incluyendo hemorragia, edema alveolar y congestión pulmonar, que no era atribuible a un trauma torácico (1). Recientemente, Bratton y Davis estudiaron la incidencia de daño pulmonar agudo (ALI), definido con una  $PaO_2/FiO_2 < 300$ , en 100 pacientes comatosos (2). El 20% de ellos cumplió criterios de ALI, aumentando esta condición en 2 a 3 veces la posibilidad de muerte o estado neurovegetativo. En nuestra Unidad de Cuidados Intensivos, de aquellos pacientes cuyo principal motivo de ingreso en un período de 9 meses fue una patología del SNC, el 59% requirió soporte ventilatorio artificial, incluida la ventilación mecánica profiláctica en pacientes neuroquirúrgicos electivos. Más importante, cerca

del 30% de estos pacientes requirió ventilación mecánica por más de 48 horas, lo que se asoció a una alta morbilidad y elevados costos hospitalarios.

El cerebro dañado es mucho más sensible que el cerebro normal a cualquier noxa secundaria, sea ésta metabólica (hipoxia, hiperglicemia o hiponatremia) o mecánica (hipotensión y edema), lo que obliga a ser extremadamente celosos en la prevención y tratamiento de estos problemas (3,4). Así, la aparición de complicaciones respiratorias que resulte en el desarrollo de hipoxemia y/o hipercarbia, pueden provocar graves consecuencias en el paciente con daño cerebral agudo, produciéndose un círculo vicioso de agravamiento secuencial en los problemas neurológicos y respiratorios (fig. 1). En particular, la hipoxemia ( $PaO_2 < 60$  o  $SaO_2 < 85\%$ ) y la hipotensión aparecen especialmente deletéreas en el manejo del paciente, siendo un factor asociado a mayor morbilidad y mortalidad .

### Fisiopatología respiratoria en el paciente crítico neurológico

El sistema que regula la respiración consta de tres elementos básicos: sensores, centro respiratorio y efectores (fig. 2). El centro respiratorio está ubicado a nivel del troncoencéfalo y es el principal responsable de la actividad ventilatoria no voluntaria. Existe otro centro a nivel cerebral, no bien identificado anatómicamente, que modifica en forma voluntaria la ventilación, permitiendo la hipo o hiperventilación en forma conciente.

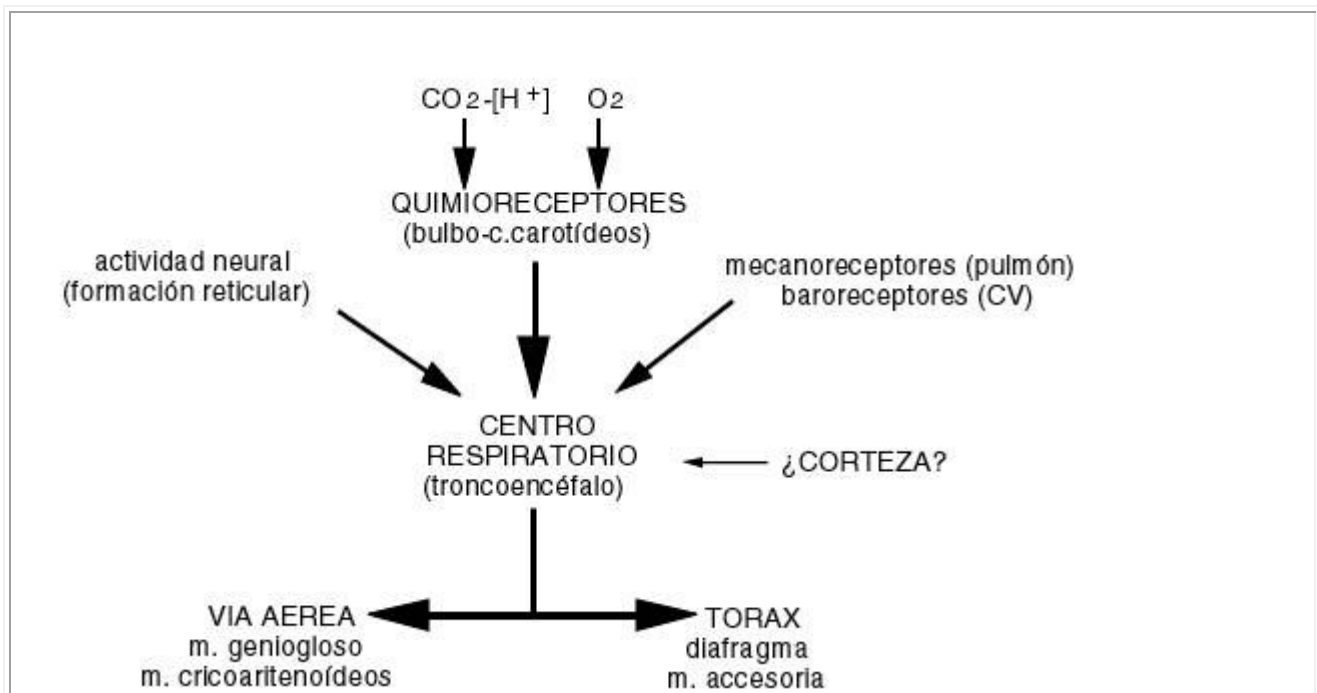


Figura 2: Esquema de funcionamiento del centro respiratorio. La concentración de  $CO_2$  e hidrogeniones ( $H^+$ ) a nivel del bulbo son el principal estímulo para la ventilación. Otros receptores, principalmente mecanoreceptores en el tejido pulmonar y baroreceptores a nivel cardiovascular (CV), están encargados de mantener la capacidad residual funcional y los volúmenes alveolares

El centro respiratorio responde básicamente a estímulos de  $PaCO_2$  e hidrogeniones a través de sensores ubicados a nivel del bulbo raquídeo y en los cuerpos carotídeos, éstos también sensibles a cambios en la  $PaO_2$ . Estímulos inespecíficos provenientes de la formación reticular, relacionados a la actividad neuronal de esa zona, son capaces de estimular el centro respiratorio, mediando los efectos de la vigilia y de los

estímulos nociceptivos sobre la ventilación. Mecanorreceptores a nivel pulmonar y baroreceptores en el sistema cardiovascular llevan información relacionada a la mantención de la capacidad residual funcional.

Los efectores del sistema respiratorio son dos grupos musculares que mantienen la ventilación: los músculos de la vía aérea superior (músculos genioglosos y cricoaritenoides posteriores) y los músculos de la pared torácica (diafragma, intercostales y músculos accesorios). Cada grupo mantiene una actividad intermitente o fásica, y otra continua o tónica. La actividad fásica es la encargada de generar y coordinar la inspiración. La actividad tónica se encarga de mantener la vía aérea permeable, como de la capacidad residual funcional y volúmenes pulmonares. De estos conceptos, una de las complicaciones más frecuentes de los pacientes con patología aguda del SNC son los problemas de la vía aérea y la depresión del centro respiratorio.

### Depresión respiratoria y manejo de vía aérea

La depresión respiratoria es un síndrome clínico caracterizado por alteraciones en la ventilación y por compromiso variable en el nivel de conciencia. Los problemas ventilatorios más frecuentes son consecuencia de trastornos en la mecánica y frecuencia respiratorias (bradipnea o apnea) o de la incapacidad de mantener la vía aérea permeable (caída hacia posterior de la lengua, secreciones e hipotonía de la musculatura faríngea), que puede o no resultar en hipoventilación alveolar. En el paciente sin patología pulmonar ni cerebral, la hipoventilación alveolar producirá una elevación variable en la PaCO<sub>2</sub>, que en la mayoría de los casos es leve. Ocasionalmente puede llevar a hipoxemia o hipercarbia severa. En cambio, en el paciente con patología grave del SNC, ambas condiciones pueden ser tremendamente deletéreas pues inducen un daño secundario (fig. 1). La cianosis y la taquicardia son signos tardíos de hipoxemia, por lo que la observación atenta del estado de conciencia y de la ventilación del paciente es mucho más importante en la detección de estos problemas respiratorios.

El compromiso de los reflejos de la vía aérea, en presencia de vómitos o regurgitación, puede condicionar la aspiración de contenido gástrico. Los pacientes traumatizados con hipertensión intracraneana (HIC) frecuentemente presentan una disminución del vaciamiento gástrico. La clínica de la aspiración pulmonar dependerá de la calidad y cantidad del líquido aspirado, siendo la aspiración de contenido bilioso o sangre, en general, más benigno que la aspiración de ácido o de contenido alimentario. En todos estos casos, la posibilidad de infección pulmonar es alta y puede complicar el manejo neurológico y ventilatorio posterior.

El concepto de manejo de vía aérea es muy importante en los pacientes con patología neuroquirúrgica. En general, aquellos pacientes con GCS < 8 requieren manipulación de la vía aérea en forma obligatoria. Existe la convicción de que la maniobra de intubación *per se* es de baja morbilidad y que el retardo en su implementación puede traer consecuencias trágicas e irreversibles, por lo que somos muy estrictos en el control de la vía aérea en esta situación. El tratamiento definitivo de este problema consiste en la intubación endotraqueal (orotraqueal o nasotraqueal) o la traqueostomía, la que liberará la zona de obstrucción permitiendo una ventilación adecuada. Especial cuidado en el manejo de la vía aérea debe tenerse en pacientes con lesión de columna cervical o trauma facial asociados.

Si bien en un primer momento el control de la vía aérea es necesaria para mantener una ventilación y oxigenación adecuadas, una vez que las alteraciones agudas han pasado, muchos pacientes sólo requieren de la permeabilización de la vía aérea y no de ventilación mecánica propiamente tal. En aquellos pacientes con patología cerebral grave, en que se anticipa una evolución intrahospitalaria prolongada, la traqueostomía puede ser una alternativa a pensar precozmente y así permitir una desconexión pronta del ventilador. En caso contrario, y por períodos menores a 2 ó 3 semanas, preferimos mantener la intubación

endotraqueal hasta el destete del paciente. En pacientes con trauma facial grave, la traqueostomía también puede ser una buena alternativa desde el inicio.

### Problemas ventilatorios en el paciente neuroquirúrgico electivo

Los pacientes neuroquirúrgicos requieren frecuentemente soporte ventilatorio artificial en el postoperatorio ya que, además de la patología neurológica, hay que añadir el efecto de las drogas anestésicas sobre el centro respiratorio. Aquellos sometidos a cirugía electiva pueden requerir ventilación mecánica "profiláctica" o de breve duración, hasta lograr un nivel de conciencia y respuesta que asegure un adecuado manejo de vía aérea, evitando así el síndrome de depresión respiratoria y la posibilidad de retención de CO<sub>2</sub>, la que puede producir aumentos importantes en la presión intracraneana (PIC). En caso de edema cerebral al término de la cirugía, es recomendable prolongar el soporte ventilatorio hasta una mejor evaluación. En cualquier caso, para extubar al paciente es fundamental hacerlo en presencia de un óptimo nivel de conciencia, siendo la medición de la PIC, de la saturación venosa a nivel del bulbo yugular (SvO<sub>2</sub>) o la tomografía axial computada (TAC), muy valiosas en la toma de decisiones.

Pacientes neuroquirúrgicos con daño cerebral severo (GCS < 8) a menudo requieren soporte ventilatorio más prolongado. Este grupo presenta mayor incidencia de infección pulmonar y problemas de vía aérea, requiriendo estadías prolongadas en UCI. Los elevados costos hospitalarios y de rehabilitación posterior, hacen que este tipo de pacientes representen un problema importante de salud pública.

### Hipertensión intracraneana e hiperventilación

El control de la ventilación juega un rol fundamental en el cuidado del paciente neurológico crítico tanto en el ambiente postquirúrgico como en casos de daño cerebral severo e HIC. La vasculatura cerebral es altamente sensible a los cambios de pH del líquido céfalo-raquídeo (LCR), el que puede variar en forma aguda a través de cambios en la PaCO<sub>2</sub> (fig. 3). De este modo, un aumento en la ventilación alveolar, al disminuir la PaCO<sub>2</sub>, inducirá un aumento en el pH del LCR, produciendo vasoconstricción y disminución del volumen sanguíneo cerebral (VSC) y del flujo sanguíneo cerebral (FSC). Recordemos que la cavidad craneana contiene tejido cerebral (80%), LCR (10%) y sangre (10%). Un aumento en cualquiera de estos componentes puede llevar a un aumento en la PIC. Del mismo modo, su manipulación permite realizar medidas terapéuticas en casos de edema cerebral e HIC.

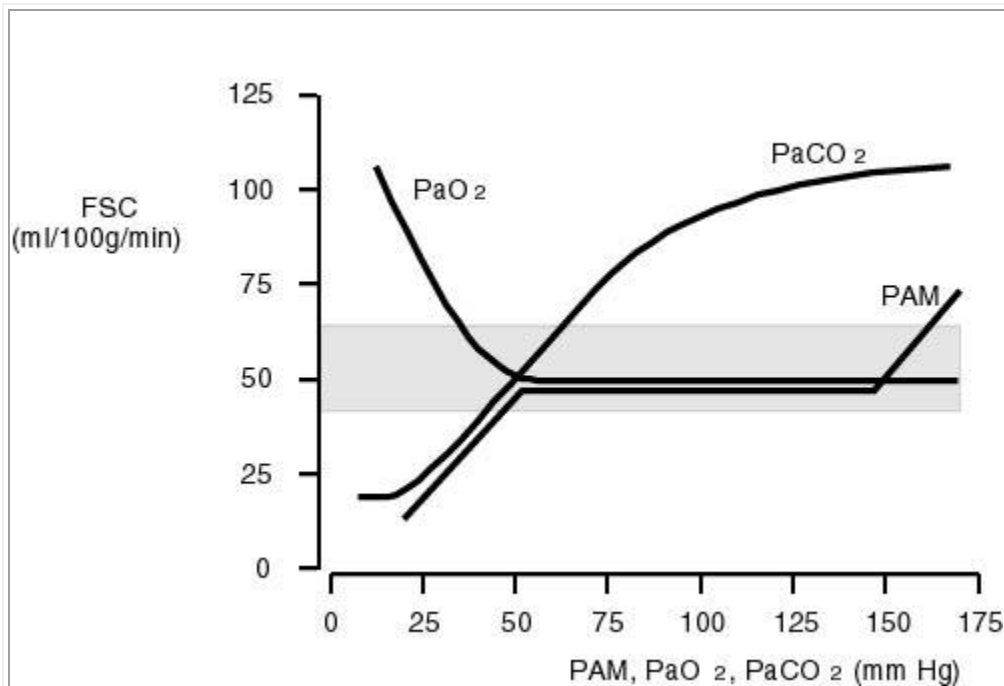


Figura 3. Mecanismo de autoregulación cerebral. Gracias a procesos de constricción y dilatación arteriolar, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) se mantiene constante en valores de 50 a 150 mm Hg de presión arterial media (PAM, línea continua). En cambio, para el CO<sub>2</sub> (línea tabulada), el FSC varía en forma casi directa entre 20 y 80 mm Hg de PaCO<sub>2</sub>. También está representado el efecto de la PaO<sub>2</sub> (línea punteada) sobre el FSC. La zona gris representa el FSC normal, alrededor de 50 ml/100 g de tejido/min.

El FSC normal es de 50 ml/100g/min, siendo mayor en la sustancia gris y menor en la sustancia blanca cerebral. Diferentes estudios clínicos y de laboratorio han mostrado que, en el trauma cerebral grave, el FSC es mínimo en las primeras horas (17-19). Caídas del FSC bajo 20 ml/100g/min se asocia, casi invariablemente, a daño isquémico tisular. Esta situación puede ser aún más crítica en presencia de un consumo de oxígeno cerebral aumentado. A pesar de algunas dudas, la evidencia clínica y experimental sostiene que la reactividad cerebrovascular al CO<sub>2</sub> se encuentra preservada o levemente alterada en la mayoría de los pacientes con daño cerebral severo. En estos pacientes, la hiperventilación puede ser usada temporalmente para disminuir la PIC en casos de edema cerebral o en espera de Pabellón, previo a drenar una masa intracerebral. Sin embargo, la hiperventilación rutinaria y por períodos largos es discutida por cuanto la vasoconstricción que produce puede agravar la isquemia cerebral, en un período en que el FSC está basalmente disminuído.

La hiperventilación induce una disminución aguda de la PaCO<sub>2</sub>. A nivel sistémico, la elevación del pH arterial induce un aumento en la excreción renal de bicarbonato, el cual es un mecanismo lento (horas a días) para llevar el pH al nivel normal y nunca es completo. A nivel cerebral, en cambio, el bicarbonato del LCR cae más rápidamente gracias a la acción de la anhidrasa carbónica en los plexos coroideos, normalizándose el pH en horas. Como consecuencia, el pH del LCR es corregido a niveles de prehiperventilación y el calibre arteriolar, el FSC, el VSC y la PIC vuelven a sus niveles basales. De este modo, la hiperventilación no es efectiva en producir una reducción mantenida de la PIC. Más aún, la hiperventilación produce un aumento en la presión media de la vía aérea e intratorácica, lo que puede disminuir el débito cardíaco y la presión de perfusión cerebral (PPC).

Desafortunadamente, no hay muchos estudios clínicos que estudien el efecto a largo plazo de la hiperventilación sobre el FSC y la PIC. Fortune y col. midiendo PIC y SvO<sub>2</sub> en 22 pacientes con trauma cerebral grave e HIC, mostraron que la hiperventilación en forma aguda (caída de la PaCO<sub>2</sub> en 5 mm Hg) fue tan efectiva como el drenaje de LCR o el uso de manitol para disminuir la PIC. Sin embargo, la hiperventilación, a diferencia de las otras medidas, se asoció a una disminución importante en la SvO<sub>2</sub> sugiriendo en forma indirecta el desarrollo de isquemia cerebral en algunos pacientes. Recientemente, McLaughlin y Marion midieron el FSC mediante la técnica de Xe-TAC en 10 pacientes con una o dos áreas de contusión hemorrágica (18). Las áreas contundidas mostraron un flujo sanguíneo menor en relación al parénquima circundante, sin embargo, la reactividad al CO<sub>2</sub> se encontraba preservada o aumentada, lo cual puede significar una mayor vulnerabilidad del tejido cerebral a daños secundarios, como hipotensión o la misma hiperventilación. Finalmente, Skippen y col midieron el FSC con Xe-TAC en 22 niños con trauma cerebral grave a distintos niveles de PaCO<sub>2</sub>, mostrando una relación directa entre el grado de hiperventilación y la incidencia de isquemia cerebral, definida como un FSC < 18ml/100g/min (27). En términos generales, el FSC en esta población pediátrica estuvo moderadamente disminuido y la presencia de hiperemia, que podría justificar la hiperventilación, fue un evento raro.

El estudio clínico más importante con referencia a la hiperventilación crónica fue realizado por Muizelaar y col., quienes estudiaron prospectivamente 113 pacientes con trauma cerebral grave. Los pacientes fueron manejados con normoventilación (PaCO<sub>2</sub> 35±2 mm Hg), hiperventilación (PaCO<sub>2</sub> 25±2 mm Hg) o hiperventilación más trometamina. La trometamina es una base débil que cruza lentamente la barrera hemato-encefálica, disminuye la corrección del pH a nivel del LCR, y prolonga el efecto de alcalinización de éste producido por la hiperventilación. El FSC no varió en los pacientes normo o hiperventilados, pero disminuyó a las 24 y 72 horas en los pacientes hiperventilados que recibieron trometamina. Además, el número de pacientes con una evolución favorable a 3 y 6 meses fue menor en el grupo tratado con hiperventilación profiláctica.

De todos estos estudios, se podría concluir que la hiperventilación profiláctica rutinaria con valores de PaCO<sub>2</sub> cercanos o menores a 25 mm Hg no es recomendable, especialmente en las primeras 24 horas después del daño cerebral primario. Sin embargo, es probable que ciertos pacientes, especialmente aquellos con hiperemia, puedan beneficiarse con el uso de esta técnica. En todos estos casos, ante el riesgo de agravar la isquemia cerebral, es imperioso monitorizar el efecto de la ventilación sobre el FSC y el consumo de oxígeno cerebral. La medición del FSC aún es de difícil implementación en la práctica clínica, no obstante, la monitorización de la saturación venosa yugular de oxígeno (SvO<sub>2</sub>), mediante un catéter ubicado en el bulbo yugular, da una buena aproximación clínica para decidir la mejor terapia de la HIC.

El valor normal de la SvO<sub>2</sub>, dependiente del FSC y de la extracción de oxígeno, oscila entre 55 y 70% (tabla 1). Valores bajo 55% en presencia de HIC sugieren una extracción aumentada de oxígeno secundario a un bajo FSC, vale decir, una situación de isquemia cerebral. En este caso, la hiperventilación puede ser deletérea y el tratamiento de la HIC debe estar centrado en aumentar la PPC (inótropos y/o vasopresores), disminuir el consumo de oxígeno cerebral (sedación) o disminuir el edema cerebral (osmoterapia). Frente a SvO<sub>2</sub> sobre 65% (hiperemia), la hiperventilación a valores de PaCO<sub>2</sub> cercanos a 30 mm Hg puede ser intentada como medida temporal para disminuir la PIC

<p>Tabla 1</p> <p>Interpretación de los valores de saturación de sangre venosa yugular de oxígeno (SvO<sub>2</sub>, %) en relación al flujo sanguíneo cerebral (FSC, ml/100g/min).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Condición cerebral FSC SvO<sub>2</sub></li> </ul>
---

- Hiperemia absoluta > 50 > 70
- Hiperemia relativa < 50 > 70
- Normal 40-50 55-75
- Hipoperfusión compensada > 20 < 50-55
- Isquemia < 20 variable

Recientemente, la American Association of Neurologic Surgeons (AANS) y el Congress of Neurologic Surgeons (CNS) aprobaron varias normas en el manejo del trauma cerebral. En relación a la ventilación aprueban como *guía*: "el uso de hiperventilación profiláctica ( $\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mm Hg}$ ) durante las primeras 24 horas después del trauma cerebral debe ser evitada, debido a que puede comprometer la perfusión cerebral en un período en que el FSC está disminuído". También recomiendan, esta vez como *opción*: "la hiperventilación puede ser necesaria por períodos breves de tiempo cuando hay un deterioro neurológico agudo, o por períodos más largos de tiempo si existe HIC refractaria a la sedación, parálisis, drenaje de LCR, y diuréticos osmóticos". Agregan: "La monitorización de  $\text{SvO}_2$ ,  $\text{D(a-y)O}_2$ , y del FSC pueden ayudar a detectar isquemia cerebral si la hiperventilación, resultante en una  $\text{PaCO}_2 < 30 \text{ mm Hg}$ , es necesaria".

#### Hipertensión intracraneana y PEEP

Los pacientes con daño cerebral grave presentan disminución de la capacidad vital y de la capacidad residual funcional, atelectasias y diversos grados de alteración de la permeabilidad vascular y edema pulmonar no cardiogénico. Todas estas situaciones hacen recomendable el empleo de presión positiva al final de la espiración (PEEP), ya que ésta produce una mejoría sustancial en el intercambio gaseoso al reclutar alvéolos previamente colapsados, previniendo y tratando los eventos hipóxicos. Más aún, hoy día está claro que la ventilación mecánica es capaz de inducir un daño inflamatorio a nivel pulmonar (37). El PEEP puede jugar un rol protector en estas condiciones al optimizar el reclutamiento alveolar, previniendo el cierre y apertura continuo de alvéolos atelectásicos, el cual es uno de los mecanismos fisopatológicos involucrados en el daño inducido por la VM. Sin embargo, al aumentar la presión intratorácica, el PEEP también puede aumentar la PIC, ya sea por dificultar el retorno venoso cerebral o al disminuir la PPC. Esta situación ha generado una controversia en la literatura en cuanto al uso de PEEP en pacientes con edema cerebral e HIC (7,8).

A principios de la década del '70, el uso de PEEP era uno de los pilares de la terapia ventilatoria y sus efectos a nivel hemodinámico estaban claramente reconocidos. En esa década, Shapiro y Marshall describen incrementos en 10 o más  $\text{cm H}_2\text{O}$  en la PIC en 6/12 pacientes traumatizados con el uso de niveles moderados de PEEP, presentando dos de éstos deterioro neurológico. Más tarde, Burchiel y col reportan el uso de PEEP en 18 pacientes con trauma cerebral o hemorragia subaracnoidea. El uso de PEEP sólo aumentó la PIC en aquellos pacientes con alteración en la distensibilidad cerebral y distensibilidad pulmonar normal. Aquellos pacientes con disminución de ambas distensibilidades, cerebral y pulmonar, no presentaron incrementos en la PIC con el uso de PEEP, incluso hubo pacientes que se deterioraron con el retiro abrupto de éste. Ambos reportes coinciden en sugerir la monitorización de la PIC cuando se utiliza PEEP en pacientes con HIC. Frost estudió 7 pacientes en coma, en quienes el aumento de PEEP de 5 a 20  $\text{cm H}_2\text{O}$  mejoró la oxigenación arterial, sin cambiar la PIC. En dos pacientes este incremento en la oxigenación se asoció a una mejoría neurológica, sugiriendo que el uso de PEEP pudiera ser beneficioso en este tipo de pacientes.

Los estudios clínicos de la última década son los más relevantes y están asociados a una mayor comprensión de la fisiopatología neurológica y, especialmente, de la respiratoria. Está demostrado que el efecto del PEEP sobre la PIC es reflejo de su efecto sobre la presión media de vía aérea (PVA), ya que es ésta la que muestra mejor correlación con la presión intratorácica, el grado de compromiso hemodinámico y con la oxigenación



(43,44). La PIC, por otra parte, fluctúa más en relación a cambios en la PaCO<sub>2</sub> que a cambios en el nivel de PEEP, PVA o en la modalidad ventilatoria. En el estudio más grande sobre el tema, Cooper y col observaron un leve aumento de 1,3 mm Hg en la PIC al incrementar el nivel de PEEP en 10 cm H<sub>2</sub>O en 33 pacientes con trauma cerebral severo. Este leve cambio en la PIC fue secundario a los efectos hemodinámicos y respiratorios del PEEP y no tuvo repercusiones clínicas mayores.

Nuestra práctica clínica es utilizar niveles bajos de PEEP (3 a 5 cm H<sub>2</sub>O) en la gran mayoría de los pacientes con patología cerebral aguda, intentando mantener la FiO<sub>2</sub> bajo 0,6 ó 0,7. Esta técnica es también utilizada por otros grupos quienes privilegian el manejo de la PPC y la ventilación de acuerdo a las variables hemodinámicas y respiratorias del paciente. No obstante, no somos partidarios de liberar el uso de PEEP por cuanto puede disminuir la distensibilidad cerebral y aumentar la PIC en algunos pacientes. En pacientes con daño cerebral grave e HIC, la monitorización estricta de la PPC y de la PIC, así como de las variables respiratorias, especialmente la PVA, son necesarios para titular y optimizar el manejo ventilatorio. En aquellos con compromiso grave de la función respiratoria, el uso de técnicas no convencionales de ventilación mecánica o de altos niveles de PEEP puede ser necesario para prevenir el desarrollo de hipoxemia. En estos casos, en que existe un compromiso importante de la distensibilidad pulmonar, los cambios en la PIC al variar el PEEP y la PVA se hacen menos evidente. El uso de relajantes musculares, que ha sido ampliamente recomendado para evitar la lucha con el ventilador mecánico, lo reservamos sólo para aquellos pacientes con altos requerimientos de agentes sedantes o ventilación no convencional.

## Destete

El destete de estos pacientes no difiere de aquellos ventilados por otras patologías, salvo en tener mayor atención en dos hechos fundamentales. El nivel de conciencia debe ser estrictamente vigilado por cuanto la posibilidad de hipoventilación puede agravar la situación neurológica. El resto de los parámetros para decidir la desconexión del ventilador son similares a otros pacientes (Conciencia: Vigil y obedeciendo órdenes: Hemodinamia: FC y PA estables Oxigenación: PaO<sub>2</sub> > 60 o SaO<sub>2</sub> > 90% PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 300 Ventilación Volumen minuto < 12 l FR > 10 y < 5 /min VC > 5 ml/Kg Relación FR/CV < 100 /minxl CV > 12 ml/Kg PIM < -25 cm H<sub>2</sub>O PO.1 < 3-4 cm H<sub>2</sub>O)

## 2.1 Hipótesis.

Al usar sulfato de magnesio de manera temprano como neuroprotección en pacientes bajo ventilación mecánica asistida, y con patología neurológica aguda, si influye en el pronóstico y si se puede introducir el magnesio como marcador de severidad

## 3- Objetivos de la investigación

### 3.1 Objetivo general

- Identificar si el uso de sulfato de magnesio en pacientes que cuentan con la presencia de patología neurológica aguda, y con ventilación mecánica asistida modifica el pronóstico de la enfermedad
- Evaluar la efectividad de la administración de magnesio en la mortalidad y la morbilidad en los pacientes con traumatismo craneoencefálico

### 3.2 Objetivos específicos

- Si hay diferencia significativa entre el grupo que lo recibe y el placebo en una serie de casos y controles.
- Introducir al ion magnesio en una escala de severidad en la patología neurológica aguda y con ventilación mecánica asistida.
- Especificar cuál sería la dosis optima de sulfato de magnesio para integrarse como parte del tratamiento de sostén.
- Determinar el tipo de patología cerebral en el paciente mediante TAC simple de cráneo.
- Determinar los niveles en sangre de magnesio al momento de hospitalización.
- Determinar cuál es el tipo de modalidad más frecuente para pacientes bajo ventilación mecánica asistida.
- Determinar cuál de las diferentes modalidades de ventilación mecánica asistida tiene mayor tasa de sobrevivencia
- 

## 4 Metodología

Para esta investigación se someterá a estudios de casos y controles, en el que a un grupo con asignación de doble ciego se administrara sulfato de magnesio y al otro no, y se comparara

### 4.1 Tipo de estudio

Experimental, analítico, y longitudinal , casos y controles

### 4.2 Definición / descripción de la población objetivo

Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años que cuentan con el diagnostico de insuficiencia patología neurológica aguda, y con apoyo ventilatorio mecánico, e ingresen entre el periodo que comprende del 1º de marzo del 2014 al 30 de enero de 2015 que se encuentren hospitalizados en el Hospital Regional de Altas Especialidades de la ciudad de Veracruz.

### 4.3 Criterios de inclusión

- Paciente de cualquier sexo, entre 18 a 65 años de edad.
- Con ventilación mecánica asistida
- Patología neurológica aguda (traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea, evento vascular isquémico o hemorrágico, malformaciones arteriovenosa, vasculitis, neoplasias cerebrales, enfermedades del colágeno. Neuroinfecciones)

#### 4.3.1 criterios de exclusión

- Paciente menor de 18 años, o mayor de 65 años.
- Paciente que no tenga ventilación mecánica asistida
- Paciente que curse con Insuficiencia renal crónica
- Paciente con patología neurológica crónica.
- Paciente que curse con el diagnostico de pre eclampsia

### 4.4 Ubicación Espacial-Temporal

El estudio se realizará en pacientes hospitalizados en el área de medicina interna, neurología, y neurocirugía con las especificaciones previamente mencionadas, y bajo ventilación mecánica asistida

4.5 Definición Operacional de la Entidad Nosológica

Magnesio: el magnesio es el cuarto catión más abundante del organismo, y el segundo mas importante intracelular. Interviene en procesos primordiales como fotosíntesis, adhesión celular, actúa como regulador de la estructura del ribosoma, en el transporte de la membrana, síntesis de proteína y de acidos nucleicos, generación e impulso nervioso, contracción muscular y cardiaca, así como en la fosforilación oxidativa. El magnesio se encuentra en el organismo de 20 a 28 gramos. El 60 a 65% en hueso, 26% en el musculo, 7 % en otras células, y 1% extracelular.

Ventilación mecánica: La ventilación mecánica (VM) se indica en pacientes que tienen un trastorno grave, pero potencialmente reversible, de la función respiratoria. En ellos, la VM proporciona el tiempo necesario para que otras medidas terapéuticas o el curso de la enfermedad permitan recuperar la función respiratoria. Los principales objetivos de la VM son:

- mejorar el intercambio gaseoso de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>.
- disminuir el trabajo respiratorio, con lo cual disminuye el costo de oxígeno de la ventilación y se alivia la fatiga respiratoria, si ella está presente.
- dar tiempo para la recuperación de la enfermedad causante de la insuficiencia respiratoria.

4.6 Definición de las unidades o sujetos de estudio

Paciente con patología neurológica aguda: Persona de cualquier sexo que cuente con criterios para el diagnóstico de patología neurológica aguda y bajo ventilación mecánica asistida y que no tenga criterios de exclusión para el estudio.

4.7 Procedimiento de la forma de obtención de las unidades y la medición respectiva

Medición de sulfato de magnesio al momento del ingreso, antes de iniciar tratamiento con sulfato de magnesio.

4.8 Factores de confusión: efectos por administración de otros medicamentos, otras patologías agregados.

4.9 Definición operacional y escalas de medición de las variables

4.9.1 Variable	4.9.2 Definición operacional	4.9.3 Unidad de Medida	4.9.4 Instrumento	4.9.5 Valores	4.9.6 Escalas
Magnesio	Dependiente	Cuantitativa			
AMV	Dependiente	Cuantitativa			
Sulfato de magnesio	Dependiente	Cuantitativa			

4.10 Procedimiento de la forma de medición de las variables y la aplicación de las maniobras a las unidades de estudio

4.11 Muestra

5 Análisis estadístico

5.1 Criterios descriptivos del análisis estadístico propuesto o análisis teórico social

6 Recursos/costos

6.1 Descripción de recursos y costos empleados en la presente propuesta

## 7 Ética de la investigación

### 7.1 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación

## 8 Logística

### 8.1 Descripción breve de los procedimientos logísticos presupuestos para la investigación y el cronograma de actividades

## 9 Aspectos descriptivos

### 9.1 Factibilidad del proyecto

### 9.2 viabilidad del proyecto

Esta investigación se puede llevar a cabo en hospital de segundo o tercer nivel ya que cuentan con la capacidad de medir los valores de magnesio en la sangre, además que dentro de su infraestructura cuenta con uso de ventilación mecánica, por lo cual es posible desarrollar el proyecto en el tiempo establecido.

### 9.3 Productos esperables

Mejorar el pronóstico de los pacientes con patología cerebral aguda a mediano y largo plazo, y para tener una mejor calidad de vida.

Que el ion magnesio entre en una escala de gravedad para patología aguda.

**Investigadores responsables colaboradores:**

---

**Dr. Gustavo Arenas B. médico especialista en medicina interna interna.  
Adscrito al H.R. "Dr. Luís F. Nachón"**

---

**Dr. Carlos Brito Suarez Jácome Médico especialista en Medicina Interna.  
Titular de la residencia de Medicina Integrada. Adscrito al H.R. "Dr. Luís F. Nachón"**

**Hospital Regional De Xalapa "Dr. Luis F. Nachón", Xalapa Veracruz**

