

Revista Oficial de la Sociedad de Medicina Crítica y Emergencias

CC&EM

**CRITICAL CARE
& EMERGENCY
MEDICINE**

© 2023, Alan Fernando Prado Arce
edicionesprado@yahoo.com.mx

D.R. © Alan Fernando Prado Arce
Sitio web: edicionesprado.com

Diseño de portada: Adrián Méndez Esparza

Arte editorial: Adrián Méndez Esparza

Revisión: Alan Fernando Prado Arce

ISSN: en trámite

CRITICAL CARE & EMERGENCY MEDICINE.

Año 1, No. 1, Febrero 2023, es una publicación anual de ALAN FERNANDO PRADO ARCE, Calle Zapotecas 421, interior 20, Colonia Ciudad Azteca 1ª sección, C.P. 55120, Ecatepec de Morelos, Estado de México. Tel: 5611114920, www.criticalcareandemergencymedicine.com. Editor responsable: Alan Fernando Prado Arce, Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2022-111412082700-102, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Hecho en México / Impreso en México

Made in Mexico / Printed in Mexico

Índice

LA PANDEMIA QUE SACUDIÓ AL MUNDO..... V

Crisis Hiperglucémicas: Cetoacidosis Diabética y Estado Hiperosmolar Hiperglucémico

Correspondencia.....	2
Conflictos de interés.....	2
Financiamiento.....	2
Abreviaciones.....	2
Introducción.....	2
Metodología.....	3
Epidemiología.....	3
Factores desencadenantes.....	3
Fisiopatología.....	3
Diagnóstico.....	5
Cuadro Clínico.....	5
Estudios paraclínicos.....	5
Tratamiento.....	6
Monitoreo y manejo inicial.....	6
Metas en el manejo de CH.....	6
Fluidoterapia intravenosa.....	8
Solución Salina VS Solución Ringer Lactato.....	8
Insulina.....	9
Manejo de Insulina en CAD.....	10
Manejo de insulina en EHH.....	10
Monitoreo y manejo de las alteraciones hidroelectrolíticas.....	10
Potasio.....	10
Fosfato.....	11
Terapia de bicarbonato en CAD y EHH.....	11
Profilaxis para tromboembolismo venoso.....	11
Consideraciones nutricionales durante las CH.....	11
Criterios de resolución.....	16
Complicaciones de las CH.....	16
Conclusión.....	16
Afiliaciones.....	16
Referencias.....	17

10 Errores en el Manejo del Paciente Intoxicado

Autor de correspondencia:.....	20
Conflictos de interés:.....	20
Financiamiento:.....	20
Agradecimientos:.....	20

Introducción.....	20
Materiales y métodos.....	20
Epidemiología.....	20
1. Olvidar el ABC.....	20
2. Historia Clínica Incompleta.....	21
3. No monitorear frecuentemente.....	22
4. No sospechar lo peor.....	22
5. No clasificar.....	22
6. No pensar en presentaciones no habituales de los toxíndromes.....	22
7. Omitir herramientas diagnósticas.....	22
8. No realizar diagnósticos diferenciales.....	23
9. Otorgar tratamientos erróneos o lesivos.....	23
10. Descontaminación gastrointestinal para todos.....	23
Conclusiones.....	24
Afiliaciones.....	24
Referencias.....	24

Valoración preanestésica para trasplante hepático ortotópico

Correspondencia:.....	27
Conflicto de interés:.....	27
Abreviaciones.....	28
Introducción.....	28
Valoración preanestésica.....	28
Uso de escalas pronósticas para la evaluación de los pacientes candidatos a trasplante.....	29
Exámenes de laboratorio.....	30
Evaluación neurológica.....	30
Evaluación cardíaca.....	30
Generalidades en el abordaje.....	30
Ecocardiografía transtorácica en reposo.....	32
Trastornos del ritmo.....	32
Caminata de 6 minutos.....	32
Prueba de respuesta cardiopulmonar al ejercicio.....	32
Enfermedad coronaria.....	33
Evaluación pulmonar.....	33
Evaluación de la función renal.....	34
Síndrome Hepato-Renal con lesión renal aguda vs no aguda.....	34
Trasplante hepático-renal.....	34
Evaluación de la coagulación.....	36
Evaluación de la fragilidad.....	37
Ejercicio, nutrición.....	37
Conclusiones.....	38
Afiliaciones.....	38
Bibliografía.....	38

Comité editorial

Editor en jefe

Raúl Soriano-Orozco

Editores adjuntos

Orlando Rubén Pérez-Nieto

Héctor Meza-Comparán

Editores asociados expertos en metodología y estadística

Diego Escarramán-Martínez

Ashuin Kammar-García

Javier Mancilla-Galindo

Editores asociados

Éder Iván Zamarrón-López

Jesús Salvador Sánchez-Díaz

David Pascual Rojas-Flores

Josue Luis Medina-Estrada

Diseño editorial

Alan Fernando Prado-Arce

Adrián Méndez-Esparza

Diseño web

Jonathan Prado-Arce

Erwin Eduardo Arce-Valdez

Comité de difusión, vinculación y comunicación

Vanessa Eugenia Sevilla de la Torre

José Antonio Meade-Aguilar

Karla Janeth Hernández-Muñiz

Editorial

La pandemia que sacudió al mundo

The pandemic that shook off the world

Raúl Soriano Orozco 

Unidad Médica de Alta Especialidad del Bajío IMSS T1, León, Guanajuato, México. Unidad de Cuidados Intensivos.

Es indudable que en los últimos años la humanidad fue puesta a prueba por un adversario invisible, pero presente en cada rincón del mundo. Con una manifestación clínica aleatoria, desde síntomas leves hasta un curso agresivo y letal en grupos vulnerables.

Fuimos testigos en primera fila de la forma en que la pandemia se llevó a un familiar, amigo, a ese compañero de trabajo con el compartíamos el café, o nuestro vecino que en una madrugada fue llevado al hospital y nunca más volvió. La pandemia desnudó los sistemas de salud en el mundo, desde los países que eran líderes de opinión y generadores de evidencia, hasta aquellos donde todavía predominan los grupos médicos que atesoran la información haciendo exclusivo el acceso a conocimientos y desarrollo de habilidades, transformando el derecho de entrenamiento en un privilegio mezquino. Estas posturas originaron la principal debilidad ante esta pandemia: HETEROGENEIDAD, tanto en diagnóstico e intervenciones terapéuticas, con un alto costo social, irreparable en todos los casos por la mortalidad generada, sobra comentar el impacto económico en el mundo.

Ante la adversidad, tenemos que reconocer, reaccionar y evolucionar. Por este motivo ha nacido este espacio editorial, donde todos los profesionales de la salud que participan en la cadena de atención del enfermo crítico tengan la oportunidad de capacitarse, generar conocimiento a través de la investigación y obtener habilidades que permita una atención oportuna y eficiente.

Será una revista que no tenga un dueño absoluto pero que sea de todos y para todos, que obedezca al único interés legítimo de la praxis médica y de todos los profesionales sanitarios: Modificar el pronóstico clínico cuando sea posible, aliviar y consolar siempre.

Es una responsabilidad enorme que afrontar, pero no lo haremos solos, lo haremos contigo: líder de acción que vienes día a día tratando de modificar el curso de la enfermedad, donde algunas te ha sido posible y en otras tuviste que consolar a los deudos pero siempre dando lo mejor de ti.

Te damos la bienvenida, a tu revista y te invitamos a generar conocimientos para que la atención del enfermo crítico sea homogénea en calidad y oportunidad.

No olvidemos que la atención oportuna y de calidad al enfermo grave es un DERECHO.

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés.






Correspondencia

Raúl Soriano-Orozco. Unidad Médica de Alta Especialidad del Bajío IMSS T1, León, Guanajuato, México. E-mail: lacrimozart@hotmail.com

Revisión Narrativa

Crisis Hiperglucémicas: Cetoacidosis Diabética y Estado Hiperosmolar Hiperglucémico

Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome. Narrative Review

Orlando R. Pérez-Nieto MD ⁽¹⁾, Dejanira Georgina Soto-Páramo MD ⁽²⁾, Gabriela Rojas-Cruz ⁽³⁾, José de Jesús Vidal-Mayo ⁽⁴⁾, Eder I. Zamarrón-López MD ⁽⁵⁾, Jesús S. Sánchez-Díaz MD MSc ⁽⁶⁾, Raymundo Flores-Ramírez MD ⁽⁷⁾, Manuel A. Guerrero-Gutiérrez MD ⁽⁸⁾, Iván Ilescas-Martínez MD ⁽⁹⁾, Jorge F. Miño-Bernal MD ⁽¹⁰⁾, Ernesto Arriaga-Morales MD ⁽¹¹⁾, Jaziel López-Pérez MD ⁽¹²⁾, Jovanhy Castillo-Amador MD ⁽¹³⁾, Ashuin Kammar-García MSc PhD ⁽¹⁴⁾ y Ernesto Deloya-Tomás MD ⁽¹⁾.

ABSTRACT

Background: Diabetic ketoacidosis (DKA) and hyperglycemic hyperosmolar state (HHS), serious complications of diabetes, have significant morbidity and mortality. **Objectives:** To identify risk factors, epidemiological and pathophysiological bases of Hyperglycemic Crises (HC) and describe the proper management of HC. **Inclusion criteria:** Scientific articles carried out in the adult population with HC, Spanish and English, carried out between 2000 and 2022. **Methodology:** A systematic search was carried out in PUDMED, LILACS, COCHRANE and Google Scholar, identifying 649 articles, leaving a sample of 43 inclusion criteria. **Results:** HC has a high mortality rate (DKA: 1-9%, HHS: 5-45%). Fluid therapy is the mainstay of HC treatment; however, the administration of large volumes of 0.9% saline solution has been associated with increased interstitial edema and events of hyperchloremic metabolic acidosis. **Conclusion:** Timely identification and proper management of HC are of vital importance to avoid severe complications and reduce morbidity and mortality.

Keywords: *Ketoacidosis, hyperosmolar state, fluid therapy, insulin, metabolic acidosis.*

RESUMEN

Antecedentes: La cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperglucémico hiperosmolar (EHH) son complicaciones graves de la diabetes que presentan una morbi-mortalidad significativa. **Objetivos:** Identificar factores de riesgo, bases epidemiológicas y fisiopatológicas de las Crisis Hiperglucémicas (CH) así cómo describir el manejo adecuado de las CH. **Criterios de inclusión:** Artículos científicos realizados en población adulta con CH, español e inglés, realizados entre 2000 al 2022. **Metodología:** Se realizó una búsqueda sistemática en PUDMED, LILACS, COCHRANE y Google Scholar., identificando 649 artículos, de los cuales 43 cumplieron los criterios de inclusión. **Resultados:** Las CH tienen una alta tasa de mortalidad (CAD:1-9%, EHH: 5-45%). La fluidoterapia es el pilar del tratamiento de las CH, sin embargo la administración de grandes volúmenes de solución salina al 0.9% se ha asociado a un mayor edema intersticial y a eventos de acidosis metabólica hiperclorémica. **Conclusión:** La identificación oportuna y el adecuado manejo de las CH son de vital importancia para evitar complicaciones severas y reducir su morbimortalidad.

Palabras clave: *Cetoacidosis, estado hiperosmolar, fluidoterapia, insulina, acidosis metabólica.*

Correspondencia

Dejanira Georgina Soto-Páramo MD. Hospital General de Zona Instituto Mexicano del Seguro Social Número 3, Salamanca, Guanajuato, México. Departamento de Medicina Familiar.

E-mail: *marietta89@hotmail.com*

Conflictos de interés

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

Ninguno.

Abreviaciones

CAD: cetoacidosis diabética

EHH: estado hiperosmolar hiperglucémico

CH: Crisis Hiperglucémicas

IAM: infarto agudo al miocardio

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

SANRA: scale for the quality assessment of narrative review articles

ECV: enfermedades cardiovasculares

Ph: potencial de hidrógeno

HCO₃: bicarbonato sérico

iSGLT₂: Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2.

TFG: Tasa de Filtración Glomerular

LRA: Lesión Renal Aguda

AM: Acidosis Metabólica

L: litros

NaCl 0.9%: Cloruro de sodio al 0,9%

NaCl 0.45%: Solución cloruro de sodio al 0.45%

SG5%: Solución Glucosada al 5%

SG10%: Solución glucosada al 10%

K⁺: potasio

AGL: ácidos grasos libres

PEPCK: fructosa 1,6 bisfosfatasa, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa

PAS: presión arterial sistólica

ADA: Asociación Americana de Diabetes, American Diabetes Association

Na: Sodio

K: Potasio

Cl: Cloro

ETV: enfermedad tromboembólica venosa

IV: Intravenoso

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

PHD: Predicting the hyperglycemic crisis death o modelo de predicción de mortalidad por crisis hiperglucémica.

AUC: área bajo la curva

PO₄: Fosfato

Mg: Magnesio

Ca: Calcio

NaCl 0.9%: Cloruro de sodio al 0,9%

SC: subcutánea

EC: extracelular

IC: intracelular

NPH: insulina humana de acción intermedia

KCl: cloruro de potasio

K₂PO₄: fosfato de potasio

Introducción

La diabetes es una enfermedad frecuentemente subdiagnosticada, la cual puede debutar con alguna crisis hiperglucémica (CH)¹. Las CH comprenden dos entidades: cetoacidosis diabética (CAD) y estado hiperglucémico hiperosmolar (EHH) las cuales están asociadas a una alta morbimortalidad.^{2, 3, 4} Entre los principales factores desencadenantes de las CH se encuentran las infecciones, transgresión farmacológica y/o dietética, enfermedades cardiovasculares, entre otras. Las principales complicaciones de las CH son: hipoglucemia, hipokalemia, edema cerebral y rabdomiólisis.^{5, 6}

Por la gran relevancia del diagnóstico oportuno y manejo idóneo de las CH es creada la siguiente revisión narrativa, además de constituir un eficaz apoyo didáctico con amplio sustento científico, diseñado para que el personal de salud encargado de la atención de pacientes con algún tipo de CH puedan llevar a cabo su adecuado discernimiento, manejo clínico y prevención de complicaciones. Los objetivos de esta revisión son: 1) Identificar los factores de riesgo, las bases epidemiológicas y fisiopatológicas de las CH, 2) Establecer el diagnóstico clínico y bioquímico de las CH, y 3) Llevar a cabo el manejo de las CH basado en la mejor evidencia clínica disponible en la actualidad. Las preguntas formuladas para resolver en esta revisión son: 1) ¿Cuáles son los factores de riesgo de las CH?, 2) ¿Cuál es la base epidemiológica y fisiopatológica de las CH?, 3) ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de las CH y que estudios de laboratorio se deben solicitar?, 4) ¿Cual tipo de solución se debe emplear en el tratamiento de las CH?, 5) ¿Cuál es el régimen de insulina que debe emplearse en el tratamiento de las CH?, y 6) ¿Está indicado algún otro manejo como tratamiento en las CH?

Metodología

La estructura de la revisión narrativa fue evaluada con base en la lista de verificación PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) modificada para análisis narrativo, así como la escala SANRA (scale for the quality assessment of narrative review articles).^{7, 8} Los criterios de inclusión fueron: artículos científicos, estudios clínicos aleatorizados, guías de práctica clínica, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, todos estos que se hayan realizado en población adulta (mayor de 18 años de edad) con diagnóstico de CH es decir CAD, EHH o cetoacidosis euglucémica, realizados entre los años 2000 al 2022, en idiomas español e inglés. Los criterios de exclusión fueron: artículos con ensayos clínicos incompletos, en fase de reclutamiento o suspendidos, artículos con solo resumen o que incluyeran población pediátrica. Para la obtención de información y selección de artículos para realizar esta revisión narrativa se eligieron las siguientes bases de datos: PUBMED, LILACS, COCHRANE y Google Scholar. Se realizó una búsqueda sistemática y de 649 artículos identificados, 192 fueron eliminados por estar duplicados y 242 por irrelevancia, quedando 215 artículos para su elegibilidad, posterior al análisis se excluyeron 172 artículos, quedando una muestra total de 43. La búsqueda se presenta en el siguiente flujograma (**Figura 1**). Los términos de búsqueda MeSH que se emplearon fueron: “cetoacidosis diabética (“diabetic ketoacidosis)”, “estado hiperosmolar hiperglucémico (“hyperglycemic hyperosmolar state “fluidoterapia en cetoacidosis” (“fluid therapy in ketoacidosis”) “descompensaciones agudas de diabetes” (“acute diabetic decompensation”) y “manejo de insulina en cetoacidosis” (“insulin management in ketoacidosis”).

Epidemiología

México se encuentra entre el 7° y 9° lugar de los países con mayor prevalencia de diabetes, con una prevalencia del 9.7% en mujeres y de 8% en hombres⁹. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018-19, la prevalencia de diabetes en adultos mexicanos durante el año 2018 fue de 10.3%, siendo mayor en mujeres que en hombres (11.4% vs 9.1% respectivamente).¹⁰ Las CH incrementan significativamente la morbimortalidad, los costos de atención y reducen en la calidad de vida de los pacientes que las presentan¹¹.

De forma individual, la CAD tiene una incidencia anual en países desarrollados de 13.6 a 14.9 por cada 1000 pacientes con diabetes tipo 1 y se presenta en un 35% de los casos en pacientes con diabetes tipo 2;¹² además constituye la presentación inicial aproximadamente en 15-20% de los adultos

y representa aproximadamente el 50% de las causas de mortalidad en menores de 24 años con diabetes⁵.

El EHH se desarrolla durante varios días y se presenta principalmente en adultos mayores de 45 años, y su pronóstico está determinado por la gravedad de la deshidratación, presencia de comorbilidades y edad avanzada.⁹

La tasa mortalidad de las CH es alta: 1%-9% para CAD, 5%-45% para EHH y 5%-25% para el estado mixto, en adultos ≥ 65 años la mortalidad de las CH alcanza hasta un 71%.¹³ Los factores de riesgo mayormente asociados a mortalidad por CH son la edad, retraso diagnóstico, disminución del potencial de hidrógeno (pH) y bicarbonato sérico (HCO_3^-)⁷ IAM, arritmias, insuficiencia respiratoria, renal o hepática, hemorragia del tubo digestivo, neumonía, sepsis, evento cerebrovascular, ingreso por cirugía digestiva o fracturas y embolia pulmonar.¹⁴

Factores desencadenantes

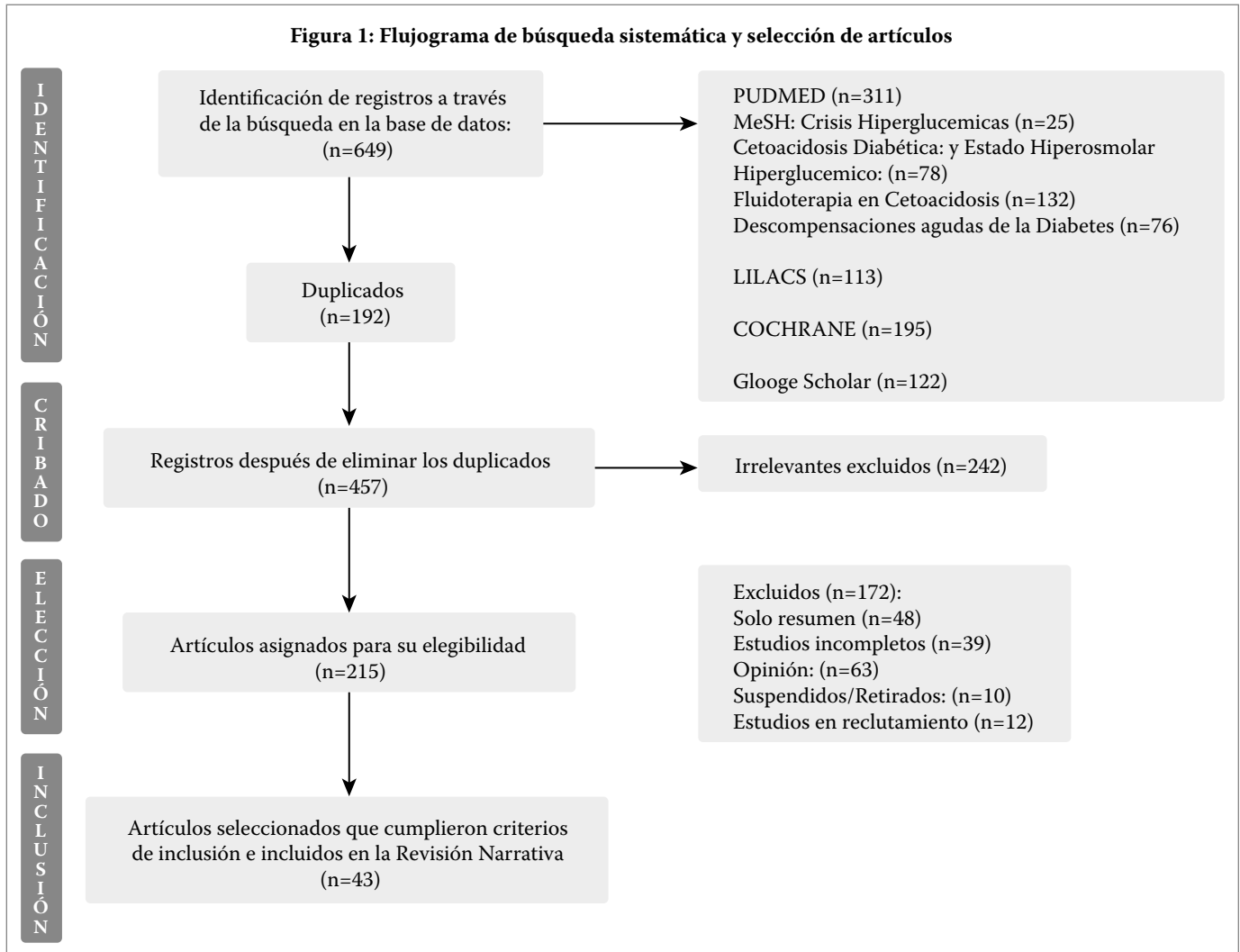
Los factores desencadenantes de CAD son: infecciones (35-40%), manejo inadecuado de insulina (20-30%), debut de diabetes (20-30%)^{12, 15, 16, 17} estrés extremo, ECV, medicamentos (corticosteroides, terbutalina, pentamidina, antipsicóticos atípicos y diuréticos tiazídicos), procesos abdominales agudos (apendicitis o pancreatitis), abuso de sustancias (alcohol o cocaína), y omisiones frecuentes de la administración de insulina.^{1, 17, 18} También está asociado a enfermedades endocrinológicas como síndrome de Cushing, y excepcionalmente CAD se presenta como la manifestación primaria de acromegalia.^{1, 15} Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (iSGLT2) se han asociado con el desarrollo de CAD euglucémica.¹⁹

Los factores desencadenantes para EHH son: infecciones principalmente neumonía (40-60%) e infecciones del tracto urinario (5-16%),⁶ transgresión farmacológica y/o dietética, enfermedades cardiovasculares, abuso de alcohol,⁹ fármacos (bloqueadores β -adrenérgicos, bloqueadores de canales de calcio, cimetidina, diuréticos, agentes inmunosupresores, fenitoína, propranolol, esteroides).²⁰ La ingesta inadecuada de líquidos (debido a mecanismos alterados de la sed) aumenta el riesgo de presentar EHH.⁶

Fisiopatología

CAD y EHH están caracterizadas por un déficit absoluto o relativo de insulina asociado a un incremento de los niveles circulantes de hormonas contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas (norepinefrina, epinefrina) y cortisol¹ las cuales estimulan la producción hepática de glucosa a través del aumento de la glucogenólisis y gluconeogénesis.^{21, 22}

Figura 1: Flujograma de búsqueda sistemática y selección de artículos



En CAD el déficit absoluto de insulina conduce a la activación de la lipasa sensible a hormonas y la descomposición acelerada de los triglicéridos en ácidos grasos libres (AGL). El aumento de la relación glucagón/insulina estimula enzimas gluconeogénicas (fructosa 1,6 bisfosfatasa, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), glucosa-6-fosfatasa y piruvato carboxilasa)⁶ y reduce la actividad de la malonil coenzima A, promoviendo la transesterificación de acilcarnitina grasa y la oxidación de ACL a cuerpos cetónicos (acetona, acetoacetato y β -hidroxibutirato).^{1, 9} La acetona es eliminada a través de los pulmones, produciendo un olor afrutado típico⁵. La acumulación de cetoácidos conduce a una acidosis metabólica (AM) de anión gap elevado debido a la reducción de la concentración sérica de HCO_3^- y la retención de "ácidos". Tanto la hiperglucemia como las concentraciones circulantes elevadas de cuerpos cetónicos dan como resultado una diuresis osmótica,²³ con gran depleción de volumen que conduce a una disminución de la tasa de filtración glomerular, lo que puede llevar a lesión renal aguda (LRA).^{1,6} La AM puede alterar la contractilidad miocárdica, reducir el

gasto cardíaco, afectar la disociación de la oxihemoglobina y suministro tisular de oxígeno, inhibir enzimas intracelulares, alterar el metabolismo celular y provocar disfunción de órganos vitales.¹⁵

En el EHH existen concentraciones de insulina adecuadas para inhibir la cetogénesis, pero no lo suficientemente altas como para asegurar una captación adecuada de glucosa celular, llevando a una hiperglucemia importante y una diuresis osmótica que perpetúa la deshidratación sin cetosis.⁸

En casos menos frecuentes puede encontrarse CAD euglucémica, definida como cetoacidosis ($\text{pH} < 7.3$ o $\text{HCO}_3^- < 18$ mmol/L) con glucosa plasmática casi normal o hiperglucemia leve (11-14 mmol/L), la CAD euglucémica inducida por ayuno debe diferenciarse de la cetosis por inanición en la que no hay acidosis metabólica ($\text{HCO}_3^- > 18$ mmol / L), presenta una incidencia 2.6-3.2% de los ingresos con CAD.^{24, 25} Las causas más comunes de CAD euglucémica son los iSGLT-2, el embarazo y el ayuno o actividad física prolongados con reducidas reservas de glucógeno hepático. Dentro de su fisiopatología el déficit de carbohidratos tiene

un papel fundamental, el déficit de insulina o la resistencia a la insulina es relativamente menor y secundario. Sin embargo, la producción de hormonas contrarreguladoras no disminuye, lo que provoca un aumento de la relación glucagón/ insulina y desencadena la cetogénesis sin cambios significativos en la gluconeogénesis hepática y la utilización de glucosa periférica.^{24, 25, 26}

Diagnóstico

Cuadro Clínico

Los principales síntomas de CAD son clásicos de hiperglucemia (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso) dolor abdominal difuso (46%), náuseas y vómitos en hasta 2/3 de los pacientes, astenia, alteración del estado mental como letargo y estupor (50%) y pérdida del conocimiento (<25%). En la exploración física, la hipovolemia grave puede manifestarse como taquicardia (>100 latidos por minuto (lpm)) e hipotensión (presión arterial sistólica (PAS) <100 mmHg), deshidratación, respiración de Kussmaul (respiración rápida y profunda que aparece cuando el pH es inferior a 7,20-7,10) y aliento cetónico.^{5, 25, 26} Respecto al EHH es importante recordar se desarrolla en el transcurso de varios días y, en consecuencia, la deshidratación y los trastornos metabólicos que se presentan son más extremos.³²

Estudios paraclínicos

La CAD está compuesta por la tríada de hiperglucemia (glucemia >250 mg/dL o >13,9 mmol/L), cetonemia (β -hidroxibutirato >3 mmol/L) y AM de anión gap elevado (pH <7.3, HCO_3^- <15, y anión gap >12)^{5, 6, 16, 27} (**Tabla 1**)

La Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) enfatiza que la característica diagnóstica clave de CAD es la cetonemia elevada.^{16, 23} La medición directa de β -hidroxibutirato (principal producto metabólico en cetoacidosis)^{2, 23} es una herramienta clave para el diagnóstico y para evaluar la respuesta al tratamiento.^{11, 23} Cabe destacar que existe una correlación entre los niveles séricos de β -hidroxibutirato y la concentración de HCO_3^- , por ejemplo, niveles de 3.0 y 4.0 mmol/L corresponden a una concentración de HCO_3^- 18,0 y 15,0 mmol/L, respectivamente.

Es necesario realizar la toma de una gasometría (de preferencia venosa) ya que el principal determinante de la gravedad de CAD es el grado de acidosis metabólica.²⁸ Es necesario realizar estudios de laboratorio adicionales los cuales deben ir encaminados a identificar el factor desencadenante y complementar la terapéutica; entre ellos se consideran: radiografía de tórax, electrocardiograma de 12 derivaciones, y hemocultivos, cultivos de secreción bronquial o urinarios^{9, 29} además de prueba de embarazo en mujeres en edad fértil y prueba de COVID-19.³¹

Tabla 1. Diagnóstico y clasificación de severidad de CAD, CAD Euglucémica, EHH y Estado Mixto

Criterios	CAD			EHH	CAD Euglucémica	Estado Mixto (CAD + EHH)
	Leve	Moderada	Severa			
Glucosa sérica	> 250 mg/dL (> 13,9 mmol /L)	> 250 mg/dL (> 13,9 mmol /L)	> 250 mg/dL (> 13,9 mmol /L)	>600 mg/dL (> 33,3 mmol /L)	< 200 mg/d (11-14 mmol /L)	>600 mg/dL (> 33,3 mmol /L)
pH arterial	7.25-7.30	7.0-7.24	< 7.0	> 7,3	<7.3	< 7,3
Bicarbonato sérico	15-18	10-14	<10	>20 mmol / L	<18 mmol / L	< 15
Cetonemia	3-4 mosm/l	4-8 mosm/l	>8 mosm/l	Ausente o Bajo	Presente	Presente
Cetonuria	Presente	Presente	Presente	Ausente o Bajo	Presente	Presente
Anión gap	>10	>12	>12	Variable	Elevado	>10
Estado mental	Alerta	Alerta/ Somnoliento	Estupor/coma	Estupor/coma	Variable	Estupor / Coma
Osmolaridad	Variable	Variable	Variable	>320 mOsm/L	Variable	> 320 mOsm/L

Abreviaturas: CAD: Cetoacidosis Diabética, EHH: Estado Hiperosmolar Hiperglucémico.^{16, 24, 30, 33}

Los criterios diagnósticos para EHH son: hiperglucemia (glucemia >600 mg/dl o ≥ 30 mmol/L), osmolalidad efectiva >320 mOsm/kg y ausencia de acidosis significativa (pH > 7.3, $\text{HCO}_3^- > 15$ mEq/L), puede o no existir cetonemia (cetonas $\leq 3,0$ mmol/L), y el paciente debe presentar deshidratación severa y/o estupor o coma.^{5, 26, 32}

Tratamiento

Monitoreo y manejo inicial

El monitoreo clínico y bioquímico de un paciente con CH tiene como objetivo garantizar una adecuada diuresis (1-2 ml/kg/hr, mínimo 0.5 ml/kg/hr), corrección electrolítica, evitar la sobrecarga hídrica, y prevenir complicaciones. Respecto a los parámetros a monitorizar, se debe solicitar glucosa capilar cada hora (para evitar hipoglucemia),¹ mientras que los electrolitos séricos y gasometrías deben repetirse cada 2 a 4 horas.^{5, 6, 23}

Los objetivos de tratamiento son: 1) optimización de volumen circulatorio, 2) corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, hiperosmolaridad, deshidratación e hiperglucemia, 3) identificación y tratamiento de las condiciones desencadenantes.^{5, 29} Las complicaciones a prevenir son: hipoglucemia, edema cerebral y alteraciones hidroelectrolíticas.³²

El manejo inicial incluye el acrónimo anglosajón "ABCDE" es decir Airway, Breathing, Circulation, Disability, and Exposure (mantener una vía aérea permeable, protección de las vía aérea, circulación, evaluación del estado neurológico y exposición) además se debe obtener un acceso Intravenoso (IV), conectar al paciente a un monitor cardiaco y de pulsioximetría continua.^{1, 32} (Figura 2).

Algunos pacientes con CH deberán ser admitidos en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para su tratamiento y monitorización continua. Los criterios para su ingreso son:^{33, 34}

- Inestabilidad hemodinámica
- Apoyo ventilatorio y monitorización frecuente
- Deterioro neurológico, presencia de Obnubilación/Coma
- Imposibilidad de administrar infusión de insulina en sala abierta^{33, 34}

La escala "Predicting the Hyperglycemic crisis Death" (PHD, predicción de mortalidad por crisis hiperglucémica) es una regla sencilla y rápida para predecir la mortalidad de pacientes con CH a los 30 días, y es una herramienta útil para decidir en donde admitir y tratar a nuestro paciente en función de la urgencia de su estado clínico, cuenta con un alto valor predictivo positivo (área bajo la curva, área under the curve (AUC)=0,946, IC del 95%: 0,917-0,975), sensibilidad 100% y especificidad 82%. (Tabla 2)

Tabla 2. Escala PDH (Modelo 1: AHA-SCI)

Variable	Puntuación
Taquicardia (>100 lpm)	
Ausente	0
Presente	1
Hipotensión (PAS<90 mmHg)	
Ausente	0
Presente	1
Anemia (Hb <10 gr)	
Ausente	0
Presente	1
Coma (ECG<8)	
Ausente	0
Presente	1
Antecedente de cáncer	
Ausente	0
Presente	1
Infección	
Ausente	0
Presente	2
Total	0-7 puntos
Interpretación:	Riesgo/Mortalidad/Ingreso
A. 0-2 puntos	Bajo. 0%. Sala General
B. 3 puntos	Intermedio. 25.5%. UCI, sala general
C. ≥ 4 puntos	Alto. 59.5%. UCI

Abreviaturas: lpm: latidos por minuto, PAS: presión arterial sistólica, Hb: hemoglobina, ECG: Escala de coma de glasgow¹³

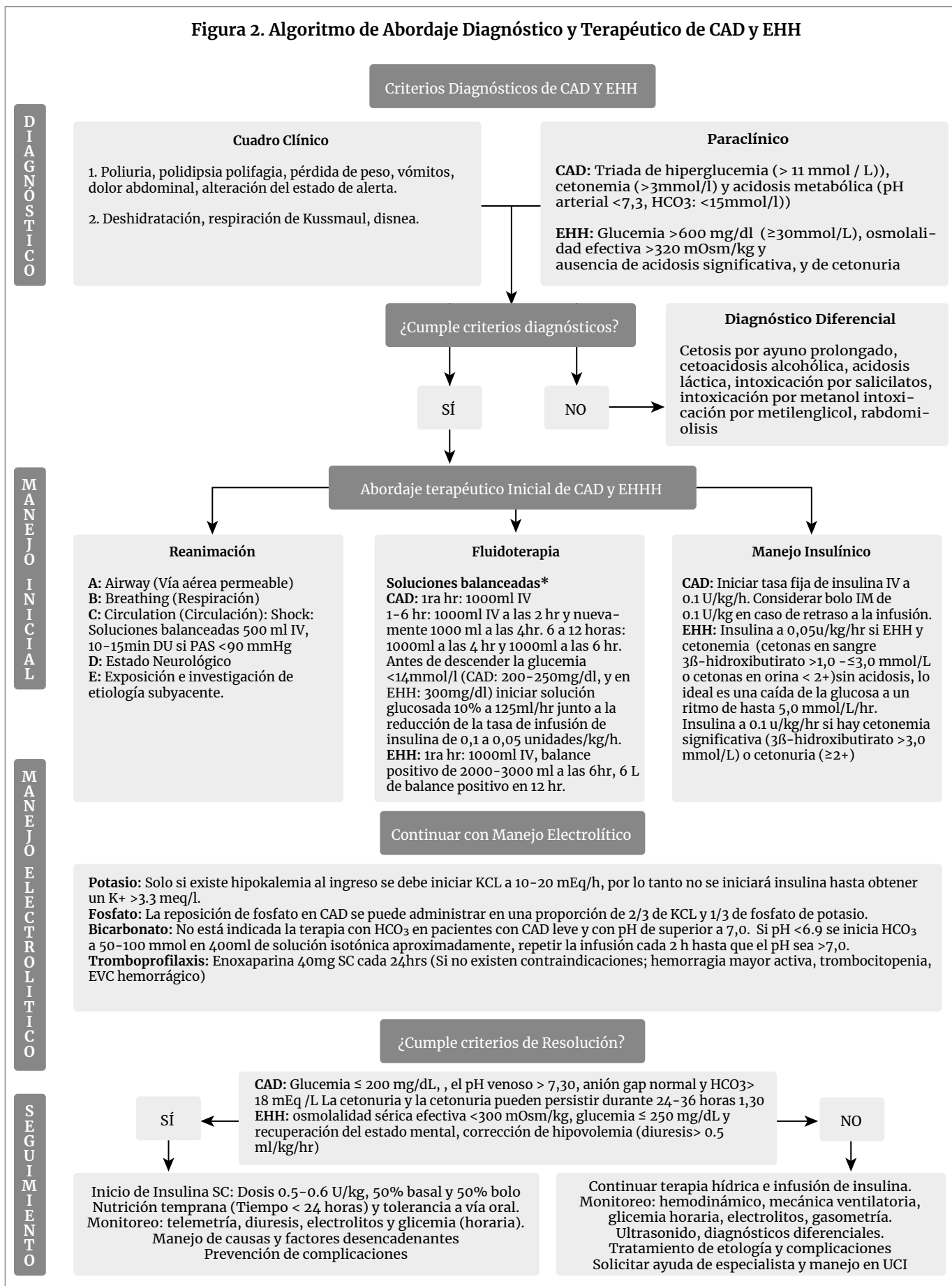
Se recomienda el cálculo de osmolalidad efectiva ($[(2 \times \text{Na} (\text{mEq/l})) + \text{glucosa}(\text{mg/dl})/18]$; valor normal: 275-295mOsm/kg) cada hora durante las primeras 6 horas, luego cada 2 horas durante las siguientes 6 horas para controlar la respuesta al tratamiento y evitar cambios osmóticos repentinos.³² El tiempo medio de resolución es entre 10 a 18 horas para la CAD y aproximadamente 9 a 11 horas para EHH.⁵

Metas en el manejo de CH:^{31,32}

CAD:

1. Cetonemia: reducción de 0,5mmol/L por hora
2. HCO_3^- : incrementar 3,0 mmol/L por hora
3. Glucosa capilar: disminución de 50 a 70 mg/dL (3.0 mmol/L) por hora
4. Potasio sérico (K⁺): mantener entre 4,0 y 5,5 mmol/L³¹

Figura 2. Algoritmo de Abordaje Diagnóstico y Terapéutico de CAD y EHH



Soluciones balanceadas*: Solución Hartmann, Solución Ringer Lactato, plasmalyte 148.

Abreviaciones: IV: intravenoso, DU: Dosis única, HCO_3^- : bicarbonato, K: potasio, PAS: presión arterial sistólica, UCI: unidad de cuidados intensivos, SC: subcutánea, EVC: evento cerebrovascular.

Fuente: Adaptación de Dhatriya K "The management of diabetic ketoacidosis in adults—An updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care Diabetic Medicine. 2022;00:e14788. | 1 of 20 <https://doi.org/10.1111/dme.147>.

EHH:

1. Osmolalidad: reducción entre 3.0 a 8.0 mOsm/kg por hora (para minimizar riesgo de complicaciones neurológicas)
2. Glucosa: disminución de 50 a 70 mg/dL (3.0 mmol/L) por hora (incrementara el Na en 2,4 mmol/l).³²

Fluidoterapia intravenosa

La fluidoterapia intravenosa debe individualizarse basandonos en la pérdida estimada de líquidos y parámetros de respuesta y tolerancia a fluidos. El objetivo es restaurar el volumen circulatorio efectivo, mejorar la perfusión tisular y la TFG, corrige la hiperosmolaridad plasmática³⁵ y reducir las concentraciones de hormonas contrarreguladoras de la insulina.^{1, 16} El déficit hidroelectrolítico promedio en CAD y EHH se muestra en la **Tabla 3**. Es importante recordar que en EHH la reposición de líquidos IV debe tener como objetivo lograr un balance positivo de 3-6 litros (L) durante las primeras 12 horas y la reposición restante de la pérdida estimada de líquidos durante las siguientes 12 horas, aunque se debe tomar en cuenta que la normalización completa de los parámetros bioquímicos puede tardar hasta 72 horas.³²

Las directrices actuales de la ADA y de UK para el tratamiento de la CAD en adultos recomiendan una solución de cloruro de sodio al 0,9% (NaCl 0.9%) en la reposición inicial de líquidos para restaurar la perfusión y expandir el volumen intravascular.⁶ Para corregir el déficit de agua la ADA recomienda de 1000 a 1500 ml durante la primera hora, y posteriormente una infusión de 250 a 500 ml/h de NaCl 0.9% durante 2-4 horas^{16, 35} (o NaCl 0.9% a 15-20 ml/kg/h, en las primeras 2 horas en hipovolemia y sin evidencia de falla cardíaca).¹² A pesar de estas recomendaciones, existen publicaciones en las que no se encontró diferencia en la resolución de la CAD, cuando se comparó NaCl 0.9% con

solución Ringer lactato³⁰ Si nuestro paciente presenta hiponatremia se puede continuar la infusión de NaCl 0.9%, de no ser así se deberá cambiar por solución cloruro de sodio al 0.45% (NaCl 0.45%).^{1, 30, 31, 36, 37} Cuando el nivel de glucosa sérica se encuentre entre 200 a 250 mg/dL, se deberá agregar una infusión de solución glucosada al 5% (SG 5%) o solución glucosada al 10% (SG 10%) IV a una velocidad de 150 a 250 ml/h, para evitar episodios de hipoglucemia mientras continuamos la administración de insulina hasta que se controle la cetonemia.^{1, 5, 23}

En EHH, las guías recomiendan iniciar con 1 litro de NaCl 0.9% IV durante 1 hora (considerando un reemplazo más rápido si la presión arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg)^{3,} 2 posteriormente continuar con una infusión de 250 a 500 ml/h. El objetivo es lograr un balance de líquidos positivo de 2-3 L en 6 horas³² y continúe con el reemplazo de líquidos para lograr un balance positivo de 3-6 L a las 12 horas.³² De igual manera, cuando el nivel de glucosa sérica se encuentre entre ≤300 mg/dL, se deberá agregar una infusión de SG 5% o SG 10% IV a una velocidad de 150 a 250 ml/h para evitar edema cerebral.

Actualmente, guiar la reanimación con fluidos a través de medidas dinámicas de respuesta a fluidos es recomendado para evitar la sobrecarga de volumen y sus complicaciones asociadas.

Solución Salina VS Solución Ringer Lactato

Ensayos clínicos han comparado NaCl 0.9% vs soluciones balanceadas para el tratamiento de la CAD (**Tabla 4**), y concluyen que la administración de grandes volúmenes de NaCl 0.9% se asocian a un mayor edema intersticial y AM hiperclorémica de brecha aniónica normal.³¹ También se demostró que con el uso de solución Hartmann, el tiempo de estancia intrahospitalaria disminuye, así también la

Tabla 3. Déficit Hidroelectrolítico promedio en CAD y EHH

Déficit Hidroelectrolítico	CAD	EHH
Déficit Hídrico (DH) DH = (0,6) (peso corporal en kg) × (1-[sodio corregido/140])	3-6 L o 100 ml/kg	8-10 L o 100-220 ml/kg (10-22 L en peso de 100kg)
Sodio (Na)	7-10 mEq/kg,	5-13 mEq/kg,
Cloruro (Cl)	3-5 mEq/kg,	5-15 mEq/kg,
Potasio (K)	3-5 mEq/kg,	4-6 mEq/kg,,
Fosfato (PO4)	5-7 mEq/Kg,	3-7mEq/Kg,
Magnesio (Mg):	1-2 mEq/kg	1-2 mEq/kg
Calcio (Ca):	1-2mEq/kg	1-2mEq/kg

Abreviaturas: CAD: Cetoacidosis Diabética, EHH: Estado Hiperosmolar Hiperglucémico, L: litros, 2, 16, 20, 32, 35

cantidad de líquidos administrados es menor.³⁶ Una revisión sistemática del 2022 con 8 ensayos clínicos aleatorizados (n = 482), encontró un tiempo mayor de resolución de CAD con NaCl 0.9% (diferencia media 3.51 horas más, IC 95% 0.9-6.12), además de concentraciones mayores de Cl (diferencia media 1.62 mmol/l, IC 95% 0.4-3.64) y menores niveles de HCO₃ (diferencia media 1.5 mmol/l, IC 95% 2.33-0.67) posterior a la reanimación en comparación con los pacientes que fueron tratados con soluciones balanceadas. No se encontraron diferencias en complicaciones clínicamente significativas asociadas a la administración de ambos grupos de soluciones.⁴⁰

Insulina

La insulina reduce la gluconeogénesis hepática, suprime la lipólisis, cetogénesis y la secreción de glucagón, además de reducir la cetoacidosis. La insulina regular IV ha sido el tratamiento de elección para la mayoría de las CH.^{1, 5, 23} La insulina no debe iniciarse hasta después del inicio de la reanimación hídrica y posterior a asegurarnos que nuestro paciente tiene un K⁺ serico >3.3 (ya que la infusión de insulina IV puede provocar un desplazamiento rápido del K⁺ extracelular (EC) al intracelular (IC) y producir hipokalemia).^{1, 5}

Tabla 4. Características de las soluciones: Solución salina al 0.9%, Solución Ringer Lactato, Plasmalyte 148 y plasma sanguíneo

Características de las soluciones: Solución salina al 0.9%, Solución Ringer Lactato, plasmalyte y su comparación con el plasma sanguíneo				
Variables	Plasma Sanguíneo	Solución salina al 0,9 %	Solución Ringer Lactato	Plasmalyte 148
Concentración de Sodio	135-145 mmol/l	154 mmol/l	130 mmol/l	140 mmol/l
Concentración de Cloro	98-105 mmol/l	154 mmol/l	110 mmol/l	98 mmol/l
Concentración de Potasio	3.5-5.5 mmol/l	0 mmol/l	4 mmol/l	5 mmol/l
Concentración de calcio	1.5-2.5mmol/l	0 mmol/l	1,5 mmol/l	3 mmol/l
Concentración de magnesio	1,25 mmol/l	0 mmol/l	0 mmol/l	1,5 mmol/l
Bicarbonato	24-28 mmol/l	0 mmol/l	28 mmol/l	0 mmol/l
Presión oncótica mmHg	25 mmol/l	0 mmol/l	0 mmol/l	0 mmol/l
Osmolaridad mOsmol/l	291 mOsmol/l	308 mOsmol/l	273 mOsmol/l	295 mOsmol/l
Osmolaridad mOsmol/kg	288 mOsmol/l	286 mOsmol/l	254 mOsmol/l	Se desconoce
pH	7.35-7.45	4.5-7	5-7	7.4 (6.5-8)
Lactato	1-1.5 mmol/l	0 mmol/l	27 mEq/l	0 mmol/l
Acetato	-	0 mmol/l	0 mmol/l	27 mmol/l
Gluconato	-	0 mmol/l	0 mmol/l	23 mmol/l
Indicaciones	-	En hipovolemia,vehículo de administración de medicamentos	Reposición hidroelectrolítica y volumen plasmático.	Shock hemorrágico, problemas para metabolizar lactato
Contraindicaciones	-	Hipercloremia, hipernatremia, acidosis, edema.	Hipervolemia, hiperpotasemia, hipercalcemia, hipercloremia, acidosis metabólica grave	Hiperpotasemia, insuficiencia renal, alcalosis metabólica, hipomagnesemia
Efectos secundarios	-	Hiperhidratación, sobrecarga hídrica, hipernatremia, Acidosis hiperclorémica	Flebitis, edemas, encefalopatía hiponatremica aguda	Anafilaxia, Tromboflebitis, hipervolemia

Abreviaturas: pH potencial hidrogeno. ^{11, 16}

Manejo de Insulina en CAD

El protocolo más ampliamente aceptado es administrar una tasa de infusión fija continua de insulina IV a 0,1 U/kg/hora (50 unidades de insulina humana en 50 ml de solución de NaCl).³¹ En caso de retraso a la infusión, puede considerarse un bolo de insulina a 0.1 U/kg por vía IM (para suprimir la lipólisis y cetogénesis)⁶ y se debe mantener una reducción de glucosa entre 50-75 mg/dl/hr (3-4 mmol/L/hr), continuando hasta que la glucemia sea de aproximadamente 150-200 mg/dl (8-11 mmol/L)⁶ en este punto, la dosis de la infusión de insulina debe reducirse entre 0.02 a 0.05 U/kg/hr, y como se ha mencionado previamente, se debe añadir SG 5% o SG 10%, para mantener las concentraciones de glucosa 140-200 mg/dL (8-11 mmol/L) hasta la resolución de la cetoacidosis.^{5, 6, 16} Respecto al ajuste de insulina, la guía de UK recomienda utilizar la medición directa de β -hidroxibutirato para guiar el tratamiento, incrementando la tasa de insulina 1 U/h para lograr una reducción de cetonas de 0,5 mmol/L/h (5,2 mg/dL/h), y si no están disponibles las cetonas, la tasa de infusión de insulina se deberá ajustar a 1 U/hr para lograr un incremento de la concentración de HCO₃ a una velocidad de 3 mmol/L/h (>3 mEq/L/h) o con disminución de glucemia de 3 mmol/L/h (>50 mg/dL/h). Cabe destacar que las concentraciones de HCO₃ pueden no ser confiable después de las primeras 6 horas debido a la hipercloremia resultante del uso continuo de SS 0.9%.⁶

La administración de dosis subcutáneas (SC) de análogos rápidos de insulina (Lispro y Aspart) cada 1-2 horas es una alternativa eficaz a la infusión IV de insulina regular en términos de tiempo hasta la resolución de CAD,^{5, 23} los pacientes candidatos son aquellos con estado neurológico íntegro, que no requieren admisión a UCI, un pH superior a 7,0 y HCO₃ de ≥ 10 mmol/L (≥ 10 mEq/L).⁶ Estos pacientes pueden tratarse con un bolo inicial de 0,2-0,3 U/kg seguido de 0,1-0,2 U/kg cada 1-2 horas, respectivamente, hasta que la glucosa sea inferior a 250 mg/dL. Posteriormente, la dosis debe reducirse a la mitad (0,05 U/kg cada 1 hora ó 0,01 U/kg cada 2 horas) hasta la resolución de la CAD.^{5, 23} Debido a la corta vida media de la insulina intravenosa (<10 minutos) el cese abrupto de la insulina puede resultar en hiperglucemia de rebote, cetogénesis y AM recurrente.⁵ La Insulina basal SC debe administrarse previo a la suspensión de infusión de insulina IV (al menos 2 horas antes en caso de que se utilice insulina humana de acción intermedia (NPH) y 3-4 horas antes si utilizamos Glargina, Determir o Degludec).⁵

En adultos con diabetes recién diagnosticada o sin tratamiento previo con insulina (con criterios de resolución) previamente deben comenzar a 0,5-0,6 u/kg/día (50% como basal y 50% como bolo) y si son tratados previamente con insulina se puede restablecer el esquema de tratamiento de

diabetes previo a CAD, aunque se debe considerar un ajuste del régimen anterior si hay antecedentes de hipoglucemia frecuente o hiperglucemia significativamente descontrolada antes del ingreso.^{5,11,42} Las personas con diabetes recién diagnosticada deben recibir insulina basal de acción prolongada a una dosis de 0,25 unidades/kg SC cada 24 horas para mitigar la cetosis de rebote.³¹

Manejo de insulina en EHH

Las directrices de UK aconsejan no iniciar insulina IV si el paciente no presenta cetonemia, y en caso de que la presente propone dos escenarios:

- a) **Cetonemia leve** (β -hidroxibutirato >1,0 - \leq 3,0 mmol/L o cetonas en orina <2+) y pacientes sin acidosis (pH venoso >7,3 y bicarbonato > 15,0 mmol/L). En estos pacientes debe iniciarse insulina a dosis 0,05 U/kg/hr
- b) **Cetonemia significativa** (β -hidroxibutirato >3,0 mmol/L o cetonuria ($\geq 2+$)) y acidosis metabólica (pH <7,3 y bicarbonato <15 mmol/L). En estos pacientes debe iniciarse insulina a dosis 0,1 U/kg/h³²

En ambas situaciones es importante mantener la glucosa en sangre entre 250 y 300 mg/dL (10 y 15 mmol/L) en las primeras 24 horas. Si la glucemia disminuye por debajo de 250 mg/dL (14 mmol/L), es recomendable iniciar una infusión de SG al 5 % o al 10 % a una velocidad de 125 ml/h y continuar con NaCl al 0,9 %. Se debe ajustar la tasa de infusión de insulina cada hora en incrementos o disminuciones de 1 unidad/hora para lograr la glucemia deseada.³²

Monitoreo y manejo de las alteraciones hidroelectrolíticas

Potasio

Los pacientes con CAD y EHH tienen un déficit de K⁺ corporal total de 3 a 5 mmol/kg, a pesar de este déficit, frecuentemente este electrolito se encuentra dentro del rango normal o incluso elevado debido al desplazamiento del K⁺ intracelular a extracelular debido al déficit insulínico, a la hipertonicidad, y la acidosis.^{5,23} Si nuestro paciente presenta hipokalemia al ingreso debe iniciarse reposición de K⁺ a una velocidad de 10-20 mEq/h, y no deberá iniciarse insulina hasta obtener un K⁺ >3.3 meq/l para evitar arritmias, paro cardíaco o debilidad de músculos respiratorios.^{5, 37}

La guía de UK recomienda adicionar 40 mEq/L (40 mmol/L) de cloruro de potasio (KCL) si el potasio sérico se encuentra entre 3.5 a 5.5 mEq/L.³¹ Otra recomendación para evitar la hipokalemia es reponer potasio en aquellos pacientes con K⁺ <5.2 mEq/l y una uresis >50 ml/h mediante

una infusión de 20-30 mEq/l de KCl por cada litro de solución administrada con el fin de mantener el K⁺ entre 4 a 5 mEq/l.^{5, 12, 37, 42} Estas condiciones aplican tanto para CAD como para EHH²

Fosfato

El fosfato se mueve junto con el K⁺ de IC a EC en respuesta a la acidosis, hipertonidad, estado catabólico⁵ y la diuresis osmótica, conduciendo a su pérdida urinaria. Las complicaciones de la hipofosfatemia incluyen: debilidad muscular (respiratoria y esquelética), anemia hemolítica, bajo rendimiento cardíaco, además de limitar el suministro de oxígeno tisular al reducir las concentraciones de 2,3-difosfoglicerato.³⁷ Los grados leves de hipofosfatemia suelen autocorregirse una vez que el paciente ha reanudado la alimentación, sin embargo, los niveles de fosfato pueden caer por debajo de <1 mg/dl, especialmente si hay evidencia de insuficiencia respiratoria o cardíaca.^{1, 23} La reposición de fosfato en CAD o EHH se puede administrar en una proporción de 2/3 de KCL y 1/3 de fosfato de potasio (K₂PO₄). La tasa máxima de reemplazo de fosfato segura para tratar la hipofosfatemia grave es de 4.5 mmol/h (1.5 ml/h de K₂PO₄).³⁷ La ADA recomienda indicar 20-30 mmol de fosfato en pacientes con disfunción cardíaca, anemia, depresión respiratoria o concentración de fosfato <0,32 mmol/L (<1 mg/dL).^{5, 6, 37} La terapia intensiva con fosfato IV puede causar hipocalcemia.^{1, 6, 23}

Terapia de bicarbonato en CAD y EHH

La terapia con HCO₃ puede aumentar el riesgo de hipokalemia, acidosis de rebote, hipoxia, hipernatremia¹ y edema cerebral.⁵ Por este motivo, únicamente se recomienda la administración de HCO₃ en pacientes con acidosis severa (pH <6,9) (debido al potencial arritmogénico y reducción de inotropismo) y/o hemodinámicamente inestables. El HCO₃, en estos casos, se puede administrar de las siguientes formas: 1) 50 a 100 mEq de bicarbonato de sodio diluidos en 400 ml de agua estéril hasta que el pH sea >6,9, o 2) Diluir 100 mEq de bicarbonato en 400 ml de agua estéril con 20 mEq KCL, administrados a razón de 200 ml/h durante 2 h hasta que el pH venoso sea >7,0. Si el pH es aún <7,0 después de la infusión, se sugiere repetir la infusión cada 2 h hasta que el pH sea >7,0.^{37, 43}

Profilaxis para tromboembolismo venoso

Tener diabetes se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (ETV), principalmente en episodios de EHH por lo que, en ausencia de alguna contraindicación, se debe prescribir profilaxis

con heparina de bajo peso molecular durante la hospitalización.³²

Un resumen de manejo de CAD y EHH propuesto por diversas guías a nivel mundial se muestra en la **Tabla 5**.

Consideraciones nutricionales durante las CH

Un estudio de cohorte retrospectivo del 2019 comparó a dos grupos de pacientes con CAD, un grupo el cual recibió nutrición enteral temprana (dentro de las primeras 24 horas) y el otro nutrición enteral tardía (posterior a las primeras 24 horas) y se encontró que la nutrición temprana se asoció con una estancia intrahospitalaria más corta, menos episodios de hipokalemia, pero más episodios de hipofosfatemia. Sin embargo, no encontró diferencias en la mortalidad a los 28 y 90 días, ni en el tiempo de resolución de CAD, tiempo de cierre de la brecha aniónica o presencia de complicaciones. Con este estudio puede concluirse que iniciar la nutrición oral en pacientes con CAD dentro de las primeras 24 horas del ingreso a la UCI es seguro y reduce los días estancia intrahospitalaria.⁴⁴

En el 2001 Burge, M. R., *et al.* evaluaron rol que ejercen la deshidratación y el ayuno en la patogenia de la CAD, estudiando 25 pacientes con diabetes tipo 1 durante 5 horas sin efecto de la insulina, antes (control) y después de 32 horas de ayuno o deshidratación. El ayuno resultó en una reducción de las concentraciones de glucosa plasmática, y en aumento en el glucagón y en el riesgo de padecer cetosis y AM en comparación con el estudio de control, mientras que la deshidratación resultó en un aumento de las concentraciones de glucosa en plasma, además de una pérdida de 4.1% del peso corporal inicial. Dada la ocurrencia común de desnutrición y deshidratación en pacientes que presentan CAD, es probable que la heterogeneidad en la severidad de estas 2 condiciones predisponentes, así como en la severidad de la deficiencia de insulina y la enfermedad subyacente, explique gran parte de la variabilidad de la glucemia.⁴⁵

El paciente crítico desarrolla un patrón de respuesta metabólica a la agresión para garantizar unos niveles circulantes adecuados de sustratos⁴⁶ Esta respuesta tiene como consecuencia la movilización grasa, la degradación proteica y la hiperglucemia junto con una situación de resistencia a la insulina. La hiperglucemia y la resistencia a la insulina tienen efectos sobre la evolución de los pacientes: disminuyen la resistencia a la infección favoreciendo la sobreinfección por gram-negativos y por hongos, favorecen la aparición de polineuropatías y de disfunción multiorgánica y, en definitiva, incrementan la mortalidad de los pacientes, es por lo cual radica la importancia de un adecuado régimen nutricional para los pacientes con diabetes hospitalizados.⁴⁷

Tabla 5. Comparación del manejo de las Guías Clínicas de CAD Y EHH de México, EUA, Reino Unido, Canadá, Arabia Saudita, Japón y Brasil Diagnóstico de CAD Y EHH

Variable	GPC Diagnóstico y tratamiento del estado Hipoglucémico Hiperosmolar en adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 Actualización 2018. GPC Diagnóstico y tratamiento de la Cetoacidosis Diabética en Niños y adultos Actualización 2016 México	Standards of Medical Care in Diabetes 2021, American Diabetes Association	Guidelines United Kingdom The management of Diabetic Ketoacidosis in Adults, revised June, 2021. Joint british diabetes societies in patient care.	Clinical Practice Guidelines 2018 Hyperglycemic Emergencies in Adults Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee Canadian Journal of Diabetes	Saudi Diabetes Clinical Practice Guidelines (SDCPG) Saudi National Diabetes Center (SNDC) (First Edition 2021)	Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016	Diretrizes Sociedade Brasileira De Diabetes 2019-2021
Diagnóstico de CAD	<p>GPC CAD:</p> <ol style="list-style-type: none"> Glucosa > 250 mg / dL pH arterial <7,3 HCO3 arterial <15 mmol / L 	<ol style="list-style-type: none"> > 250 mg / dL (13,9 mmol / L) Cetonas séricas y urinas positivas Anión gap y pH arterial <7,3 	<ol style="list-style-type: none"> > 11,0 mmol/L (200 mg / dL) o antecedente de diabetes > 3,0 mmol / L o significativo (> 2+) en barras de cetonas en orina estándar pH<7,3, hco3: mayor de 15 mmol/l 	<ol style="list-style-type: none"> Glucosa ≥14,0 mmol / L pH arterial ≤7.3 Bicarbonato sérico es ≤15 mmol / L y la brecha aniónica es> 12 mmol / L Cetonas en suero y / o orina positivas (1,31–33). 	<ol style="list-style-type: none"> GS ≥200 mg / dl (11.1 mmol / L) o DM conocida cetonas séricas positivas o cetonuria significativa (≥2 + cetonas en orina) HCO3 arterial <15 mmol / L y / o pH <7.3. 	<ol style="list-style-type: none"> Hiper glucemia asociada (> 250 mg / dl, [13,9 mmol / L]) Cetosis (aumentado B-ácido hidroxibutírico), Acidosis (pH de la sangre arterial, ≤7,30; ion bicarbonato [HCO3-] ≤18 mEq / L) 	<ol style="list-style-type: none"> De acuerdo a IDF: glucosa en sangre> 200 mg / dL, y, en casos raros, la glucosa en sangre puede ser <200 mg / dL (CAD euglicémica); pH de sangre venosa <7,3 o bicarbonato suero <15 mmol / L, además de cetonemia y cetonuria.
Diagnóstico de EHH	<p>GPC EHH:</p> <ol style="list-style-type: none"> Glucosa mayor de 600 mg%dl. Cetonuria: leve o ausente3.-HCO3: mayor de 15mEq/l. pH (artrial o venoso): mayor de 7.3 Osmolaridad sérica efectiva mayor de 320 mosm/kg Alteración del estado mental 	<ol style="list-style-type: none"> Glucosa> 33,3 mmol / L (600 mg/dl). Hiperosmolaridad > 320 mOsm / kg Bicarbonato > 20 mmol / L Estado mental alterado 	<ol style="list-style-type: none"> Glucosa> 30 mmol / L (540 mg / dL) Hiperosmolaridad > 320 mOsm / kg Bicarbonato> 15 mmol / L Estado mental alterado 	<ol style="list-style-type: none"> Glucosa plasmática (típicamente≥34,0 mmol / L), osmolalidad plasmática > 320 mOsm / kg mínima alteración ácido-base 	<ol style="list-style-type: none"> Hiper glucemia marcada (> glucosa plasmática> 30 mmol / L, cetonas en orina negativas o trazas) acidosis (PH> 7,3, bicarbonato sérico> 15) Osmolalidad sérica> 320 mOsmol / kg 	<ol style="list-style-type: none"> Hiper glucemia (> 600 mg / dL [33,3 mmol / L]) hiperosmolaridad (osmolalidad efectiva,> 320 mOsm / L) y cetosis potencialmente leve (si está presente) pero no cetoacidosis grave (arterial pH sanguíneo> 7,30; HCO₃⁻ ≤18 mEq / L) 	<ol style="list-style-type: none"> Glucosa en sangre superior a 600 mg / dL, Osmolaridad sérica efectiva superior a 320 mOsm / L ausencia de cetoacidosis (pH> 7.3 y bicarbonato> 18 mEq / L).

Variable	<p>GPC Diagnóstico y tratamiento del estado Hipoglucémico Hiperosmolar en adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 Actualización 2018. GPC Diagnóstico y tratamiento de la Cetoacidosis Diabética en Niños y adultos Actualización 2016 México</p>	<p>Standards of Medical Care in Diabetes 2021, American Diabetes Association</p>	<p>Guidelines United Kingdom The management of Diabetic Ketoacidosis in Adults, revised June, 2021. Joint british diabetes societies in patient care.</p>	<p>Clinical Practice Guidelines 2018 Hyperglycemic Emergencies in Adults Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee Canadian Journal of Diabetes</p>	<p>Saudi Diabetes Clinical Practice Guidelines (SDCG) Saudi National Diabetes Center (SNDC) (First Edition 2021)</p>	<p>Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016</p>	<p>Diretrizes Sociedade Brasileira De Diabetes 2019-2021</p>
Metas de control	<p>GPC CAD: Descenso de glucosa: 36-90mg/hora. GPC EHH: Disminuir la glucosa 50 a 70 mg/dl/h)</p>	<p>Mantener concentraciones de glucosa de 13,9 a 16,7 mmol / L (250 a 300 mg / dL</p>	<p>1. Mantener concentraciones de glucosa de 10 a 15 mmol / L (180 a 270 mg / dl , disminución de glucosa 3mmol/l/hora 2. Reducción de concentraciones de cetonas sanguíneas 0.5 mmol/l/hora. 3. incremento de HCO₃ 3mmol/l/hora 4. Mantener k entre 4-5.5 mmol/l.</p>	<p>Mantener la glucosa plasmática entre 12.0 y 14.0 mmol / L.</p>	<p>Dentro de 60 min--6 horas: disminución gradual de la osmolaridad (en ~ 5 mOsmol / kg / hora). glucosa plasmática objetivo entre 10-15 mmol / L.</p>	<p>No lo menciona</p>	<p>Disminución de glucosa en sangre, tasa inferior a 50 mg / dL / h,</p>
Terapia Hídrica	<p>GPC CAD: Si esta en choque: solución salina al 0.9% o Hartman 20ml/kg, sino esta en choque: 10ml/kg 1-2horas. GPC EHH: Solución salina al 0.9% 500-1000ml/hora o 15 a 20 ml/kg IV en la primera hora, Evaluar Na sérico corregido ≥ 135 mEq/l continuar Solución salina al 0.45% 250-500 ml/h.Solución y si no: continuar con Solución salina al 0.9% 250-500 ml/h.</p>	<p>Solución Salina al 0.9% 15 a 20 ml / kg / h (1 a 1,5 L) en la primera hora (independientemente de la gravedad)</p>	<p>Solución Salina al 0.9% 1 L en cada una de las primeras 2 h.</p>	<p>En adultos, se debe administrar inicialmente 1 a 2 l / h de solución salina normal por vía intravenosa para corregir el choque, de lo contrario 500 ml / h durante 4 horas, luego 250 ml / h de líquidos intravenosos</p>	<p>Solución salina isotónica a razón de 15 a 20 ml / kg peso corporal por hora o 1-1,5 L durante la primera hora. En pacientes hipernatremicos, 0.45% El Na Cl infundido a 4-14 ml / kg / hora es apropiado, y se prefiere Na Cl al 0,9% a una velocidad similar en los pacientes con eunatremia o hiponatremia. El objetivo es reemplazar el 50% del déficit hídrico estimado en 12-24 horas.</p>	<p>Líquidos y electrolitos a base de solución salina normal (p.ej, cloruro de sodio y potasio) reemplazo según sea necesario</p>	<p>Solución salina cloruro de sodio isotónico (NaCl) al 0,9%, en promedio 15 a 20 mL / kg en la primera hora, buscando restaurar la perfusión periférica Si el paciente progresa con alto contenido de sodio (≥ 150 mEq / L), se debe prescribir solución salina hipotónico NaCl al 0,45%, en promedio, 10 a 14 ml / kg / h.</p>

Variable	<p>GPC Diagnóstico y tratamiento del estado Hipoglucémico Hiperosmolar en adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 Actualización 2018. GPC Diagnóstico y tratamiento de la Cetoacidosis Diabética en Niños y adultos Actualización 2016 México</p>	<p>Standards of Medical Care in Diabetes 2021, American Diabetes Association</p>	<p>Guidelines United Kingdom The management of Diabetic Ketoacidosis in Adults, revised June, 2021. Joint british diabetes societies in patient care.</p>	<p>Clinical Practice Guidelines 2018 Hyperglycemic Emergencies in Adults Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee Canadian Journal of Diabetes</p>	<p>Saudi Diabetes Clinical Practice Guidelines (SDCPG) Saudi National Diabetes Center (SNDC) (First Edition 2021)</p>	<p>Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016</p>	<p>Diretrizes Sociedade Brasileira De Diabetes 2019-2021</p>
Manejo de Insulina	<p>GPC CAD: insulina 0.1 u/kg/hora en infusión IV y no se debe usar bolo de insulina. GPC EHH: SI k mayor 3.3 Administrar insulina humana de acción rápida regular 0.05 UI/Kg/h IV en infusión (tratando de disminuir la glucosa 90 mg/dl/h. Si no disminuye, agregar 1 UI/h a la infusión o 0.1 UI/Kg IV en bolo, seguida de 0.1 UI/Kg/h (</p>	<p>Iniciar dosis de insulina IV a 0.1 U / kg / h una vez que la osmolalidad deje de disminuir. También sugieren duplicar la dosis de insulina si la glucosa no disminuye en 2.8 a 3.9 mmol / L / h (50 a 70 mg / dL / h). Una vez que se alcanzan concentraciones de glucosa de 13,9 a 16,7 mmol / L (250 a 300 mg / dL), la ADA recomienda disminuir la dosis de insulina a 0.02-0.05 U / kg / h.</p>	<p>1. Insulina 0.25/kg ui para insulina acción prolongada basal. 2. insulina IV 0.05 U / kg / h una vez que las concentraciones de glucosa dejan de disminuir con la reanimación con líquidos Ajuste de infusión de insulina en función de la velocidad de caída de la glucosa (3,0 mmol / h [54 mg / dL]) y las cetonas séricas (0,5 mmol / h) con un aumento correspondiente en la concentración de HCO3 de 3.0 mmol / L</p>	<p>Se recomienda insulina de acción corta (0.1 unidades / kg / h). Posteriormente, la dosis de insulina debe ajustarse en función de la acidosis en curso utilizando la brecha aniónica plasmática o las mediciones de beta-OHB.</p>	<p>No administrar insulina si el k menor 3,3 mmol / L. Un bolo inicial de 5-10 U de acción corta / insulina regular (o 0,2 U / kg) IV (controvertido; puede comenzar con la infusión). insuficiencia continua a 5-10 U (o 0,1 U / kg) por hora. <7.0).</p>	<p>Insulina regular como infusiones de insulina intravenosa continua</p>	<p>Infusión. intravenosa continua de insulina regular, y la dosis, en promedio, de 0,1 U / kg / h En casos leves o moderados, puede utilizar insulina IM regular, cada hora, o análogos ultrarrápidos SC, cada 1 o 2 horas</p>
Manejo del Potasio	<p>GPC CAD: hipokalemia iniciar 40 mmol/l y reemplazo posterior con mediciones de K. GPC EHH: SIK 3.3 a 5.2 mEq/L; administrar r 20 a 30 mEq de KCl por litro de solución infundida; para mantener el K sérico entre 4- 5 mEq/l</p>	<p>Administrar potasio si la concentración es inferior a 3,3 meQ / L (3,3 mmol / L) y no reemplazar el potasio si la concentración es superior a 5,5 meQ / L(5,5 mmol / L)</p>	<p>No se recomienda si k es mayor de 5.5 mmol/l Si k disminuye menor 3.5 meq/l administrar potasio 40meq/l a la infusión de solución salina la 0.9%</p>	<p>Suplementación de potasio debe iniciarse si K plasmático <5,0 a 5,2 mmol / L una vez que se ha establecido la Diuresis. Si se encuentra normo o hipopotasémico, se debe administrar potasio IV 10 y 40 mmol / L velocidad máxima de 40 mmol / h.</p>	<p>La suplementación debe iniciarse para el K plasmático <5,0 a 5,2 mmol / L después estableciendo diuresis, En el caso de presentación con niveles de potasio normales o bajos, el potasio debe iniciarse de inmediato, IV10 y 40 mmol / L, a una tasa máxima de 40 mmol / h.</p>	<p>No lo menciona</p>	<p>Iniciar infusión de 20 a 30 mEq / L de cloruro de potasio (KCl) 19,1% por hora, con la propuesta de mantener el potasio sérico entre 4 y 5 mEq / L</p>

Variable	<p>GPC Diagnóstico y tratamiento del estado Hipoglucémico Hiperosmolar en adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 Actualización 2018. GPC Diagnóstico y tratamiento de la Cetoacidosis Diabética en Niños y adultos Actualización 2016 México</p>	<p>Standards of Medical Care in Diabetes 2021, American Diabetes Association</p>	<p>Guidelines United Kingdom The management of Diabetic ketoacidosis in Adults, revised June, 2021. Joint british diabetes societies in patient care.</p>	<p>Clinical Practice Guidelines 2018 Hyperglycemic Emergencies in Adults Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee Canadian Journal of Diabetes</p>	<p>Saudi Diabetes Clinical Practice Guidelines (SDCPG) Saudi National Diabetes Center (SNDCC) (First Edition 2021)</p>	<p>Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016</p>	<p>Diretrizes Sociedade Brasileira De Diabetes 2019-2021</p>
Manejo del bicarbonato	<p>No se recomienda uso de bicarbonato a menos de exista acidosis importante, ph <6,9, se recomienda 1-2 mmol/kg en 60 minutos.</p>	<p>Se debe administrar bicarbonato cuando el pH sea <6,9 hasta que el pH sea > 7,0.</p>	<p>No recomienda el uso de reemplazo de bicarbonato con el fundamento de que el reemplazo de líquidos e insulina por sí solo será suficiente para elevar el pH.</p>	<p>En estado de shock o con pH arterial \leq 7,0. Por ejemplo, se puede administrar 1 ampolla (50 mmol) de bicarbonato de sodio agregado a 200 ml de solución glucosada al 5% (o agua estéril, si está disponible) durante 1 hora, repetida cada 1 a 2 horas, hasta que el pH sea \geq 7,0</p>	<p>Se considera bicarbonato si el pH es inferior a 6,9; HCO3 (50 mmol) diluido en 200 ml de H2O en infusión a 200 ml / h, mantener si K es inferior a 3,3 mmol / l. Repita la infusión de HCO3 cada 2 horas hasta que el pH sea superior a 6,9. Controlar el nivel de K + cada 2 horas mientras esté en infusión de bicarbonato.</p>	<p>No lo menciona</p>	<p>HCO3 está reservado para casos graves de pacientes adultos con acidosis con pH <6,9, la dosis recomendada en adultos es de 50 a 100 mmol, diluido en una solución isotónica de 400 ml para reducir el riesgo potencial de hipotensión, arritmias. Riesgo de Hipokalemia</p>
Manejo de Fosfato	<p>GPC CAD: Corregir hipofosfatemia severa menor de 1mg/dl, o sintomática deberá ser corregida. La administración de potasio puede ocasionar hipocalcemia.</p>	<p>La terapia con fosfato excesivo puede causar hipocalcemia grave. Indicada en disfunción cardíaca, anemia o depresión respiratoria y agregar 20 a 30 mEq / l de fosfato de potasio a los líquidos de reemplazo. En hipofosfatemia grave es de 4,5 mmol / h (1,5 ml / h de K2 PO4). No hay estudios disponibles sobre el uso de fosfato en el tratamiento del EHH.</p>	<p>Solo se considera en caso de empeoramiento de insuficiencia respiratoria, arritmias y rabdomiolisis.</p>	<p>Se puede considerar la administración de fosfato de potasio en casos de hipofosfatemia grave con el fin de intentar prevenir la rabdomiolisis.</p>	<p>No lo menciona</p>	<p>No lo menciona</p>	<p>No está indicado para reemplazo rutinario de sales de fosfato, en parte debido al riesgo de hipocalcemia, sin evidencia suficiente de que demostrar un pronóstico mejorado en comparación sin uso.</p>

Los pacientes con diabetes tipo 2 se beneficiarían más de las dietas ricas en grasas, reduciendo el aporte de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de la serie omega-6 para evitar una síntesis excesiva de eicosanoides proinflamatorios. Las necesidades proteicas del paciente con diabetes requieren un aporte de 20-35 gramos diarios de fibra dietética con el fin de enlentecer la absorción intestinal de hidratos de carbono y reducir la hiperglucemia postprandial.⁴⁷

Sobre la vía de nutrición la nutrición enteral permite un control glucémico más fácil, con un menor número de complicaciones infecciosas, aunque en el paciente diabético crítico la presencia de gastroparesia puede dificultarla y obligar al uso de procinéticos. Cuando existe indicación de nutrición parenteral los pacientes suelen precisar durante los primeros días, dosis elevadas de insulina, generalmente en infusión intravenosa continua, el empleo de mezclas de fructosa con polioles puede ayudar a controlar la hiperglucemia en pacientes tratados con nutrición parenteral; no obstante, estas soluciones no se encuentran disponibles actualmente.⁴⁷

Criterios de resolución

CAD: Glucemia \leq 200 mg/dL, el pH venoso $>$ 7,30, anión gap normal y $\text{HCO}_3^- > 18$ mEq /L.⁵ La cetonuria y la cetonuria pueden persistir durante 24-36 horas.^{1, 30}

EHH: osmolalidad sérica efectiva $<$ 300 mOsm/kg, glucemia \leq 200 mg/dL, y recuperación del estado mental, corrección de hipovolemia (diuresis $>$ 0.5 ml/kg/hr).^{5, 32}

Complicaciones de las CH

La evaluación de las complicaciones del tratamiento, por ejemplo, sobrecarga hídrica, edema cerebral, síndrome de desmielinización osmótica, etc debe realizarse con frecuencia (cada 1-2 horas).³² La hipoglucemia es la complicación más común durante el tratamiento de CAD (5-25%)⁵ Otras complicaciones frecuentes son: hipokalemia e hiperkalemia, y AM hiperclorémica de brecha aniónica normal, IAM,^{5,6} lesión renal aguda, trombosis, pancreatitis, prolongación de QT, hemorragia de tubo digestivo o necrosis intestinal, disfunción diastólica, edema pulmonar subclínico intersticial, cardiomiopatía sintomática,⁸ y rhabdomiólisis.^{5,6,11,30} El edema cerebral es raro en adultos, pero cuenta con una tasa de mortalidad entre 20-40%, y es provocado por la corrección rápida de la glucemia que genera disrupción de la barrera hematoencefálica.^{12,35} El edema cerebral clínicamente significativo generalmente se desarrolla de 4 a 12 horas después de iniciado el tratamiento, pero puede ocurrir hasta 24-48 horas posteriores a él. Los criterios clínicos incluyen alteración del estado mental o

fluctuación del nivel de conciencia, cefalea, vómitos recurrentes, incontinencia, irritabilidad,⁹ respuesta motora o verbal anormal al dolor, postura decorticada o descerebrada, parálisis de pares craneales (III, IV y VI) y un patrón respiratorio neurogénico anormal. El tratamiento recomendado incluye manitol 0,5-1 g/kg IV durante 20 minutos y repetir si no hay respuesta inicial en 30 minutos o solución salina hipertónica al 3%, 5 a 10 ml/kg durante 30 minutos.^{9, 11, 18}

Conclusión

Las CH deben identificarse tempranamente y ser manejadas de forma adecuada para evitar complicaciones graves, fluidoterapia, insulina, vigilancia de trastornos hidroelectrolíticos y el tratamiento del factor desencadenante constituyen los pilares del manejo.

Afilicaciones

- 1 Hospital General San Juan del Rio, Querétaro, México. Unidad de Cuidados Intensivos
- 2 Hospital General de Zona del Instituto Mexicano del Seguro Social Número. 3, Salamanca, Guanajuato, México. Departamento de Medicina Familiar.
- 3 Hospital General Xoco, Ciudad de México. Departamento de Medicina Interna.
- 4 Departamento de Atención Institucional Continua y Urgencias. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- 5 Hospital CEMAIN Tampico, Tamaulipas, México. Unidad de Cuidados Intensivos.
- 6 Hospital de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social "Adolfo Ruíz Cortínes" Veracruz, Veracruz, México. Unidad de Cuidados Intensivos.
- 7 Hospital del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado de Puebla, Puebla, México. Departamento de Medicina Interna.
- 8 Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México. Unidad de Cuidados Intensivos.
- 9 Hospital General "Doctor. Enrique Cabrera", Ciudad de México, México. Departamento de Emergencias.
- 10 Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia. Unidad de Cuidados Intensivos.
- 11 Hospital San Ángel Inn Sur, Ciudad de México, México. Departamento de Emergencias.
- 12 Hospital General de Zona Número 1 Instituto Mexicano del Seguro Social, Saltillo, Coahuila, México. Departamento de Emergencias.
- 13 Hospital Regional Primero de Octubre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México. Unidad de Cuidados Intensivos.
- 14 Dirección de Investigación. Instituto Nacional de Geriátrica.

Referencias




- Mesa J *et al.* "Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019", Rev Asoc Latin Diab ALAD, 2019; 7-10.
- Echouffo-Tcheugui JB & Rajesh Garg R "Management of Hyperglycemia and Diabetes in the Emergency Department" *Curr Diab Rep* (2017) 17: 56. DOI: 10.1007/s11892-017-0883-2.
- Manrique-Hurtado H *et al.* "Características epidemiológicas de las crisis hiperglicémicas" 2003, 22-25.
- Manrique Hurtado HA, *et al.* "Management of glycemic crises in adult patients with diabetes mellitus: evidence-based clinical practice guideline clinical" *Rev. Fac. Med. Hum.* January 2021;21(1):50-64.
- Fayfman, M., Pasquel, F. J., & Umpierrez, G. E. "Management of Hyperglycemic Crises. *Medical Clinics of North America*" 2017, 101(3), 587-606. *Med Clin N Am* 101 (2017) 587-606. doi:10.1016/j.mcna.2016.12.011.
- Karslioglu French, E., Donihi, A. C., & Korytkowski, M. T. "Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients" *BMJ* 2019;365:l1114 doi: 10.1136/bmj.l1114.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009;151:264-269.1.
- Baethge *et al.* "SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles" *Research Integrity and Peer Review* (2019) 4:5 <https://doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8>.
- Reyna-Medina M, *et al.* "Crisis hiperglicémicas y el suministro de atención mediante telepresencia robótica en el Hospital General de Tejupilco" *Rev Med Invest* 2013;1(2):80-85.
- Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, Santaella-Castell JA, Rivera-Dommarco J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020.
- Dhatariya, K. K., Glaser, N. S., Codner, E., & Umpierrez, G. E. "Diabetic ketoacidosis. *Nature Reviews Disease Primers*", 2020, 6(1). doi:10.1038/s41572-020-0165-1.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM. "Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes". *Diabetes care* 2009; 32:1335-1343.
- Huang CC, Kuo SC, Chien TW, Lin HJ, Guo HR, Chen WL, Chen JH, Chang SH, Su SB. Predicting the hyperglycemic crisis death (PHD) score: a new decision rule for emergency and critical care. *American Journal of Emergency Medicine.* 2013;31(5):830-4. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.02.010.
- "Castro Martínez MG *et al.* Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado" *Med Int Mex* 2012;28(2):124-153.
- Alshammari AA, "First Line Management of Adult Diabetic Ketoacidosis Patients" *Egypt Jour Hosp Med*, 2017, 67 (2): 571- 577. DOI: 10.12816/0037808
- Dhatariya, K. K., & Vellanki, P. "Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK Versus USA)" *Curr Diab Rep* (2017) 17: 33. DOI: 10.1007/s11892-017-0857-4.
- Hernández-Ruiz EA, *et al.* "Diabetes Mellitus en el servicio de urgencias: manejo de las complicaciones agudas en adultos, Diabetes Mellitus in the emergency room: Handling acute complications in adults" *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 2008; 24 (2): 273-293.
- Umpierrez GE, Kitabchi AE. "Diabetic ketoacidosis: Risk factors and management strategies". *Treat Endocrinol* 2003; 2:95-108.
- Eledrisi M AbdelNaser Elzouki "Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults: A Narrative Review, *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences*, 2020, 8,(3): 167-169.
- Ramírez Barrera JD "Cetoacidosis diabética y estado hiperglicémico hiperosmolar" *Medicina & Laboratorio* 2007; 13: 437-450.
- Chiasson JI, Aris Jilwan N, Belanger TR. "Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglucemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003;168(7):859-866.
- Erzos HO, Ukinc K, Kose M. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract* 2006; 60:429-433.
- Umpierrez, G., & Korytkowski, M. "Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia". *Nature Reviews Endocrinology*, 2016, 12(4), 222-232. doi:10.1038/nrendo.2016.15.
- Nasa P *et al.* "Euglycemic diabetic ketoacidosis" *World J Diabetes*, 2021; 12(5): 514-523. DOI: 10.4239/wjd.v12.i5.514
- Gaglia JL, Wyckoff J, Abrahamson MJ. "Acute hyperglycemic crisis in the elderly". *Med Clin North Am* 2004; 88:1063.
- Delaney MF, Zisman A, Kettyle VM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000; 29:683.
- Dhatariya K *et al.* "The management of Diabetic Ketoacidosis in Adults". *Join Brit Diab Soc Pat care* 2021:17-23.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB. "Management of hyperglycemic crises in patients with Diabetes". *Diabetes Care* 2001;24:131-153. Doi: 10.2337/diacare.24.1.131.
- Magge M, Bhatt B. "Management of decompensated diabetes. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome" *Critical care clinic* 2001;17(1):75-106.
- American Diabetes Association, ADA "Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes, 2022 *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S244-S253. <https://doi.org/10.2337/dc22-S016>.
- Dhatariya K "The management of diabetic ketoacidosis in adults—An updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care *Diabetic Medicine.* 2022;00:e14788. | 1 of 20 <https://doi.org/10.1111/dme.147>.
- Dhatariya, K *et al.* "The Management of Hyperosmolar Hyperglycaemic State (HHS) in Adults" *Joint British Diabetes Societies (JBDS) 2022* (1): 13-26.
- Sociedad Argentina de Terapia Intensiva Capítulo de Enfermería Crítica Protocolos y Guías de Práctica Clínica de la SATI. <https://www.sati.org.ar/index.php/capitulo-enfermeria-guias>.
- Palenzuela-Ramos Y. *et al.* "Comportamiento de la cetoacidosis diabética en una Unidad de Cuidados Intensivos" *Univ*

- Méd Pinareña. Enero-abril 2020; 16(1): e378. <http://www.rev-galeno.sld.cu/index.php/ump/article/view/378>.
35. Méndez YR, et al. "Complicaciones agudas de la diabetes mellitus, visión práctica para el médico en urgencias: Revisión de tema". *Rev Cuar* 2018; 24 (2) 27- 43.
 36. Self W et al "Clinical Effects of Balanced Crystalloids vs Saline in Adults With Diabetic Ketoacidosis. A Subgroup Analysis of Cluster Randomized Clinical Trials". *JAMA Network Open*. 2020;3(11):e2024596. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.24596.
 37. Nyenwe, E. A., & Kitabchi, A. E. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism*, 2016, 65(4), 507–521. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.007.
 38. Van Zyl DG, Rheeder P, Delpont E. "Fluid management in diabetic acidosis Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial." *QJM* 2012;105(4):337-343.
 39. Chua HR *et al.* "Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis" *Jour Crit Care* (2012) 27:138–145.
 40. Alghamdi NA, Major P, Chaudhuri D, et al. Saline Compared to Balanced Crystalloid in Patients With Diabetic Ketoacidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials" *Crit Care Explor*. 2022;4(1):e0613. Published 2022 Jan 6. doi:10.1097/CCE.0000000000000613
 41. Dhataria, K. *et al.* "Diabetic ketoacidosis" *BMJ*, 2007; 334(7607), 1284-1285. doi:10.1136/bmj.39237.661 111.80.
 42. Ebenzer, Abbas E. "The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism clinical and experimental*" 2016; 65:507-521.
 43. Chua HR, Schneider A, Bellomo R. "Bicarbonate in diabetic ketoacidosis a systematic review". *Ann Intensive care* 2011;6(1).
 44. Lipatov, K. *et al.* Early vs late oral nutrition in patients with diabetic ketoacidosis admitted to a medical intensive care unit. Retrospective Cohort Study *World J Diabetes* 2019 January 15; 10(1): 57-62 DOI: 10.4239/wjd.v10.i1.57.
 45. Burge, M. R., Garcia, N., Qualls, C. R., & Schade, D. S. (2001). *Differential effects of fasting and dehydration in the pathogenesis of diabetic ketoacidosis*. *Metabolism*, 50(2), 171-177. doi:10.1053/meta.2001.20194.
 46. López trigo J.A. *et al.* "Envejecimiento y Nutrición Intervención nutricional en pacientes diabéticos sociedad española de geriatría y gerontología, 2015, 49-51.
 47. López Martínez J., Mesejo Arizmendi A., Montejo González J.C. "Nutrición artificial en la hiperglucemia y Diabetes mellitus en pacientes críticos, *Nutr. Hosp.* 2005, 20 (2): 3-7.
 48. Guía de Práctica clínica GPC SSA227-09 "Diagnóstico y tratamiento de cetoacidosis diabética en niños y adultos", actualización 2016:8-18.
 49. Guía de Práctica clínica GPC SS160-09 "Diagnóstico y tratamiento del estado hiperglucémico hiperosmolar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 actualización" 2018:12-15.
 50. Alsifri S. *et al.* "Saudi Diabetes Clinical Practice, Guidelines (SDCPG) Saudi National Diabetes Center (SNDC)" (First Edition 2021).
 51. Cordeiro Pedrosa H. *et al.* "DIRETRIZES Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020", 453-459.
 52. Goguen, J. Gilbert "2018 Clinical Practice Guidelines Hyperglycemic Emergencies in Adults Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee" *Can J Diabetes*, 2018, 42:S109 - S114.
 53. Haneda M. *et al.* "Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016" *J Diabetes Investig* 2018, 26-30, doi: 10.1111/jdi.12810.
 54. Salinas M. Sobre las revisiones sistemáticas y narrativas de la literatura en Medicina, *Rev Chil Enferm Respir* 2020; 36: 26-32.

Revisión Narrativa

10 Errores en el Manejo del Paciente Intoxicado

10 Mistakes in the Management of the Intoxicated Patient

Ramsés Dorado-García MD ⁽¹⁾, Anabell Juárez-Martínez ⁽¹⁾, Daphne Marisol Montes-Ventura ⁽¹⁾, Maximiliano Soto-Estrada ⁽²⁾ y Alejandro Ontiveros-Holguín ⁽³⁾.

RESUMEN

Introducción: La presentación de un paciente con intoxicación en estado grave representa un reto para cualquier médico debido a las múltiples barreras para su adecuado manejo, como descubrir el xenobiótico a tratar y manifestaciones clínicas cambiantes, a veces en condiciones donde la anamnesis no se puede llevar a cabo de una manera óptima. **Objetivos:** Identificar errores frecuentes que se interponen con una buena práctica clínica y establecer recomendaciones sustentadas por la evidencia respecto a cómo evitar estos errores. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda estructurada en la base de datos PUBMED/MEDLINE de trabajos relacionados con errores en el manejo del paciente intoxicado entre los años 2001 y 2021 utilizando los siguientes términos y palabras clave en idioma inglés que se encontraran en el título o resumen: “(errors) and (diagnosis) and (management) and (poisoning) and (patient)”. A su vez, se incluyeron artículos de la base de datos personal del autor, seleccionándose deliberadamente. **Resultados:** Se eligieron 17 que cumplieron con los criterios de selección y se incluyeron 25 artículos adicionales después de la revisión de la base de datos de los autores. **Conclusiones:** Se identificaron las características más importantes en los errores concernientes al tratamiento de pacientes intoxicados en estados graves y se emitieron recomendaciones de buena práctica en torno a estos.

Palabras clave: *Paciente crítico, toxíndromes, antídoto, envenenamiento.*

ABSTRACT

Introduction: The patient with severe intoxication is a challenge for any physician due to the inherent acuity of the situation and the pitfalls encountered in terms of proper management, such as the identification of the toxic agent to neutralize, sometimes in circumstances where the history and physical examination will be incomplete. **Objective:** Identify common pitfalls interfering with key aspects of management of severely intoxicated patients and establish evidence-based recommendations on how to avoid these common issues. **Method:** The PUBMED/MEDLINE database was searched for papers related to pitfalls in the management of poisoned patients between 2001 and 2021, with the following keywords in title or abstract: “errors” and “diagnosis” and “management” and “poisoning” and “patient”. At the same time, articles from the author’s personal database were deliberately selected. **Results:** Seventeen papers from PUBMED/MEDLINE that met the selection criteria were selected and an additional 20 articles were included from the authors’ database. **Conclusion:** The most important characteristics of pitfalls concerning the treatment of severely intoxicated patients were identified and recommendations for key aspects of management and pitfall avoidance were formulated.

Keywords: *Critical ill patient, toxynndromes, antidote, poisoning.*

Autor de correspondencia:

Ramsés Dorado-García MD, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México. Departamento de Toxicología. E-mail: ramses.dorado@gmail.com

Conflictos de interés:

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento:

El presente artículo no tiene financiamiento de ningún tipo.

Agradecimientos:

Dr. Jesús del Carmen Madrigal Anaya y M. en C. Patricia Escalante Galindo.

Introducción

El abordaje del paciente intoxicado grave constituye un desafío para cualquier clínico debido a múltiples obstáculos frecuentes: reconocimiento del xenobiótico, determinación del abordaje inicial, aplicación de estrategias adicionales para la disminución de la absorción gastrointestinal o incremento en la depuración del agente, o en su caso, uso de antidotos específicos. Esta revisión narrativa combina la opinión de expertos sustentada con la descripción referenciada de la literatura disponible, y propone las mejores prácticas basadas en los datos disponibles o experiencias descritas en artículos publicados.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda estructurada en la base de datos PUBMED/MEDLINE de trabajos relacionados con errores en el manejo del paciente intoxicado entre los años 2001 y 2021 utilizando los siguientes términos y palabras clave en idioma inglés que se encontraran en el título o resumen: “(errors) and (diagnosis) and (management) and (poisoning) and (patient)”. La estrategia de búsqueda se limitó a humanos y artículos en idioma inglés. Se complementó la información mediante la búsqueda manual de las referencias de los estudios incluidos o cuando se requirieron aclaraciones conceptuales adicionales después de la revisión de la literatura anterior, y de la base de artículos personal del autor. Se incluyeron artículos que aportaron información relevante sobre el abordaje y errores de pacientes intoxicados en estado grave a criterio de los autores, independientemente de su tipo. Se omitieron artículos no relacionados en humanos,

literatura anterior al 2001 y cuya información no fuera relevante al tema.

PUBMED arrojó 88 resultados que cumplieron con los criterios de búsqueda. Se excluyeron 61 manuscritos por no relacionarse con el propósito de este artículo y se eligieron 17 que cumplieron con los criterios de selección. Se incluyeron 25 artículos adicionales después de la revisión de la base de datos de los autores. Se encontró escasez de información específica sobre el manejo adecuado de pacientes intoxicados y la mayoría de los artículos mencionaron el manejo en contexto de una intoxicación por un xenobiótico en particular, pero no se encontró literatura con el método de búsqueda descrito sobre los principales errores encontrados en la práctica clínica cotidiana.

Epidemiología

En México, se tiene registro que ingresan aproximadamente 13 600 pacientes anualmente por intoxicaciones o envenenamientos con una mortalidad de 1 400 personas al año, de los cuales el 87% son adultos y 13% niños [6]. Es importante reconocer la intencionalidad de la intoxicación, ya que esta es directamente proporcional con el pronóstico de los pacientes. De lo reportado en la literatura mexicana el 72% de los casos son accidentales y 28% intencionales. En adultos, la mortalidad fue principalmente por ingesta de medicamentos (21,6%), seguido por inhalación de gases tóxicos (20,4%) y plaguicidas (13,9%). En la población pediátrica, la mortalidad fue secundaria a inhalación de gases tóxicos (41,8%) seguido por fármacos (18,3%) y plaguicidas (13,1%). El género masculino en edad productiva (entre 21 y 30 años de edad) predominó en la población de pacientes intoxicados^{6,7}.

1. Olvidar el ABC

La omisión del **soporte vital básico** es la causa principal de mal pronóstico en el paciente intoxicado. Siempre será fundamental el manejo inicial, ya que la máxima en el abordaje es preservar la vida. Es bueno comenzar por el principio, y en toxicología no es la excepción, el orden debe predominar al abordar un paciente críticamente enfermo; HazMat propone etapas para un correcto abordaje diagnóstico terapéutico y evitar errores:

- 1. Fase de emergencia o de soporte vital básico:** Consiste en retirar al paciente de la fuente de exposición, se inicia la descontaminación y maniobras de reanimación básica si así lo amerita. Esta fase se lleva a cabo en el sitio donde ocurrió la intoxicación.
- 2. Fase de soporte vital avanzado:** Esta etapa se realiza en los servicios de urgencias, y su finalidad es preservar la vida mediante técnicas de reanimación avanzadas estandarizadas.

3. Fase de descontaminación y desintoxicación: Una vez estable el paciente, se debe realizar descontaminación efectiva, medidas para disminuir la absorción, aplicación de terapia antidotal específica o antagonistas, y por último medidas para aumentar la eliminación del agente causal.

El ABC en toxicología tiene cambios, aunque sutiles, son muy importantes en estos pacientes, lo cual se denomina como cadena de supervivencia toxicológica:

A	Vía aérea
B	Ventilación
C	Circulación / Cardiotoxicidad
D	Déficit Neurológico / Descontaminación / Disminuir la absorción gastrointestinal
E	Eliminación Facilitada
F	Terapia antidotal Específica
G	Garantizar valoración por Toxicología.

Si bien no todos los pacientes cuentan con criterios para emplear medidas de descontaminación o para disminuir la absorción, siempre se deben tener en cuenta. La secuencia correcta para abordar al paciente intoxicado críticamente enfermo es:

- Cadena de supervivencia Toxicológica
- Exploración física / Ultrasonido en el Punto de Atención
- Medidas para disminuir la absorción
- Terapia antidotal específica / Medidas de soporte
- Medidas para aumentar la eliminación
- Pruebas toxicológicas cualitativas

La protección de la vía aérea en circunstancias justificadas es una de las principales indicaciones para la intubación orotraqueal en pacientes menores de 35 años: alteraciones en el reflejo nauseoso, reflejo tusígeno y estado mental pueden condicionar emesis y broncoaspiración, sin embargo de manera rutinaria no se debe buscar el reflejo nauseoso en el paciente intoxicado^{1, 2}. La búsqueda de apneas, falla en los mecanismos fisiológicos para proteger la vía aérea o inminencia de broncoaspiración auxilian en la justificación de la intubación orotraqueal. La posición de seguridad es muy importante: se coloca al paciente en decubito lateral izquierdo, elevación de cabecera y barandales, para disminuir riesgo de caídas y de broncoaspiración⁸. Habitualmente el estado mental se evalúa con la Escala de Coma de Glasgow, un puntaje menor o igual a 8, o disminución de 2 puntos en 1 hora, indican, en la mayoría de las veces, un manejo avanzado de la vía aérea. Pese a lo anterior, diversos estudios

han demostrado que en el contexto del paciente intoxicado esta regla no es aplicable, ya que existen diversos xenobioticos depresores, como benzodicepinas, que pueden cursar con puntaje en la escala de coma de Glasgow menor a 8 sin repercusión en la mortalidad, simplemente verificar que exista protección de la vía aérea y reforzarla con la posición de seguridad³.

El “coma cocktail” (combinación de dextrosa, oxígeno, naloxona, tiamina, flumazenil) históricamente se ha utilizado de manera empírica para revertir el estado comatoso súbito de un individuo y no se tiene una etiología definida. Actualmente no existe evidencia científica que haya demostrado efectividad, disminución en mortalidad, y puede retrasar el manejo específico⁴.

La gran mayoría de los xenobioticos produce cardiotoxicidad, cuya expresión máxima es el choque cardiotóxico, que a pesar de ser un choque distributivo/cardiogénico tiene ciertas características específicas, una de ellas es que los mecanismos primarios mediante el cual ejercen su función las aminas vasoactivas se encuentran alterados, y los vasopresores son insuficientes en este caso⁵. Dentro de los hallazgos iniciales más frecuentes en el electrocardiograma son: taquicardia o bradicardia, prolongación del segmento QRS, prolongación del segmento QT. Todo esto debido al bloqueo de canales de sodio y bombas Na/K/ATPasa dependientes de magnesio. Olvidar la cardiotoxicidad es un error muy común, omitiendo así la terapéutica específica lo cual aumenta la mortalidad en los pacientes: “trata lo que te mata”. Antes de iniciar terapéutica con vasoactivos, se debe incidir en el mecanismo por el cual el xenobiótico causa cardiotoxicidad, ya sea uso de bicarbonato sódico o solución salina hipertónica en aquellos que bloquean canales de sodio (p. ej. lidocaína), magnesio si la causa es bloqueo de bomba Na/K/ATPasa dependiente de magnesio (p. ej. *Thevetia peruviana*, *digoxina*), gluconato de calcio en betabloqueadores o calcioantagonistas, o uso de terapia hiperinsulinemia euglucémica o emulsión lipídica en choque cardiotóxico⁵.

2. Historia Clínica Incompleta

La anamnesis es esencial. Se debe entender por completo el entorno del paciente para saber a que xenobióticos pudo haber estado expuesto; el médico debe ser un detective, preguntar cosas que nadie pregunta, omitir detalles lo menor posible: la intoxicación, ¿fue intencional o accidental?, ¿dónde ocurrió?, ¿qué xenobióticos tiene disponibles?, ¿qué xenobióticos se encuentran en el ambiente?, ¿hace cuanto tiempo pasó?, ¿cuándo fue la ultima vez que lo vieron “bien”? ¿qué cantidad aproximada se ingirió³⁸?

Toda información es valiosa, como la presentación de los xenobióticos en caso de ingesta de medicamentos, tener un alto índice de sospecha y no dar información por entendida para lograr integrar el escenario completo, fotos del

sitio de la intoxicación, solicitar *blisters* vacíos de medicamentos, saber si existió manejo prehospitario, manipulación de herida en caso de animales venenosos, tratamiento previo si es que lo hubo³⁸.

3. No monitorear frecuentemente

La vigilancia estrecha es fundamental, ya que son pacientes dinámicos con características únicas, tanto en signos, síntomas como hemodinamia, esto relacionado a la etapa toxicodinámica que se encuentre el organismo ante el agente tóxico. Un ejemplo claro es el paciente intoxicado por carbamazepina, cuyo estado neurológico es fluctuante, oscilando entre despierto, agitado, estuporoso o comatoso³⁸. La evolución clínica del paciente intoxicado críticamente enfermo se debe vigilar para ajustar o cambiar la terapéutica de manera eficaz.

4. No sospechar lo peor

Al inicio, un paciente puede no mostrar signos claros o manifestaciones bioquímicas típicas de intoxicación o envenenamiento. Tal es el caso de la intoxicación por salicilatos, una entidad clínica desafiante asociada con una mortalidad importante, que cursa con cambios en el estado ácido base iniciando con alcalosis respiratoria, que el clínico erróneamente puede asociar a taquipnea secundaria al proceso psicológico desencadenante que motivo al paciente a tomar dicho xenobiótico, obviando así la terapéutica inicial y pudiendo llegar a egresar del servicio a un paciente potencialmente complicable^{9, 10, 11}. Otro ejemplo es la intoxicación por acetaminofen: en la primera etapa puede manifestarse con síntomas gastrointestinales inespecíficos y sin alteraciones bioquímicas, lo que puede llevar a pensar que el paciente simula o miente en el padecimiento actual, y conducir a toma de decisiones erróneas por parte del médico tratante como lo es retrasar la terapia antidotal específica, N-acetilcisteína^{12, 13, 14}.

5. No clasificar

Específicamente en contexto de animales venenosos, es muy importante la clasificación del grado de envenenamiento provocado por mordeduras o picaduras, ya que de ello depende la terapéutica antidotal específica a implementar. La cantidad de fáboterapicos a administrar se correlacionan con la curva de venenonemia evidenciada en las manifestaciones clínicas del paciente, cuanto mayor sea el grado de envenenamiento, mayor será la cantidad de agente a neutralizar, y si se clasificará en un grado menor al real, no se aplicaría el número necesario de fáboterapicos para tratar adecuadamente al paciente³⁹.

6. No pensar en presentaciones no habituales de los toxíndromes

Aproximadamente menos del 40% de los pacientes intoxicados presentan un toxíndrome puro, esto es debido a múltiples causas, entre las que destacan la respuesta idiosincrática de cada individuo, así mismo, en contexto de ingesta de múltiples xenobióticos con diversas interacciones medicamentosas puede que uno predomine o presentar manifestaciones clínicas de varios^{15, 18}. Un error muy frecuente es pensar que debido a que no se presenta el toxíndrome en forma clásica, el paciente no se encuentra intoxicado, y esto no es así. La identificación adecuada del toxíndrome ayuda al clínico a orientar la sospecha para determinar el agente causal de la intoxicación¹⁶. Confundir toxíndromes es otro error muy común ya que pueden existir ciertas similitudes entre si, como es el anticolinérgico, simpaticomimético, serotoninérgico o neuroléptico maligno, sin embargo no son iguales y se debe de discernir entre ellos de manera oportuna¹⁷. Así como no olvidar apoyarse en los criterios de Levenson para toxíndrome neuroléptico maligno y criterios de Hunter para el serotoninérgico.

7. Omitir herramientas diagnósticas

Aunque la mayoría de las veces el diagnóstico es clínico, no hay que prescindir del uso de auxiliares bioquímicos y estudios de gabinete.

El ultrasonido en el punto de atención es de suma importancia, ya que la implementación de diversos protocolos (TUSH, BLUE, RUSH, FoCUS) así como insonar zonas en específico ha demostrado una gran utilidad para diagnóstico, monitoreo, diagnóstico diferencial, toma de decisiones, evaluar resolución, detectar complicaciones oportunamente, y en algunos casos proceder a intervencionismo como en el caso de accidente ófidico, xenobióticos que causen distrés respiratorio agudo, plaguicidas, cardiotoxicos, intoxicación por picadura de alacrán, intoxicación por peróxido de hidrógeno, entre otros más^{19, 20, 21, 22}.

Existen diversos xenobióticos radiopacos los cuales se pueden recordar fácilmente por la mnemotecnica *COINS* (**C**: hidrato de Cloral / paquetes de Cocaína, **O**: paquetes de Opio, **I**: Iron y metales pesados, **N**: agentes Neurolépticos, **S**: productos de liberación Sostenida / capa entérica). Estos se pueden identificar con una radiografía, la cual puede ser de gran ayuda en el caso de *body packers*^{23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31}.

Las pruebas cuantitativas y cualitativas son fundamentales para orientar al clínico en el diagnóstico o para estadificar algún grado de intoxicación. Si se tienen disponibles se deben de usar. Un error común es la toma inadecuada o confusión al momento de la interpretación de resultados por falsos positivos como es el caso de anfetaminas en prue-

bas cualitativas en orina si el paciente se encuentra tomando amantadina de manera simultánea³².

La gasometría es uno de los mejores aliados a la hora de evaluar al paciente intoxicado, que por distintos mecanismos la mayoría cursan con alteraciones ácido base. Igualmente es de gran ayuda en intervenciones terapéuticas como la alcalinización urinaria³³.

8. No realizar diagnósticos diferenciales

Tener en mente diagnósticos diferenciales es una de las piedras angulares para el médico, ya que si un plan no funciona, se tiene uno de respaldo. El caso clínico por excelencia en toxicología de diagnóstico diferencial es el loxoscelismo cutáneo: actualmente el diagnóstico es clínico por la dificultad para realizar pruebas específicas. La mayoría de las ocasiones es por descarte, utilizando la mnemotencia *NOT RECLUSE* que confiere un valor predictivo negativo importante, y no olvidando diferenciales como infección de tejidos blandos⁴⁰.

9. Otorgar tratamientos erróneos o lesivos

Como ya se aludió previamente, omitir la cadena de supervivencia toxicológica³⁴, toma incorrecta de signos vitales, no tomar glucometría capilar, evaluación incorrecta del nivel de consciencia, realizar medidas de descontaminación inadecuadas, como inducir emesis, priorizar la neutralización un xenobiótico cuando el paciente se encuentre inestable, uso de remedios caseros en escenario prehospitalario, manipulación de heridas, succión de veneno, hiperhidratar al paciente, forzar diuresis, o no usar equipo de protección personal en casos especiales son errores frecuentes respecto al tratamiento de una intoxicación aguda que se deben evitar³⁷.

10. Descontaminación gastrointestinal para todos

Las medidas para disminuir la absorción gastrointestinal tienen como finalidad evitar el paso del xenobiótico a la circulación sistémica del organismo. Entre las más utilizadas en el servicio de urgencias existe el lavado gástrico y

10 errores en el manejo del paciente intoxicado



 <p>Olvidar la cadena de supervivencia toxicológica</p>	 <p>Historia clínica incompleta</p>	 <p>Monitoreo inadecuado</p>	 <p>No sospechar lo que no es evidente</p>
 <p>Otorgar tratamientos erróneos o lesivos</p>			 <p>Descontaminación gastrointestinal para todos.</p>
 <p>No clasificar</p>	 <p>Omitir herramientas diagnósticas</p>	 <p>Omitir diagnósticos diferenciales</p>	 <p>No pensar en las distintas presentaciones clínicas</p>

aplicación de carbón activado en unidosis, ambas excelentes si el paciente cumple con criterios para realizarlas⁴¹. El lavado gástrico se recomienda si el paciente presenta menos de 1 hora post-ingesta del xenobiótico (el tiempo se puede extender en xenobióticos con capa entérica, liberación prolongada o que causen espasmo pilórico), este método extrae el xenobiótico de manera mecánica a través de la colocación de una sonda Faucher desde la cámara gástrica, verificando vía aérea protegida o en su defecto realizando intubación orotraqueal³⁵. El carbón activado se debe dosificar de manera correcta 0,5 g a 1 g por kg de peso corporal, con un máximo de 50 g en población pediátrica y 100 g en adultos. Si el paciente se encuentra despierto y con vía aérea permeable, no es necesario administrar por sonda nasogástrica, se puede disolver en cualquier tipo de líquido y ofrecer a sorbos. En el paciente intubado su aplicación en unidosis es mediante sonda y no es necesario administrar catártico en dosis única, vigilando a su vez peristalsis, perímetro abdominal y eliminación del carbón en las evacuaciones. Esta contraindicado su uso en abdomen agudo^{36, 41, 42}.

Conclusiones

El paciente intoxicado críticamente enfermo que cursa con una intoxicación aguda presenta un desafío en cualquier escenario por la emergencia que representa y la incertidumbre de la etiología en cuestión. Un abordaje multidisciplinario siempre es preferido, especialmente en casos complejos y graves. En caso necesario, solicitar valoración por toxicología se considera una buena práctica cuando el clínico considera que pueda aportar un punto de vista distinto que beneficie al paciente. El pronóstico del paciente dependerá en gran parte en la acertividad y prudencia de los pasos iniciales que el clínico emplee, y desde luego, de la capacidad que el médico tenga para evitar errores comunes en su reconocimiento y tratamiento.

Afiliaciones

1. Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México. Departamento de Toxicología.
2. Hospital General de Zona IMSS No. 11, Delicias, Chihuahua, México. Departamento de Urgencias.
3. Universidad Autónoma de Durango Campus Chihuahua, Chihuahua, Chihuahua, México. Escuela de Medicina.

Referencias











1. Cosgrove JF, Gascoigne AD. Inadequate assessment of the airway and ventilation in acute poisoning. A need for improved education? *Resuscitation*. 1999;40(3):161-4.
2. Kolb JC, Galli RL. No gag rule for intubation. *Ann Emerg Med*. 1995;26(4):529-30.
3. Duncan R, Thakore S. Decreased Glasgow Coma Scale score does not mandate endotracheal intubation in the emergency department. *J Emerg Med*. 2009;37(4):451-5.
4. Marco L.A. Sivilotti, Flumazenil, Naloxone and "Coma Cocktail", *Br J Clin Pharmacol* 2015, 428-436 / 81:3.
5. Are vasopressors useful in toxin-induced cardiogenic shock?, Cassandra A. Skooga and Kristin M. Engebretsenb, *clinical toxicology*, 2017, Vol. 55, No. 4, 285-304.
6. Panorama epidemiológico de las intoxicaciones en México, Leticia Rodríguez Pimentel,* Amada Wilkins Gámiz,* Rocío Olvera Santamaría,* Rodolfo Silva Romo* *Med Int Mex* 2005; 21:123-32.
7. QuickStats: Average Annual Number of Deaths and Death Rates from Unintentional, Non-Fire-Related Carbon Monoxide Poisoning, At by Sex and Age Group-United States, 1999-2010. January 24, 2014 / 63(03):65. [cited 2014 Jun 5].
8. Vere Borra, Bert Avau, Peter De Paepe, Philippe Vandekerckhove & Emmy De Buck (2019): Is placing a victim in the left lateral decubitus position an effective first aid intervention for acute oral poisoning? A systematic review, *Clinical Toxicology*.
9. Emergency Department Management of the Salicylate-Poisoned Patient Gerald F. O'Malley, *DO Emerg Med Clin N Am* 25 (2007) 333-346.
10. An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (aspirin) overdose P I Dargan, C I Wallace, A L Jones *Emerg Med J* 2002;19:206-209.
11. Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup, David N. Juurlink, *Annals of Emergency Medicine*, Volume 66, no. 2 : August 2015.
12. A Review of Acetaminophen Poisoning, Michael J. Hodgman, *Crit Care Clin* 28 (2012) 499-516
13. Adult Toxicology in Critical Care, Part II: Specific Poisonings, *Babak Mokhlesi, MD; Jerrold B. Leikin, MD; Patrick Murray, MD; and Thomas C. Corbridge, MD, FCCP (CHEST 2003; 123:897-922)*.
14. An Evidence-Based Approach To Acetaminophen (Paracetamol, APAP) Overdose September 2010 Vol. 12, No. 9, *Emergency Medicine Practice*.
15. Mofenson HC, Greensher J. The unknown poison. *Pediatrics*. 1974;54(3):336-42.
16. Pediatric Toxicology Specialized Approach to the Poisoned Child Diane P. Calello, MDa,b,c,* , Fred M. Henretig, MD, *Emerg Med Clin N Am* 32 (2014) 29-52.
17. Common Toxidromes and the Role of Extracorporeal Detoxification, Nikolas Harbord, *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020; 27(1):11-17.
18. Montoya CMA. Introducción en Intoxicaciones y Envenenamientos. México, Intersistemas, 2002.
19. Point-of-Care Ultrasonography, Christopher L. Moore, M.D., and Joshua A. Copel, M.D. *N Engl J Med* 2011;364:749-57.
20. *Emergency Medicine News* August 2016, Vol. 38, No. 8, LIPPINCOTT, WILLIAMS & WILKINS.

21. Ultrasound to evaluate effectiveness of hyperbaric oxygen therapy, Meghan B. Spyles¹ • Eleanor Oakley² • Kimberlie A. Graeme² Intern Emerg Med (2017) 12:413-414.
22. Sonographic signs of snakebite, R. VOHRA, 1 C. RANGAN, 2 and R. BENGIAMIN³ Clinical Toxicology (2014), 52, 948-951.
23. Olson KR and Vohra R. Emergency Evaluation and Treatment. In: Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, *et al.* Poisoning and Drug Overdose, 7e. McGraw-Hill, 2012.
24. Schwartz DT. Principles of Diagnostic Imaging. In: Nelson LS, Howland M, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 11e New York, NY: McGraw-Hill; <http://accesspharmacy.mhmedical.com.libproxy.lib.unc.edu/content.aspx?bookid=2569§ionid=210267722>. Accessed March 11, 2020.
25. O'Brien, R. P., McGeehan, P. A., Helmeczi, A. W., & Dula, D. J. (1986). Detectability of drug tablets and capsules by plain radiography. *The American journal of emergency medicine*, 4(4), 302-312.
26. Everson, G. W., Oudjhane, K., Young, L. W., & Krenzelok, E. P. (1989). Effectiveness of abdominal radiographs in visualizing chewable iron supplements following overdose. *The American journal of emergency medicine*, 7(5), 459-463.
27. Tillman, D. J., Ruggles, D. L., & Leikin, J. B. (1994). Radiopacity study of extended-release formulations using digitalized radiography. *The American journal of emergency medicine*, 12(3), 310-314.
28. Rousset, P., Chaillot, P. F., Audureau, E., Rey-Salmon, C., Becour, B., Fitton, I., ... & Revel, M. P. (2013). Detection of residual packets in cocaine body packers: low accuracy of abdominal radiography—a prospective study. *European radiology*, 23(8), 2146-2155.
29. Dally, S., Garnier, R., & Bismuth, C. (1987). Diagnosis of chlorinated hydrocarbon poisoning by x ray examination. *British journal of industrial medicine*, 44(6), 424.
30. Savitt, D. L., Hawkins, H. H., & Roberts, J. R. (1987). The radiopacity of ingested medications. *Annals of emergency medicine*, 16(3), 331-339.
31. Flach, P. M., Ross, S. G., Ampanozi, G., Ebert, L., Germerott, T., Hatch, G. M., ... & Patak, M. A. (2012). "Drug mules" as a radiological challenge: sensitivity and specificity in identifying internal cocaine in body packers, body pushers and body stuffers by computed tomography, plain radiography and Lodox. *European journal of radiology*, 81(10), 2518-2526.
32. *Rev. Colegio de Microb. Quim. Clin. Costa Rica*, Vol. 21, No. 2, Abril-Junio, 2015 • ISSN: 2215-3713.
33. Efficacy of urine alkalization by oral administration of sodium bicarbonate: a prospective open-label trial Barak Cohen, MD a, Ido Laish, MD a, 1, Tal Brosh-Nissimov, MD a, Azik Hoffman, MD a, Lior H. Katz, MD a, Rony Braunstein, MSc, PhD b, Ram Sagi, MD a, Goldman Michael, MD American Journal of Emergency Medicine 31 (2013) 1703-1706.
34. Barfod Ch *et al.* Abnormal vital signs are strong predictors for intensive care unit admission and in-hospital mortality in adults triaged in the emergency department. *Scan Jour of Trauma, res and Emerg Med* 2012 20:28.
35. Benson B *et al.* Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *J Clin Toicol* (2013), 51,140-146.
36. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Santiago Nogué Xarau. Unidad de Toxicología Clínica. Hospital Clínic. Barcelona. 2010.
37. HAZMAT Guide for First Responders, By Michael L. Madigan, Copyright Year 2017.
38. Thompson, T. M., Theobald, J., Lu, J., & Erickson, T. B. (2014). The general approach to the poisoned patient. *Disease-a-Month*, 60(11), 509–524.
39. Mokhlesi, B., Leiken, J. B., Murray, P., & Corbridge, T. C. (2003). Adult Toxicology in Critical Care*. *Chest*, 123(2), 577-592.
40. Stoecker, W. V., Vetter, R. S., & Dyer, J. A. (2017). NOT RECLUSE—A Mnemonic Device to Avoid False Diagnoses of Brown Recluse Spider Bites. *JAMA Dermatology*, 153(5), 377.
41. Corcoran, G., Chan, B., & Chiew, A. (2016). Use and knowledge of single dose activated charcoal: A survey of Australian doctors. *Emergency Medicine Australasia*, 28(5), 578-585.
42. Cooper GM, Le Couteur DG, Richardson D, *et al.* A randomized clinical trial of activated charcoal for the routine management of oral drug overdose. *QJM*. 2005;98:655-660.

Revisión Narrativa

Valoración preanestésica para trasplante hepático ortotópico

Pre-anesthetic assessment for orthotopic liver transplantation

Escarramán Martínez Diego MD, MSc ⁽¹⁾, Jorge Mario, Antolinez-Motta MD ⁽²⁾, Carla Adelina Escorza Molina ⁽³⁾, Manuel Alberto Guerrero Gutiérrez, MD ⁽⁴⁾, Robert Alexander Jones Baro ⁽⁵⁾, Manuel Alfredo Díaz Martínez, MD ⁽⁶⁾, José de Jesús Escobar Ruiz, MD ⁽⁷⁾, Ricardo Candelaria Olguin, MD ⁽⁸⁾, Gerardo Alberto Solis Perez MD, MSc ⁽⁹⁾, Monserrat Fernández Bravo ⁽¹⁰⁾.

RESUMEN

El trasplante hepático ortotópico es uno de los más grandes retos al cual se enfrenta el médico anestesiólogo, por eso, la importancia de una correcta valoración preanestésica, con la finalidad de llevar al paciente al nivel más óptimo posible, con base a las características clínicas que este puede presentar como resultado de los diferentes cambios fisiopatológicos que conlleva la enfermedad hepática en los múltiples sistemas: neurológico, pulmonar, cardíaca, renal, estado de coagulación, fragilidad y el estado nutricional. Además, de que permitirá una correcta estadificación, tanto de la enfermedad como de los riesgos relacionados al acto quirúrgico, para así, poder designar la mejor estrategia adaptada a las necesidades particulares de cada paciente.

ABSTRACT

Orthotopic liver transplantation is one of the greatest challenges faced by the anesthesiologist, therefore, the importance of a correct pre-anesthetic assessment, in order to bring the patient to the most optimal level possible, based on the clinical characteristics that This can present as a result of the different pathophysiological changes that liver disease entails in multiple systems: neurological, pulmonary, cardiac, renal, coagulation status, fragility, and nutritional status. In addition, it will allow a correct staging of both the disease and the risks related to the surgical act, in order to be able to designate the best strategy adapted to the particular needs of each patient.

Correspondencia:

Escarramán Martínez Diego MD, MSc, Departamento de Anestesiología, Centro Medico Nacional Hospital de Especialidades "La Raza", IMSS. Ciudad de México, México.

E-mail: diego-piloto@hotmail.com

Conflicto de interés:

Todos los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Abreviaciones

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases
AST: American Society of Transplantation
AT: rango anaerobio
BT: bilirrubina total
CENATRA: Centro Nacional de Trasplantes
CF: capacidad funcional
CMC: cardiomiopatía del cirrótico
CPET: prueba de respuesta cardiopulmonar al ejercicio
DASI: Duke Activity Status Index
EAC: enfermedad arterial coronaria
ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea
EH: encefalopatía hepática
ERAS: Enhanced Recovery After Surgery
ESA: European Society of Anaesthesiology
ESC: European Society of Cardiology
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FiO₂: fracción inspirada de oxígeno
GA-aO₂: gradiente alveolo arterial de oxígeno
GC: gasto cardiaco
GLS: deformación global del ventrículo
HAP: hipertensión arterial pulmonar
HOP: hiperoxaluria primaria
HP: hipertensión portal
HPP: hipertensión portopulmonar
HVI: hipertrofia ventricular izquierda
INR: índice internacional normalizado del tiempo de protrombina
LFI: Liver Frailty Index
LRA: lesión renal aguda
MAFLD: enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica
MELD: Model of End-stage Liver Disease
MET's: equivalentes metabólicos
PaO₂: presión arterial de oxígeno
PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar
PAF: polineuropatía amiloidótica familiar
PAPm: presión arterial pulmonar media
PAPs: presión arterial pulmonar sistólica
PMAP: patrones moleculares asociados a patógenos
ROTEM: tromboelastometría rotacional
RVP: resistencias vasculares pulmonares
SHP: síndrome hepatopulmonar
SHR: síndrome hepato-renal
SpO₂: pulsioximetría
TFG: tasa de filtración glomerular
THR: trasplante simultáneo de hígado y riñón
TP: tiempo de protrombina
TEG: tromboelastograma

TVP: trombosis de la vena porta

THO: trasplante hepático ortotópico

TIPS: derivación portosistémica transyugular

TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo

UW: unidades Wood

VHC: virus de la hepatitis C

VO₂: consumo de oxígeno

Introducción

El trasplante hepático ortotópico (THO) es una actividad multidisciplinaria cuyo objetivo es preservar la vida de los pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica. En México se han realizado 2,585, de los cuales, 2,384 han sido de donadores cadavéricos y 201 de donadores vivos (todos en pacientes pediátricos) desde 1999 tras la creación del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA)¹. En la actualidad, la enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) es la etiología más común seguida del etilismo y la infección por virus de la hepatitis C (VHC) según datos reportados en el 2021². El THO representa uno de los mayores retos perioperatorios para el anestesiólogo, ya que, el éxito del mismo se reduce al buen manejo de la coagulación y hemodinamia transoperatoria, siendo esto, solo posible con el seguimiento juicioso de rutas críticas preoperatorias diseñadas para cada paciente, el objetivo del presente trabajo es conocer las principales comorbilidades erogadas de la enfermedad hepática en el paciente que pueden impactar el desenlace durante el periodo transanestésico.

Valoración preanestésica

El proceso de evaluación del paciente candidato a THO implica la confirmación del diagnóstico e irreversibilidad de la patología, evaluación de las comorbilidades y la exclusión de contraindicaciones. Se lleva a cabo en cuanto el paciente sea candidato a trasplante y se hayan realizado las evaluaciones interdisciplinarias necesarias de acuerdo a los protocolos internos de cada institución. El anestesiólogo recabará e integrará la información necesaria para estratificar riesgos perioperatorios, establecer pronósticos, estructurar las intervenciones más adecuadas para el soporte hemostático, hemodinámico, y protección órgano-específica, también, realizará una valoración integral de la vía aérea, ya que la necesidad de utilizar una secuencia de intubación rápida está latente; de igual forma, deberá realizar un examen físico junto a la capacidad funcional (CF) basal del paciente, para establecer su tolerancia al estrés perioperatorio, debido a las implicaciones del estrés quirúrgico, síndrome de

isquemia-reperusión, interacción cardiopulmonar durante la fase anhepática y reperusión del injerto, así como las adaptaciones sistémicas en la fase neohepática y la inmunosupresión³. Finalmente, aquellos que se encuentran en la lista de espera deben ser monitoreados y optimizados. La relación medico-paciente, así como, la relación interdisciplinaria es fundamental, en aras de conseguir los mejores resultados. Manejar las expectativas y equilibrar la incertidumbre de la disponibilidad de órganos con la progresión inevitable de la enfermedad hepática subyacente requiere sensibilidad y honestidad por parte de todos los proveedores de atención médica⁴.

Uso de escalas pronósticas para la evaluación de los pacientes candidatos a trasplante

En la actualidad, el THO es la terapia de elección en pacientes con hepatopatías crónicas terminales o falla hepática aguda gracias a que la supervivencia a un año postrasplante ronda alrededor del 90%. Esto pone en una encrucijada a los centros, ya que, la escasez de órganos y la cada vez mayor demanda de esta terapéutica obligan a los mismos a optimizar sus procesos de evaluación, lista de espera y distribución de los injertos al candidato con mayor mortalidad estimada⁵. El tiempo para realizar el THO es de vital importancia, buscando evitar la aparición de complicaciones potencialmente mortales o aquellas que excluyan al paciente de la lista de espera. Actualmente existen dos sistemas de escalas enfocadas a predecir el pronóstico en la enfermedad hepática terminal; Child-Pugh-Turcotte⁶ y Model of End-stage Liver Disease (MELD)⁷.

- Child-Pugh-Turcotte: diseñada en 1964 y modificada en 1972 para predecir mortalidad de los shunts portocava urgentes. Se utiliza únicamente como herramienta pronóstica a corto plazo en pacientes en lista de espera, pero, no es tomada en cuenta para el THO⁸. Ventajas: fácil de determinar, puede calcularse a la cabecera del paciente con buena predicción de mortalidad a corto y mediano plazo. Limitaciones: el grado de encefalopatía y ascitis son subjetivas, no toma en cuenta la función renal, lo que disminuye su rendimiento y limitan su confiabilidad.
- MELD: es la escala pronóstica mayormente utilizada para predecir mortalidad libre de trasplante hepático y consecuentemente como una herramienta objetiva para la distribución de los injertos de origen cadavérico; es un modelo matemático que incorpora bilirrubina sérica total (BT), índice internacional normalizado del tiempo de protrombina (INR) y creatinina sérica⁵. En la gran mayoría de centros de trasplante un MELD ≥ 15 es aceptado para ingreso del paciente a evalua-

ción y posible ingreso a lista de espera, por otro lado, el THO no es una intervención inocua, pacientes con MELD <15 que son llevados a THO han mostrado una mortalidad a un año superior en comparación con aquellos no trasplantados⁹. En 2016, la United Network of Organ Sharing (UNOS) agregó el (Na+) a la escala MELD con el afán de mejorar la supervivencia postrasplante (hiponatremia factor independiente de mortalidad y complicaciones neurológicas en cirrosis)^{4, 10, 11}. Ventajas: modelo basado en variables objetivas y algoritmo matemático, la adición del Na+ mejora los resultados postrasplante. Limitaciones: no se toma en cuenta el estado funcional del paciente, la disminución de la expresión sérica de creatinina producto de la hipoproteinemia y sarcopenia sobrestima la función renal^{12, 13}, por otra parte, no toma en cuenta las complicaciones erogadas de la cirrosis.

Se ha intentado mejorar el rendimiento de la escala MELD; MELD lactato; predictor temprano y objetivo de la mortalidad en pacientes hospitalizados y puede servir como modelo para la evaluación de riesgos y orientar las opciones terapéuticas¹⁴. MELD sarcopenia; sarcopenia se asocia con mortalidad en la cirrosis compensada o descompensada temprana¹⁵, MELD 3.0; ofrece una predicción de mortalidad más precisa en general que MELD Na+ y aborda los determinantes de los resultados de la lista de espera, incluida la disparidad de sexo¹⁶.

Importante mencionar la existencia de ciertas circunstancias clínicas que no se encuentran categorizadas en el modelo, cuyo impacto sistémico puede contribuir en la decisión de asignar un injerto hepático como mejor alternativa terapéutica. Estas entidades, también llamadas “excepciones al MELD”, pueden corresponder a patologías tumorales hepáticas, metabólicas o infecciosas; colangiocarcinoma, poliquistosis hepática, hepatocarcinoma en pacientes no cirróticos, hiperoxaluria primaria (HOP), polineuropatía amiloidótica familiar (PAF), colangitis bacteriana recurrente por alteración estructural de la vía biliar, entre otros⁵ (**Tabla 1**). Por otra parte, existen otras entidades que suponen un peligro de mortalidad alto sin evidencia bioquímica de deterioro de la función sintética del hígado por medios convencionales, y que, por lo tanto, no se ven reflejadas con un puntaje elevado de MELD, demonizándose, indicaciones de THO con MELD ponderado, y deben ser reevaluados periódicamente para su constante actualización; el síndrome hepatopulmonar y al hepatocarcinoma¹⁷.

La puntuación MELD se utiliza para la asignación de injertos en muchos países; sin embargo, la decisión final se basa con frecuencia en múltiples parámetros además del MELD, incluida la compatibilidad con el tipo sanguíneo, somatometría, pero también en las prioridades locales de cada

centro hospitalario, la edad y urgencia de trasplante (falla hepática aguda o alguna otra indicación que sea indicativa de tener estatus de prioridad nacional)¹⁸.

Tabla 1: excepciones estándar de MELD

Manifestaciones de la cirrosis
Ascitis refrataria
Sangrado recurrente gastrointestinal
Encefalopatía crónica o encefalopatía recurrente
Síndrome hepatopulmonar
Prurito intratable resistente a terapias médicas
Enfermedades hepáticas misceláneas
Síndrome de Budd - Chiari
Polineuropatía amiloidótica familiar
Fibrosis cística
Telangiectasia hemorrágica hereditaria
Enfermedad poliquística hepática
Oxaluria primaria
Colangitis recurrente
Enfermedad metabólica poco frecuente
Malignidad
Colangiocarcinoma
Carcinoma hepatocelular
Tumores hepáticos poco frecuentes

Exámenes de laboratorio

Algunas pruebas estarán indicadas de forma rutinaria, pero, se podrán solicitar pruebas adicionales con base a las características clínicas del paciente (signos, síntomas y comorbilidades) que no se contemplan como parte de la evaluación inicial. Las pruebas de laboratorio rutinarias incluirán¹⁹:

- Tipificación del grupo de sangre y Rh
- Pruebas de función hepática (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltransferasa, bilirrubina total, bilirrubina indirecta, bilirrubina indirecta, INR)
- Biometría hemática completa con diferencial
- Creatinina sérica
- Electrolitos séricos
- Albumina sérica
- Serología para citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus varicela-zóster, virus de la inmunodeficiencia adquirida, virus de la hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C.
- Uroanálisis completo
- Tiempos de coagulación y fibrinógeno

- Marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario, alfafetoproteína, CA 19-9, CA 125
- Glucosa sérica, insulina sérica y hemoglobina glucosilada (al ser la MAFLD en la actualidad, la entidad más prevalente en esta cohorte de pacientes)

Los exámenes de gabinete rutinarios deben incluir:

- Electrocardiograma
- Ecocardiograma transtorácico con solución salina agitada
- Espirometría
- Tomografía axial computarizada trifásica abdominal

Evaluación neurológica

La evaluación del estado neurológico cobra especial importancia en pacientes con enfermedad hepática avanzada. La encefalopatía hepática (EH) es una condición neuropsiquiátrica multifactorial cuyas manifestaciones pueden fluctuar desde alteraciones subclínicas hasta coma y se presentan en pacientes con disfunción hepática aguda o crónica. Es directamente proporcional al grado de descompensación hepática, con una frecuencia de 10 a 50% en pacientes con derivación portosistémica transyugular (TIPS). En la **tabla 2** se muestran los criterios diagnósticos y clasificación de la EH^{20, 21}. Los pacientes con EH grados III y IV, presentan alteraciones evidentes en la monitorización de la profundidad anestésica con mayor tendencia a supresión electroencefalográfica y una recuperación del estado de alerta más prolongada en el postquirúrgico inmediato, en cuyo caso debe considerarse como diferencial entre disfunción temprana del injerto o hemorragia intracraneal^{22, 23}.

Un deterioro neurológico con empeoramiento reciente debe indagarse en la evaluación preanestésica, ya que puede alertar sobre complicaciones concomitantes como hemorragia gastrointestinal, infecciones, cortocircuitos portosistémicos o hiponatremia severa, deberá descartarse patología estructural y solicitar la realización de un estudio de imagen en caso de inicio abrupto de síntomas neurológicos con datos de focalización y/o falta de respuesta al tratamiento²⁰.

Evaluación cardíaca

Generalidades en el abordaje

Durante la cirugía de THO, el paciente será sometido a un estrés metabólico similar a "correr un maratón" (24). El paciente deberá ser capaz de tolerar ciertos periodos de cambios hemodinámicos agudos, tales como taquicardia, hipotensión severa, anemia extrema, disminución marcada del retorno venoso y precarga, vasoplejia secundaria al síndrome

Tabla 2: criterios diagnósticos y clasificación de la encefalopatía hepática

Estadio	Característica
Sin alteraciones	Sin historia de encefalopatía hepática ni evidencia actual de la misma
Mínima	Alteraciones en pruebas psicométricas de velocidad o ejecución de funciones sin evidencia de cambios en el estado mental
Grado I	Inatención, ansiedad, irritabilidad, alteración en el ciclo sueño-vigilia
Grado II	Letargo, apatía, desorientación en el tiempo, dispraxia, asterexia
Grado III	Somnolencia o semiestupor con respuesta a estímulos, desorientación en tiempo y espacio
Grado IV	Coma

Tabla 3: criterios para el diagnóstico de la cardiopatía cirrótica

Método	Signo
Electrocardiograma	• Alargamiento del intervalo QT
Prueba de ejercicio	• Reducción en la tolerancia al ejercicio
Prueba cardiopulmonar de ejercicio	• Alteraciones en la capacidad aeróbica máxima (VO ² pico). • Eficiencia ventilatorio (VE/VCO ²), pendiente de la eficiencia del consumo de oxígeno (OUES).
Prueba de caminata de 6 minutos	• Reducción en la tolerancia.
Ecocardiograma	• Disfunción sistólica: fracción de eyección ventrículo izquierdo < 55% • Disfunción diastólica: índice E/e' medio > 10 • Hipertrofia del ventrículo izquierdo
Prueba de estrés con dobutamina	• Reducción de la reserva contráctil
Resonancia magnética	• Disfunción sistólica: fracción de eyección ventrículo izquierdo < 55% • Disfunción diastólica: tasa de llenado pico • Hipertrofia del ventrículo izquierdo
Péptido natriurético auricular	• Niveles elevados

de posreperusión, o contrario a lo anterior, cambios relacionados a la hipervolemia transitoria en casos de pérdidas sanguíneas que requieran recuperación súbita de la volemia mediante cristaloides, coloides o hemocomponentes, sobrecarga ventricular derecha en la fase neohepática, estrés miocárdico del ventrículo izquierdo en relación a intervenciones transoperatorias para recuperación de las resistencias sistémicas, e hipotermia súbita durante la reperusión del injerto; lo que conlleva un riesgo de hasta >5% eventos cardiovasculares mayores²⁵. En aras de llegar a nivel óptimo desde el punto de vista del estrés quirúrgico y el reto cardiopulmonar, se torna mandatorio un juicioso y cuidadoso análisis de la reserva cardiovascular y la interacción cardiopulmonar del candidato guiado por una valoración del riesgo a la medida²⁶.

La cardiomiopatía del cirrótico (CMC), es una cardiopatía secundaria caracterizada por disminución en la respuesta inotrópica al estrés fisiológico o farmacológico, disfunción diastólica y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, la cual, puede evaluarse con fracción de eyección (FEVI), sin embargo, en pacientes con remodelado concéntrico o hipertrofia, podría sobreestimar el daño, por lo que suelen incluirse parámetros como la deformación global longitudinal y anomalías electrofisiológicas caracteri-

zadas por alargamiento del segmento QT^{27, 28}. Los criterios diagnósticos se muestran en el **Tabla 3**. La disfunción miocárdica generalmente se ve enmascarada gracias a una disminución progresiva de las resistencias vasculares periféricas (RVP) conforme avanza la enfermedad, provocando a su vez, disminución de la poscarga hasta llegar al punto, en donde, pese al aumento del gasto cardíaco (GC) este será insuficiente para mantener un adecuado estado hemodinámico^{29, 30}.

Además de la propia enfermedad hepática, para el desarrollo de enfermedad cardiovascular se deben tomar en cuenta otras posibles causas añadidas o conjuntas que pueden alterar la geometría o función en reposo del corazón como el síndrome metabólico³¹, hemocromatosis³², enfermedad de Wilson³³, déficit de alfa 1 antitripsina³⁴, entre otras entidades. Con lo anterior, se respalda la idea de tamizar a los pacientes durante su evaluación y poder identificar aquellos en los que la intervención será fútil y el riesgo de mal utilización de un recurso tan limitado sea minimizado.

Se debe de buscar de forma intencionada alteraciones como: disrritmias incluyendo la fibrilación auricular (FA)^{35, 36}, arritmias ventriculares complejas, CMC²⁵, enfermedad coronaria³⁷, síndrome hepatopulmonar (SHP)³⁸, hipertensión portopulmonar (HPP)³⁹, enfermedad valvular, así como

prolongación del segmento QT que no se considera un riesgo para Torsade de Pointe en población cirrótica⁴⁰.

El tamizaje con electrocardiograma y ecocardiograma contrastado con solución agitada es vital, lo anterior, acompañado de una historia clínica dirigida y un tamizaje subjetivo de la reserva cardiopulmonar con su traducción a equivalentes metabólicos (MET's); el Duke Activity Status Index (DASI) es un cuestionario estructurado para la evaluación de los MET's, se ha encontrado que un puntaje menor a 34 puntos es ideal para identificar pacientes en riesgo de daño miocárdico, infarto al miocardio, complicaciones moderadas a severas y nueva discapacidad a 30 días, cabe mencionar que este punto de corte fue identificado en poblaciones quirúrgicas abiertas para cirugía no cardíaca, hace falta validación en esta contexto de pacientes^{41, 42}.

Ecocardiografía transtorácica en reposo

Es una gran herramienta no invasiva de diagnóstico y tamizaje de anomalías estructurales y dinámicas, recomendada en todo paciente candidato a THO. El estudio debe perseguir los siguientes objetivos: describir la morfología, dimensiones, volúmenes y masa de las cavidades; describir la función sistólica con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) para determinar si es normal (53-73%), disminuida (<53%) o hiperdinámica (>73%), además, debe tomarse en cuenta la deformación global del ventrículo (GLS) como parte de la evaluación sistemática de la función sistólica en ventrículo izquierdo⁴³. Describir la función diastólica con el flujo mitral; velocidades pico de llenado temprano y tardío del ventrículo izquierdo, onda E y onda A junto a su relación E/A, doppler tisular del anillo mitral con la relación E/e' para determinar la presión al final de la diástole, y por último; la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP)^{4, 9, 42, 44}. La hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) se ha relacionado a un aumento en la mortalidad en el periodo postrasplante temprano cuando se comparo con aquellos pacientes sin HVI⁴⁴. Es importante mencionar la evaluación de la función sistólica del ventrículo derecho, aunque existen varios parámetros, los mayormente disponibles y mejor validados son desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) normal >16mm, velocidad de S' tricuspídea, normal >10cm/seg y cambio de área fraccional, normal >35%. Esto cobra especial importancia en pacientes con HPP⁴⁵. Con respecto FEVI, no hay establecido un punto de corte para considerarla por sí solo en una contraindicación absoluta, mas, la combinación de una FEVI <60% y una E/A <0.9 ha mostrado mejor rendimiento en la estratificación del riesgo²⁶.

Trastornos del ritmo

La fibrilación auricular es por mucho la taquiarritmia mas común, su presencia generó aumento en términos de

morbilidad-mortalidad perioperatoria, el estudio y tratamiento preoperatorio juicioso de la misma, sobretodo cuando es sintomática o la respuesta ventricular no esta controlada es mandatorio, el manejo y decisión de la reversión de la anticoagulación, debe hacerse en conjunto con hepatología, cardiología y anestesiología^{35, 36}. Se debe discutir el impacto de los fármacos utilizados comúnmente dentro del perioperatorio en el empeoramiento o inducción de este tipo de trastornos, disponibilidad de fármacos antiarrítmicos y disponibilidad de dispositivos para cardioversión o desfibrilación transoperatoria²⁶.

Caminata de 6 minutos

La caminata de 6 minutos es una forma reproducible, bajo costo y confiable para valorar la interacción cardiopulmonar y la CF medida en MET's; el recorrer distancias menores a 399 metros en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) o menores a 401.8 metros en pacientes cirróticos se traduce en una disminución en la tasa de supervivencia libre de descompensación⁴⁶. En cuanto a la supervivencia, los pacientes que recorrieron distancias menores a 387 metros presentan una mayor mortalidad^{47, 48}. Con lo anterior se sugiere la pre-habilitación cardíaca y programas de ejercicio en pacientes que recorran menos de 400 metros para mejorar su rango anaerobio y de esta manera disminuir su mortalidad predicha⁴⁹. El estado funcional físico no se recupera por completo 4 semanas después de THO, parece que el desarrollo de una estrategia para la prevención de la atrofia muscular antes y durante la recuperación del THO podría ser de gran utilidad⁴⁷.

Prueba de respuesta cardiopulmonar al ejercicio

Dentro del abordaje de la CF y la adaptabilidad del paciente al estrés quirúrgico planeado, la prueba de respuesta cardiopulmonar al ejercicio (CPET) se considera el estándar de oro en contexto perioperatorio^{50, 51}. Los pacientes en lista para THO tienen una pobre respuesta al ejercicio, con un consumo de oxígeno (VO₂) pico medio entre 11.6-17.4 ml/min/kg^{52, 53}. Esta es una prueba dinámica, no invasiva que busca infligir un estrés comparable al quirúrgico mediante el ejercicio, de esta manera, valorar la respuesta fisiológica e integración cardiopulmonar para solventar el incremento del consumo metabólico de oxígeno que se pudiese presentar⁵⁴. En los últimos años ha cobrado mayor importancia en el discernimiento de los riesgos de morbilidad y mortalidad en pacientes en quienes el procedimiento quirúrgico planeado se clasifica como de alto riesgo cardiovascular y mortalidad elevada^{50, 55, 56}. Se ha sugerido que un VO₂ pico <60% del predicho o <13 ml/min/kg correlaciona con peores desenlaces, tanto en lista de espera como en el postTHO temprano, en cuanto al rango anaerobio (AT), se ha encon-

trado que por debajo de 9ml/min/kg la supervivencia a 90 días esta reducida⁵¹.

Enfermedad coronaria

Siendo en la actualidad la MAFLD la condición más prevalente², representa por sí sola un factor de riesgo para enfermedad arterial coronaria (EAC), por lo que, su evaluación en la antesala de una cirugía de alto riesgo cardiaco se torna indispensable, ya que, esta enfermedad aumenta la mortalidad. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales están relacionados con EAC en pacientes hepatópatas y pueden usarse como indicadores para una evaluación preoperatoria cuidadosa del riesgo coronario, >2 factores de riesgo para EAC (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, HVI, tabaquismo, obesidad, antecedentes de EAC) en pacientes de >50 años se debe realizar una prueba de esfuerzo, de ser positiva, junto a la existencia de evidencia clínica se deberá realizar una angiografía coronaria^{37, 57}. En caso de necesitar colocación de stent, independientemente del tipo, se deberá esperar preferentemente un mes antes del procedimientos quirúrgico secundario a la instalación de terapia dual antiplaquetaria, de igual forma, aun cuando cumpla el tiempo recomendado por las guías según el tipo de stent, la aspirina no debe ser suspendida; la cirugía de revascularización coronaria solo esta recomendada en pacientes Child Pugh A, ya que, en estadios avanzados la supervivencia es pobre²⁶.

El consenso para la evaluación del riesgo cardiaco y vascular pulmonar frente a un transplante hepático publicado en 2018 recomienda que la enfermedad multivasculosa no revascularizada severa compete una contraindicación absoluta, mientras que, la obstrucción moderada que no involucre la arteria coronaria izquierda o la descendente anterior izquierda en su tramo proximal se considerara como una contraindicación relativa⁵⁸. Para el tamizaje, las recomendaciones varían según las guías; la European Society of Cardiology (ESC) junto a la European Society of Anaesthesiology (ESA) sugieren el tamizaje con prueba de imagen con estrés en todo paciente cuyo tratamiento quirúrgico sea considerado de alto riesgo y/o tenga >2 factores de riesgo (valorado por pobre CF o índice de Lee)⁴², por otro lado, la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) junto a la American Society of Transplantation (AST) recomiendan ecocardiograma con dobutamina como tamizaje inicial⁹. En pacientes asintomáticos, se justifica el tamizaje con 3 o mas factores de riesgo²⁵.

Evaluación pulmonar

La ascitis puede causar un defecto de ventilación restrictivo, además, provocar derrame pleural al pasar al espacio

pleural a través de defectos en el diafragma, causando hidrotórax, mas común en el lado derecho⁵⁹. Las afectaciones pulmonares en la cirrosis hepática (CH) se pueden dividir en dos principales: SHP e HPP.

El SHP se caracteriza por dilataciones vasculares intrapulmonares que llevan al paciente a un fenómeno de hipoxemia por una alteración en el intercambio gaseoso, el único tratamiento curativo es el THO, debido a que revierte los cortocircuitos arteriales intrapulmonares⁶⁰. El aumento de los cortocircuitos arteriales pulmonares y la vasodilatación capilar causada por la hipertensión portal (HP) llevan a una reducción del tiempo de tránsito capilar del eritrocito en el pulmón, disminuyendo la difusión de oxígeno⁶¹. Clínicamente se caracterizan por la presencia de cianosis, platipnea-ortodeoxia, siendo el tratamiento el oxígeno suplementario. La pulsioximetría (SpO₂) puede utilizarse como método de tamizaje en pacientes con sospecha, una SpO₂ <96% con FiO₂ ambiental equivale a una presión arterial de oxígeno (PaO₂) <70mmHg, en estos pacientes se requiere el calculo del gradiente alveolo arterial de oxígeno (GA-aO₂), un resultado >15mmHg en pacientes <64 años ó >20 mmHg en pacientes >64 años podría indicar una disminución en el contenido arterial de oxígeno, el diagnóstico diferencial debe hacerse con condiciones obstructivas o restrictivas (hidrotórax, microaspiraciones en episodios de encefalopatía clínicamente evidente y las atelectasias secundarias a la ascitis a tensión)^{62, 63}. Para confirmar el diagnóstico se deberá realizar un ecocardiograma de contraste con solución salina agitada⁶¹. El gammagrama de perfusión pulmonar se utiliza para distinguir el grado de hipoxemia causado por la vasodilatación intrapulmonar frente a otros posibles factores contribuyentes⁶⁴. Cuando la hipoxemia corresponde a una presión arterial de oxígeno (PaO₂) <50 mmHg y sin reversibilidad con fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) del 100% pueden existir riesgo de insuficiencia respiratoria irreversible en el período postrasplante junto a un alto riesgo de mortalidad perioperatoria, el uso de azul de metileno y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en el transoperatorio debe ser tomado en cuenta en pacientes refractarios, ya que, el THO es la única opción curativa^{27, 65}. La clasificación del SHP se muestra en la **tabla 4**.

Tabla 4: clasificación del síndrome hepatopulmonar

Estadio	PaO ₂ mmHg	GA-aO ₂ mmHg
Leve	> 80	> 15
Moderada	> 60 - < 80	> 15
Severa	> 50 - < 60	> 15
Muy severa	< 50	> 15

PaO₂ mmHg; presión arterial de oxígeno, GA-aO₂ mmHg; gradiente alveolo arterial de oxígeno

La HPP es un desbalance entre las sustancias vasodilatadores y vasoconstrictoras pulmonares, causando activación de la angiogenesis, dando como resultado hipertensión arterial pulmonar (HAP)⁶⁶. Sus criterios diagnósticos son: presión arterial pulmonar media (PAPm) > 25mmHg junto a unas resistencias vasculares pulmonares (RVP) >240 dinas/seg/cm⁵ o 3 unidades Wood (UW), se considera indicación para realización de cateterismo cardiaco derecho cuando la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) calculada por ecocardiografía igual o mayor a 45 mmHg²⁶. En caso de PAPs >38-50mmHg y un aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) > 35mmHg se asociara con aumento de la mortalidad en el primer mes post-trasplante⁶⁷ retirándolos temporalmente de la lista de espera para iniciar manejo²⁶. En aquellos pacientes con un MELD >15 que tienen RVP > 450 dinas/seg/cm⁵ la mortalidad en lista de espera aumenta, pero, el riesgo de THO parece disminuir si la PAPm puede reducirse a < 35mmHg con una buena función ventricular derecha³⁹. Cuando la PAPm >35mmHg sin respuesta a tratamiento puede ser una contraindicación relativa, mientras que una PAPm >45mmHg persistente, se considera una contraindicación absoluta²⁶. La clasificación de la HPP se muestra en la **tabla 5**.

Tabla 5: clasificación de la hipertensión portopulmonar

Estadio	PAPm (mmHg)	RVP (dyn/seg/cm ⁵)	PAOP (mmHg)
Normal	< 25		
Leve	25 - 35	> 240	< 15
Moderada	35 - 45		
Severa	> 45		

PAPm; presión arterial pulmonar media, RVP; resistencias vasculares pulmonares, PAOP; presión de oclusión de la arterial pulmonar

Evaluación de la función renal

La disfunción renal secundaria a enfermedad hepática es una entidad nada infrecuente en los pacientes candidatos a THO, sobretodo en aquellos con diagnóstico de CH y presencia de ascitis o datos de HP, esta disfunción, puede ser exacerbada por causas hepáticas o extrahepáticas y se define como síndrome hepato-renal (SHR), para subdividirlos se toma en cuenta la agudeza de la injuria renal (aguda, subaguda y crónica)⁶⁸. La lesión renal aguda (LRA) en el contexto del paciente con CH obedece a una etiología multifactorial: fármacos nefrotóxicos (antibióticos), vulnerabilidad de su volumen circularia efectivo, pérdidas gastrointestinales y urinales debido a su tratamiento (furosemide, lactulosa), hipertensión intraabdominal (ascitis) con su respectivo tratamiento (paracentesis), anemia o cambios hemodinámicas,

esto, aunado a una HP puede dar como resultado el desarrollo del SHR⁶⁹.

La fisiopatología al inicio esta relacionado con vasodilatación esplancnica junto a una HP causando liberación de oxido nítrico de su endotelio debido al aumento del estrés cortante, el resultado es un estado de vasodilatación generalizada, como respuesta compensatoria, habrá una activación de sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona (aumento de noradrenalina y renina plasmáticas) dando como resultado final una vasoconstricción renal, disminuyendo la perfusión renal junto a la tasa de filtración glomerular (TFG), además, de un deterioro en la excreción de sodio y agua generando hiponatremia dilucional, en estadios avanzados, la disminución en el GC por CMC exacerba la hipoperfusión renal²⁹. Se ha sugerido que el proceso inflamatorio juega un papel importante, mediado por los patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP) y los patrones moleculares asociados a daño (PMAD), sin embargo, su verdadero rol aun no esta claro⁷⁰. Diversos estudios han mostrado el pobre rendimiento de la creatinina sérica como marcador de daño renal en pacientes en lista de espera para THO, esto, secundario a la sarcopenia inducida por la inflamación crónica, se ha sugerido el uso de otros marcadores como NGAL (sérico o urinario)⁷¹, cistatina C⁷² e inulina⁷³.

Síndrome Hepato-Renal con lesión renal aguda vs no aguda

La definición del SHR se ha modificado, actualmente se ha reemplazado el termino SHR tipo 1 por SHR-lesión renal aguda, mientras que el SHR tipo 2 por SHR-no lesión renal aguda, este ultimo, a su vez se sub divide en agudo y crónico.

Existe también una diferenciación entre la sensibilidad al tiempo, encaminada al aumento de la creatinina sérica ≥ 0.3 dentro de las primeras 48horas o un incremento $\geq 50\%$ de la creatinina basal y/o disminución en el gasto urinario <0.5 ml/kg por 6 horas o mas, junto, a una pobre o nula respuesta a la suspensión del diurético y expansión del volumen circulante con albúmina, no tener compromiso hemodinámico de otro origen, no consumo de nefrotóxicos al momento del diagnóstico ni enfermedad del parénquima renal previa^{68, 74}. De no existir una elevación aguda de la creatinina, podrá pensarse en un proceso subagudo o crónico, solo si la tasa de filtración glomerular es menor a 60 ml/min por 1.73m², para dicho propósito, se puede utilizar los niveles de creatinina sérica de hasta 3 meses previos⁷⁵. En la **tabla 6** se muestran los criterios diagnósticos del SHR^{76, 77}.

Transplante hepático-renal

Un caso especial se presenta en aquello paciente que se presentan candidatos a trasplante simultáneo de hígado y

Tabla 6: clasificación del síndrome hepatorenal

	Características
SHR-LRA	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento en la creatinina sérica > 0.3 mg/dl en 48 horas ó incremento en la creatinina sérica > 1.5 veces con respecto a la basal (cualquier nivel previo de creatinina en los últimos 3 meses, tomando como referente el mas cercano a la fecha actual) • Ausencia de respuesta a la retirada de diurético y dos días con reto de fluidos con albúmina al 20-25% a dosis de 1 gr/kg/día • Cirrosis con ascitis • Ausencia de estado de choque • Ausencia de fármacos nefrotóxicos (antiinflamatorio no esteroideos, medios de contraste) • Ausencia de evidencia de daño estructural <ol style="list-style-type: none"> 1. Proteinuria > 500mg/día 2. Hematuria > 50 por campo de alta potencia 3. Ultrasonido renal normal
SHR-NLRA	Agudo <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de filtrado glomerular estimada < 60 ml/min/1.73m² por < tres meses en ausencia de otra potencial causa de enfermedad renal • Aumento del < 50% en los niveles de creatinina sérica tomando como referencia los últimos valores de creatinina sérica en los últimos tres meses
	Crónico <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de filtrado glomerular estimada < 60 ml/min/1.73m² por > tres meses en ausencia de otra potencial causa de enfermedad renal

SRH; síndrome hepatorenal, LRA; lesión renal aguda, NLRA; no lesión renal aguda

Tabla 7: Criterios para trasplante hepato-renal

Si nefrólogo confirma	Avisar al programa de trasplante y procuración pertinente
Enfermedad renal crónica con una tasa de filtrado glomerular medida o calculada ≤ 60 ml/min durante > 90 días consecutivos	Al menos uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Candidato en enfermedad renal terminal que inicie con diálisis regular hospitalaria o domiciliaria. • En el momento del registro en la lista de espera renal, aclaramiento de creatinina o tasa de filtrado glomerular medido o calculado más reciente ≤ 30 ml/min. • En una fecha posterior al registro en la lista de espera renal, que el aclaramiento de creatinina o tasa de filtrado glomerular medido o calculado del candidato es ≤ 30 ml/min
Lesión renal aguda sostenida	Al menos uno de los siguientes, o una combinación de ambos, durante las últimas 6 semanas: <ul style="list-style-type: none"> • Candidato en programa de diálisis al menos una vez cada 7 días. • Candidato con un aclaramiento de creatinina o filtrado glomerular ≤ 25 ml/min al menos una vez cada 7 días Si la elegibilidad del candidato no se confirma al menos una vez cada 7 días durante las últimas 6 semanas, el candidato no es elegible para recibir un hígado y un riñón del mismo donante.
Enfermedad metabólica	Un diagnóstico de al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Hiperoxaluria • Síndrome urémico hemolítico atípico por mutaciones en el factor H o el factor I • Amiloidosis sistémica familiar no neuropática • Aciduria metilmalónica

riñón (THR), los cuales, tienen una sobrevida del injerto hepático y supervivencia superiores en comparación con aquellos pacientes receptores de hígado que requieren diálisis posterior al THO o a los receptores de trasplante de riñón después de trasplante hepático, por otro lado, los injertos de riñón para THR tienen una supervivencia a largo plazo al menos equivalente y quizás superior en comparación con los trasplantes equivalentes de riñón solo o trasplante de riñón y páncreas simultáneo⁷⁸. En la **tabla 7** se muestran los criterios actuales para considerar el THR.

Evaluación de la coagulación

Las perturbaciones en la coagulación en pacientes con CH obedecen a múltiples fenómenos derivados de la disfunción sintética de los hepatocitos y el efecto indirecto de la HP en el número de plaquetas circulantes. En términos generales, existe una disminución de las proteínas sintetizadas por el hígado que participan en el proceso de la generación de trombina, formación, estabilización y remodelación del coágulo, mientras que, aquellas proteínas que se sintetizan en el endotelio vascular, están aumentadas como consecuencia de una sobreproducción y disminución en su aclaramiento⁷⁹. Las alteraciones en el número de plaquetas circulantes puede obedecer a secuestro esplénico derivado de la HP, disminución de su producción debido a una menor síntesis de trombopoyetina, mielosupresión en casos de hepatopatía por alcohol, virus de hepatitis C, deficiencias nutricionales, destrucción mediada por autoanticuerpos e incluso por dilución en casos de sobrecorrección de fluidos o transfusión⁸⁰. Sin embargo, los pacientes con enfermedad hepática avanzada, a menudo se mantienen en una suerte de compensación hemostática, que ha sido acuñada como

hemostasia rebalanceada y consiste en un precario equilibrio entre factores pro-coagulantes y anti-coagulantes⁸¹. En la **tabla 8** se resumen las alteraciones características que se pueden encontrar en estos pacientes. Las pruebas normalmente solicitadas para la valoración preoperatoria de la coagulación como el tiempo de protrombina (TP), INR y tiempo parcial de tromboplastina activada, son pruebas que no tienen la capacidad de predecir el riesgo de trombosis ni sangrado⁸². El TP e INR miden la actividad de los factores pro-coagulantes dependientes de vitamina K, pero no son capaces de medir la actividad de proteínas involucradas en los mecanismos de control de la formación del coágulo como las proteínas C o S⁸³. El uso de pruebas viscoelásticas como el tromboelastograma (TEG) y la tromboelastometría rotacional (ROTEM) se han utilizado para el abordaje de la coagulación del paciente con CH, pero, se necesita más validación para poder realizar una recomendación al respecto^{83, 84}.

Algunos aspectos de la evaluación preoperatoria pueden orientar sobre el equilibrio hemostático. A pesar de la evidencia de una generación normal de trombina, ciertas etiologías como MAFLD y entidades como la colangitis biliar o esclerosante primaria poseen patrones hipofibrinolíticos; sin embargo, pacientes cuya etiología se asocia a consumo riesgoso de alcohol o infección por virus de hepatitis C presentan patrones de lisis basal normal o incrementada, evidenciados por una producción anormal del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (TPA-1), por lo que la etiología de la enfermedad hepática debe consignarse en el interrogatorio⁸⁵. Si bien los pacientes con CH tienen mayor riesgo de eventos tromboembólicos que la población general, existen factores que se asocian de forma independiente al riesgo de hemorragia intraoperatoria durante el THO, a saber: cirugía abdominal previa, hematocrito preoperatorio,

Tabla 8: principales causas de las diferentes alteraciones de la coagulación presentes en los pacientes con cirrosis hepática

Alteración	Causas
Plaquetaria	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuidos trombopoyetina • Supresión medula ósea (deficiencia vitamina B12, fármacos) • Hiperesplenismo • Aumento del consumo • Elevación del factor de Von Willebrand • Autoinmune (auto-anticuerpos anti GIIb-IIIa)
Fibrinólisis	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación del activador tisular del plasminógeno • Disminución factor XIII • Disminución del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina
Trombosis	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación del factor de Von Willebrand • Elevación del factor VIII • Disminución proteína C • Disminución proteína S • Resistencia a la tromboomodulina

trombosis portal con necesidad de remoción intraoperatoria y anticoagulación como tratamiento de eventos tromboembólicos previos⁸⁶. Es conocido que los eventos hemorrágicos asociados a la CH se deben fundamentalmente al impacto mecánico de la HP⁸⁷; sin embargo, en contraste con los escenarios previamente descritos, algunos pacientes pueden manifestar una clara propensión a hipocoagulabilidad caracterizada por: petequias, gingivorragia, equimosis o sangrado no variceal de la mucosa gastrointestinal; los hallazgos más frecuentes en esta población son la combinación de trombocitopenia con anemia, concentraciones bajas de fibrinógeno en combinación con polimerización atenuada de la fibrina e hiperfibrinólisis⁸⁸.

Se considera adecuado en estos pacientes mantener un nivel de hematocrito >25% con la finalidad de mejorar la migración plaquetaria⁸⁴, los niveles plaquetarios <50,000 parecen ser seguros poder someter al paciente al procedimiento^{89, 90}, por último, los niveles de fibrinógeno deberán estar por encima de 200 mg/dl para disminuir el sangrado y la mortalidad⁹¹.

La trombosis de la vena porta (TVP) tiene una prevalencia variable, pero se asocia con peores resultados posteriores al TH, no está claro si la TVP previa al trasplante conduce a una descompensación acelerada de la enfermedad hepática y la HP o si la TVP es simplemente un marcador del empeoramiento de la HP y la fibrosis hepática, en los candidatos a THO, además de la tromboectomía mecánica en el momento del trasplante, existen 2 categorías de terapia con respecto a la TVP: anticoagulación médica terapéutica sistémica y terapias mecánicas como la colocación de stent intravascular en la vena porta obstruida a través de una vía transhepática⁹². El riesgo de hemorragia en pacientes con CH tratados con anticoagulación médica parece ser similar al de la población general con un tratamiento similar, con la posible excepción de un mayor riesgo de hemorragia con los antagonistas de la vitamina K⁹³. Las heparinas de bajo peso molecular son los anticoagulantes más probados en la población con CH, pero los anticoagulantes orales de acción directa se usan con mayor frecuencia con resultados iniciales prometedores⁹⁴.

Evaluación de la fragilidad

Todos los pacientes programados para THO se les debe de realizar una evaluación de su fragilidad, por que, se ha demostrado que el grado de fragilidad impacta directamente en la mortalidad⁹⁵. La fragilidad se puede definir como un síndrome multidimensional caracterizado por una disminución en las reservas funcionales que deja al paciente vulnerable a resultados adversos debido a la disminución de tolerancia a factores estresantes⁹⁶. Es una construcción

multidimensional representando la manifestación final de alteraciones en múltiples sistemas fisiológicos (sistemas inflamatorio, endocrino, cognitivo y musculoesquelético), así como factores psicosociales⁹⁷. La etiología de esta entidad es compleja, incluyendo déficit relacionados a la actividad física, estado cognitivo, estado nutricional y salud mental⁹⁸. En el contexto del paciente con CH existen factores hepáticos que aceleran esta condición: disfunción hepática, malnutrición con baja actividad física, estado inflamatorio crónico y sarcopenia⁹⁷. La inflamación crónica junto a la disfunción hepática funcionan como gatillo inicial llevando al paciente a un desbalance proteico que puede conducir rápidamente a una degradación muscular (sarcopenia), esto, se puede ver acentuado por la presencia de desnutrición como un reflejo de la ansiedad y saciedad temprana provocado por la presencia de ascitis, encefalopatía hepática y el deterioro cognitivo, amplificando la expresión de la fragilidad a través de múltiples vías que incluyen alteración de la percepción del gusto, fatiga, inmovilidad y disminución del gasto de energía⁹⁹.

Actualmente no existe ningún “estándar de oro” para la valoración de la fragilidad en el contexto del paciente con CH programado para THO. El Liver Frailty Index (LFI) diseñada específicamente para el paciente con enfermedad hepática, mide la fuerza de presión (valoración estado nutricional), char stand (valoración fuerza muscular) y equilibrio (valoración de coordinación neuromotora), clasificando el estado del paciente en pre-frágil o frágil, otra opción puede ser el Net Reclassification Index índice creado al combinar MELD-Na con LFI dando resultados prometedores, tanto es así, que la American Society of Transplantation ha sugerido su uso rutinario¹⁰⁰. Con respecto a la implementación de estas herramientas en el ámbito clínico, se ha recomendado que cada centro de trasplante incorpore una herramienta estandarizada para medir la fragilidad como parte de la evolución en pacientes programados para TH¹⁰¹.

Ejercicio, nutrición

El estado músculo-esquelético del paciente candidato a THO puede ser un gran predictor del desenlace funcional¹⁰². Los programas de rehabilitación donde se ejercita tempranamente al paciente previo a ser sometido a un trasplante, han demostrado mejores desenlaces del mismo en distintos órganos¹⁰³, pero, específicamente en el THO la preparación física para sobrellevar el procedimiento junto a todo lo que esto conlleva (estancia hospitalaria, inflamación) no se ha explorado lo suficiente.

Se debe de considerar que estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar fragilidad, lo cual, impacta en la calidad de vida, días de estancia e incluso mortalidad^{104, 105}. Pareciera que estamos olvidando prevenir el desarrollo,

contrario a atenderlo una vez que se ha establecido. La evidencia actual sugiere que la prehabilitación es segura y puede ser realizada dentro del hospital. Estos programas deben centrarse en el entrenamiento aerobio y/o una combinación con periodos añadidos de entrenamiento para la mejoría en fuerza muscular^{106, 107}. Paralelo al entrenamiento muscular, un estricto seguimiento nutricional debe ser llevado en todo candidato. La principal finalidad será prevenir la depleción de la masa muscular y corregir cualquier deficiencia vitamínica o mineral¹⁰⁸. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los pacientes hepatópatas tendrán algunas limitaciones nutricionales específicas y deberán ser tomadas en cuenta y ajustadas individualmente¹⁰⁹. La ausencia de seguimiento nutricional por un profesional especializado, la inestabilidad hemodinámica, la restricción hídrica y un aporte inadecuado de macronutrientes-micronutrientes son algunas de las limitaciones más comunes¹⁰⁷. Se deben considerar protocolos que han demostrado disminuir las complicaciones tanto en el perioperatorio como en el postoperatorio, de entre las opciones, las estrategias Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) parecen ser una buena opción en términos de estancia hospitalaria, incidencia de infecciones, mayor recuperación y disminución de complicaciones.

La evaluación muscular puede aportar información valiosa que podrá ser utilizada para el soporte nutricional y la prehabilitación. El seguimiento funcional del paciente se puede abordar a través de 2 evaluaciones conocidas y ampliamente aplicadas: la dinamometría de mano y la caminata de 6 minutos; la dinamometría de mano es una gran herramienta ya que es parte del diagnóstico de la sarcopenia (<30 kg fuerza en hombres y <20kg en mujeres) y el seguimiento de la misma¹¹⁰.

Conclusiones

La valoración preanestésico del paciente programado para THO continua siendo un gran reto para el Anestesiólogo, la identificación de alteraciones específicas como: cardiopatía crónica, síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar, alteraciones de la coagulación o el estado de fragilidad del paciente son importantes, ya que, pueden aumentar el riesgo de complicaciones durante el periodo transanestésico, además, el identificarlas y estatificarlas correctamente permítala una mejor planeación del acto anestésico, así como, de los cuidados post anestésicos necesario para mejorar el pronóstico. O en caso de ser necesario reconsiderar la opción de someter al paciente a un THO.

Afiliaciones

1. Médico Anestesiólogo, Departamento de Anestesiología, Centro Medico Nacional Hospital de Especialidades "La Raza", IMSS. Ciudad de México, México.

2. Médico Anestesiólogo, Sub especialista en Medicina Perioperatoria. Departamento de Anestesiología, Clínica de Alto Riesgo Perioperatorio, Hospital General Dr. Manuel Gea González, SS. Ciudad de México, México.
3. Médico Anestesióloga, sub especialista en anestesiología de trasplante de órganos abdominales y tejidos compuestos. Departamento de trasplantes. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. SSA. Ciudad de México 1
4. Médico Anestesiólogo y Critico, Departamento de Anestesiología Baja Hospital, Universidad autónoma de Baja California. Tijuana, Baja California Norte, México.
5. Fisioterapeuta, Departamento de Medicina Critica Respiratoria, Hospital General de México, SS. Ciudad de México, México.
6. Médico Anestesiólogo, Departamento de Anestesiología, Hospital General de Querétaro, SS. Querétaro, México.
7. Medico Anestesiólogo, Departamento de Anestesiología, Centro Medico Nacional Hospital de Especialidades "La Raza", IMSS. Ciudad de México, México.
8. Medico Anestesiólogo, Departamento de Anestesiología, Centro Medico Nacional Hospital de Especialidades "La Raza", IMSS. Ciudad de México, México.
9. Medico Anestesiologo, alta especialidad en anestesia de cirugía tórax. Departamento de Anestesiología Centro Medico Nacional Adolfo Ruiz Cortinez, IMSS, Veracruz, Veracruz, México.
10. Medico residente de tercer año de Anestesiología. Departamento de Anestesiología, Centro Medico Nacional Hospital de Especialidades "La Raza", IMSS. Ciudad de México, México.

Bibliografía

1. Servin-Rojas, M., Olivas-Martinez, A., Toapanta-Yanchapaxi, L. and García-Juárez, I. (2022), Liver Transplantation in Mexico. *Clinical Liver Disease*. <https://doi.org/10.1002/cld.1155>
2. Gonzalez-Chagolla Alex, Olivas-Martinez, Antonio, García-Juárez Ignacio, et.al. Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *The Lancet Regional Health-Americas*. 2022 Mar 1;7:100151.
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016 Feb;64(2):433-485. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.006. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26597456.
4. Nandhakumar A, McCluskey SA, Srinivas C, Chandy TT. Liver transplantation: Advances and perioperative care. *Indian J Anaesth*. 2012 Jul;56(4):326-35. doi: 10.4103/0019-5049.100812. PMID: 23087453; PMCID: PMC3469909.
5. Aguirre-Valadez Jonathan, Torre-Delgadillo Aldo, Vilatoba Mario, Contreras Alan, Sanchez Aczel, Antolinez-Motta Jorge, García-Juárez, Ignacio. (2014). [Indications for liver transplant.]. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 66. 534-546.
6. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85. PMID: 4950264.
7. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients under-

- going transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):864-71. doi: 10.1053/he.2000.5852. PMID: 10733541.
8. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217-31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16298014.
 9. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R Jr, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014 Mar;59(3):1144-65. doi: 10.1002/hep.26972. PMID: 24716201.
 10. Kumar SS, Mashour GA, Picton P. Neurologic Considerations and Complications Related to Liver Transplantation. *Anesthesiology*. 2018 May;128(5):1008-1014. doi: 10.1097/ALN.0000000000002148. PMID: 29498949.
 11. Nagai S, Chau LC, Schilke RE, Safwan M, Rizzari M, Collins K, Yoshida A, Abouljoud MS, Moonka D. Effects of Allocating Livers for Transplantation Based on Model for End-Stage Liver Disease-Sodium Scores on Patient Outcomes. *Gastroenterology*. 2018 Nov;155(5):1451-1462.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.025. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30056096
 12. Torre A, Aguirre-Valadez JM, Arreola-Guerra JM, García-Flores OR, García-Juárez I, Cruz-Rivera C, Correa-Rotter R, Niño-Cruz JA. Creatinine Versus Cystatin C for Estimating GFR in Patients With Liver Cirrhosis. *Am J Kidney Dis*. 2016 Feb;67(2):342-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.022. Epub 2015 Oct 31. PMID: 26530874.
 13. Mauro E, Crespo G, Martinez-Garmendia A, Gutierrez-Acevedo MN, Diaz JM, Saidman J, Bermudez C, Ortiz-Patron J, Garcia-Oliveira L, Zalazar F, Narvaez A, Spina JC, Orta R, Savluk L, Piano S, Marciano S, Gadano A. Cystatin C and Sarcopenia Predict Acute on Chronic Liver Failure Development and Mortality in Patients on the Liver Transplant Waiting List. *Transplantation*. 2020 Jul;104(7):e188-e198. doi: 10.1097/TP.0000000000003222. PMID: 32150034.
 14. Sarmast N, Ogola GO, Kouznetsova M, Leise MD, Bahirwani R, Maiwall R, Tapper E, Trotter J, Bajaj JS, Thacker LR, Tandon P, Wong F, Reddy KR, O'Leary JG, Masica A, Modrykamien AM, Kamath PS, Asrani SK. Model for End-Stage Liver Disease-Lactate and Prediction of Inpatient Mortality in Patients With Chronic Liver Disease. *Hepatology*. 2020 Nov;72(5):1747-1757. doi: 10.1002/hep.31199. PMID: 32083761.
 15. Kang SH, Jeong WK, Baik SK, Cha SH, Kim MY. Impact of sarcopenia on prognostic value of cirrhosis: going beyond the hepatic venous pressure gradient and MELD score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Oct;9(5):860-870. doi: 10.1002/jcsm.12333. PMID: 30371017; PMCID: PMC6204582.
 16. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, Wood NL, Gentry SE, Kwong AJ. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology*. 2021 Dec;161(6):1887-1895.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.050. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34481845; PMCID: PMC8608337.
 17. Massie AB, Caffo B, Gentry SE, Hall EC, Axelrod DA, Lentine KL, Schnitzler MA, Gheorghian A, Salvalaggio PR, Segev DL. MELD Exceptions and Rates of Waiting List Outcomes. *Am J Transplant*. 2011 Nov;11(11):2362-71. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03735.x. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21920019; PMCID: PMC3229963.
 18. Goldberg DA, Gilroy R, Charlton M. New organ allocation policy in liver transplantation in the United States. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2016 Oct 27;8(4):108-112. doi: 10.1002/cld.580. PMID: 31041075; PMCID: PMC6490206.
 19. Formica RN, Aeder M, Boyle G, Kucheryavaya A, Stewart D, Hirose R, Mulligan D. Simultaneous Liver-Kidney Allocation Policy: A Proposal to Optimize Appropriate Utilization of Scarce Resources. *Am J Transplant*. 2016 Mar;16(3):758-66. doi: 10.1111/ajt.13631. Epub 2016 Jan 30. PMID: 26603142.
 20. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, Vilstrup H, Jalan R. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol*. 2020 Dec;73(6):1526-1547. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.013. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33097308.
 21. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017 May;5(2):138-147. doi: 10.1093/gastro/gox013. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28533911; PMCID: PMC5421503.
 22. Kim D, Shin BS, Song I, Han S, Gwak MS, Kim GS, Kim JM, Choi G, Ko JS. Relationship Between Intraoperative Bispectral Index and Consciousness Recovery in Patients With Hepatic Encephalopathy Undergoing Liver Transplant: A Retrospective Analysis. *Transplant Proc*. 2019 Apr;51(3):798-804. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.10.031. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30979467.
 23. Zivković SA. Neurologic complications after liver transplantation. *World J Hepatol*. 2013 Aug 27;5(8):409-16. doi: 10.4254/wjh.v5.i8.409. PMID: 24023979; PMCID: PMC3767839.
 24. Hogan BJ, Gonsalkorala E, Heneghan MA. Evaluation of coronary artery disease in potential liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2017 Mar;23(3):386-395. doi: 10.1002/lt.24679. PMID: 27875636.
 25. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:517e73.
 26. De Gasperi A, Spagnolin G, Ornaghi M, Petró L, Biancofiore G. Preoperative cardiac assessment in liver transplant candidates. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020 Mar;34(1):51-68. doi: 10.1016/j.bpa.2020.02.002. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32334787.
 27. Chayanupatkul M, Liangpunsakul S. Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment. *Hepatol Int*. 2014 Jul;8(3):308-15. doi: 10.1007/s12072-014-9531-y. PMID: 25221635; PMCID: PMC4160726.
 28. Grinspan L.T., Verna E.C. (2018) Chronic Liver Failure and Hepatic Cirrhosis. In: Wagener G. (eds) *Liver Anesthesiology and Critical Care Medicine*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-64298-7_2

29. Izzy M, VanWagner LB, Lin G, Altieri M, Findlay JY, Oh JK, Watt KD, Lee SS; Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium. Redefining Cirrhotic Cardiomyopathy for the Modern Era. *Hepatology*. 2020 Jan;71(1):334-345. doi: 10.1002/hep.30875. Epub 2019 Oct 11. Erratum in: *Hepatology*. 2020 Sep;72(3):1161. PMID: 31342529; PMCID: PMC7288530.
30. Kazory A, Ronco C. Hepatorenal Syndrome or Hepatocardiorenal Syndrome: Revisiting Basic Concepts in View of Emerging Data. *Cardiorenal Med*. 2019;9(1):1-7. doi: 10.1159/000492791. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30223273.
31. Alvarez CS, Graubard BI, Thistle JE, Petrick JL, McGlynn KA. Attributable Fractions of Nonalcoholic Fatty Liver Disease for Mortality in the United States: Results From the Third National Health and Nutrition Examination Survey With 27 Years of Follow-up. *Hepatology*. 2020 Aug;72(2):430-440. doi: 10.1002/hep.31040. PMID: 31733165; PMCID: PMC7496113.
32. Prabhu A, Cargill T, Roberts N, Ryan JD. Systematic Review of the Clinical Outcomes of Iron Reduction in Hereditary Hemochromatosis. *Hepatology*. 2020 Oct;72(4):1469-1482. doi: 10.1002/hep.31405. PMID: 32500577.
33. Buksińska-Lisik M, Litwin T, Pasierski T, Członkowska A. Cardiac assessment in Wilson's disease patients based on electrocardiography and echocardiography examination. *Arch Med Sci*. 2019 Jul;15(4):857-864. doi: 10.5114/aoms.2017.69728. Epub 2017 Sep 7. PMID: 31360180; PMCID: PMC6657248.
34. Fähndrich S, Biertz F, Karch A, Kleibrink B, Koch A, Teschler H, Welte T, Kauczor HU, Janciauskiene S, Jörres RA, Greulich T, Vogelmeier CF, Bals R; COSYCONET investigators. Cardiovascular risk in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Res*. 2017 Sep 15;18(1):171. doi: 10.1186/s12931-017-0655-1. PMID: 28915894; PMCID: PMC5602961.
35. Serper M, Weinberg EM, Cohen JB, Reese PP, Taddei TH, Kaplan DE. Mortality and Hepatic Decompensation in Patients With Cirrhosis and Atrial Fibrillation Treated With Anticoagulation. *Hepatology*. 2021 Jan;73(1):219-232. doi: 10.1002/hep.31264. Epub 2020 Nov 9. PMID: 32267547; PMCID: PMC7541418.
36. Lu X, Wang Z, Yang L, Yang C, Song M. Risk Factors of Atrial Arrhythmia in Patients With Liver Cirrhosis: A Retrospective Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Jul 5;8:704073. doi: 10.3389/fcvm.2021.704073. PMID: 34291096; PMCID: PMC8286998.
37. An J, Shim JH, Kim SO, Lee D, Kim KM, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a registry-based matched case-control study. *Circulation*. 2014 Oct 14;130(16):1353-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009278. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25095888
38. Kazory A, Ronco C. Hepatorenal Syndrome or Hepatocardiorenal Syndrome: Revisiting Basic Concepts in View of Emerging Data. *Cardiorenal Med*. 2019;9(1):1-7. doi: 10.1159/000492791. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30223273.
39. DuBrock HM, Goldberg DS, Sussman NL, Bartolome SD, Kadry Z, Salgia RJ, Mulligan DC, Kremers WK, Kawut SM, Krowka MJ, Channick RN. Predictors of Waitlist Mortality in Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*. 2017 Jul;101(7):1609-1615. doi: 10.1097/TP.0000000000001666. PMID: 28207639; PMCID: PMC5481480.
40. Ward RA, Ajayi T, Aylward T, et al. Multi-disciplinary approach to perioperative risk assessment and post-transplant management for liver transplantation in a patient at risk for Brugada syndrome. *J Perioperat Pract* 2019;5:140e6.
41. Wijesundera DN, Beattie WS, Hillis GS, Abbott TEF, Shulman MA, Ackland GL, Mazer CD, Myles PS, Pearse RM, Cuthbertson BH; Measurement of Exercise Tolerance before Surgery Study Investigators, Myles PS, Shulman MA, Wallace S, Farrington C, Thompson B, Ellis M, Borg B, Kerridge RK, Douglas J, Brannan J, Pretto J, Godsall MG, Beauchamp N, Allen S, Kennedy A, Wright E, Malherbe J, Ismail H, Riedel B, Melville A, Sivakumar H, Murmane A, Kenchington K, Kirabiyik Y, Gurunathan U, Stonell C, Brunello K, Steele K, Tronsstad O, Masel P, Dent A, Smith E, Bodger A, Abolfathi M, Sivalingam P, Hall A, Painter TW, Macklin S, Elliott A, Carreira AM, Terblanche NCS, Pitt S, Samuels J, Wilde C, Leslie K, MacCormick A, Bramley D, Southcott AM, Grant J, Taylor H, Bates S, Towns M, Tippett A, Marshall F, Mazer CD, Kuna-singam J, Yagnik A, Crescini C, Yagnik S, McCartney CJL, Choi S, Somascanthan P, Flores K, Wijesundera DN, Beattie WS, Karkouti K, Clarke HA, Jerath A, McCluskey SA, Wasowicz M, Granton JT, Day L, Pazmino-Canizares J, Oh P, Belliard R, Lee L, Dobson K, Chan V, Brull R, Ami N, Stanbrook M, Hagen K, Campbell D, Short T, Van Der Westhuizen J, Higgle K, Lindsay H, Jang R, Wong C, Mcallister D, Ali M, Kumar J, Waymouth E, Kim C, Dimech J, Lorimer M, Tai J, Miller R, Sara R, Collingwood A, Olliff S, Gabriel S, Houston H, Dalley P, Hurford S, Hunt A, Andrews L, Navarra L, Jason-Smith A, Thompson H, McMillan N, Back G, Croal BL, Lum M, Martin D, James S, Filipe H, Pinto M, Kynaston S, Pearse RM, Abbott TEF, Phull M, Beilstein C, Bodger P, Everingham K, Hu Y, Niebrzegowska E, Corriea C, Creary T, Januszewska M, Ahmad T, Whalley J, Haslop R, McNeil J, Brown A, MacDonald N, Pakats M, Greaves K, Jhanji S, Raobaikady R, Black E, Rooms M, Lawrence H, Koutra M, Pirie K, Gertsman M, Jack S, Celinski M, Levett D, Edwards M, Salmon K, Bolger C, Loughney L, Seaward L, Collins H, Tyrell B, Tanton N, Golder K, Ackland GL, Stephens RCM, Gallego-Paredes L, Reyes A, Gutierrez Del Arroyo A, Raj A, Lifford R; International and National Coordinators; Central Project Office Operations Committee; CPET Methods Committee; Outcome Adjudication Committee; International Steering Committee. Integration of the Duke Activity Status Index into preoperative risk evaluation: a multicentre prospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2020 Mar;124(3):261-270. doi: 10.1016/j.bja.2019.11.025. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31864719.
42. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoefl A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Lüscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and

- management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014 Sep 14;35(35):2383-431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25086026.
43. Kaur H, Premkumar M. Diagnosis and Management of Cirrhotic Cardiomyopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 Jan-Feb;12(1):186-199. doi: 10.1016/j.jceh.2021.08.016. Epub 2021 Aug 21. PMID: 35068798; PMCID: PMC8766707.
 44. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, Erdogan A, DeWolf AM, Shah SJ, Fix OK, Kay N, Abecassis MI, Gheorghide M, Flaherty JD. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 12;58(3):223-31. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.026. PMID: 21737011.
 45. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):685-713; quiz 786-8. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010. PMID: 20620859. Zaidi A, Knight DS, Augustine DX, Harkness A, Oxborough D, Pearce K, Ring L, Robinson S, Stout M, Willis J, Sharma V; Education Committee of the British Society of Echocardiography. Echocardiographic assessment of the right heart in adults: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2020 Feb 27;7(1):G19-G41. doi: 10.1530/ERP-19-0051. PMID: 32105053; PMCID: PMC7077526.
 46. Henrique DMN, Malaguti C, Limonge TM, Siqueira MR, Patticcie TMF, Mira PAC, Laterza MC, Mourão-Junior CA, Paccce FHL, Chebli JMF. Six-Minute Walking Test as a Predictor of Clinical Decompensation in Patients with Cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2021 Mar 11;30(1):103-109. doi: 10.15403/jgld-3122. PMID: 33548126.
 47. Pimentel CFMG, Amaral ACC, Gonzalez AM, Lai M, Mota DO, Ferraz MLG, Junior WM, Kondo M. Six-minute walking test performance is associated with survival in cirrhotic patients. *World J Hepatol*. 2021 Nov 27;13(11):1791-1801. doi: 10.4254/wjh.v13.i11.1791. PMID: 34904046; PMCID: PMC8637663.
 48. Mizuno Y, Ito S, Hattori K, Nagaya M, Inoue T, Nishida Y, Onishi Y, Kamei H, Kurata N, Hasegawa Y, Ogura Y. Changes in Muscle Strength and Six-Minute Walk Distance Before and After Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2016 Dec;48(10):3348-3355. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.08.042. PMID: 27931580.
 49. Dang TT, Ebadi M, Abraldes JG, Holman J, Ashmead J, Montano-Loza AJ, Tandon P. The 6-Minute Walk Test Distance Predicts Mortality in Cirrhosis: A Cohort of 694 Patients Awaiting Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2021 Oct;27(10):1490-1492. doi: 10.1002/lt.26087. Epub 2021 Jul 31. PMID: 33905166.
 50. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE, Brawner CA, McConnell TR, Piña IL, Leifer ES, Fleg JL, Blackburn G, Fonarow GC, Chase PJ, Piner L, Vest M, O'Connor CM, Ehrman JK, Walsh MN, Ewald G, Bensimhon D, Russell SD; HF-ACTION Investigators. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 23;67(7):780-9. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.050. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 26;67(16):1979-80. PMID: 26892413; PMCID: PMC4761107.
 51. Ney M, Haykowsky MJ, Vandermeer B, Shah A, Ow M, Tandon P. Systematic review: pre- and post-operative prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in liver transplant candidates. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Oct;44(8):796-806. doi: 10.1111/apt.13771. Epub 2016 Aug 19. PMID: 27539029.
 52. Ow MM, Erasmus P, Minto G, Struthers R, Joseph M, Smith A, Warshow UM, Cramp ME, Cross TJ. Impaired functional capacity in potential liver transplant candidates predicts short-term mortality before transplantation. *Liver Transpl*. 2014 Sep;20(9):1081-8. doi: 10.1002/lt.23907. Epub 2014 Aug 4. PMID: 24805969.
 53. Neviere R, Edme JL, Montaigne D, Boleslawski E, Pruvot FR, Dharancy S. Prognostic implications of preoperative aerobic capacity and exercise oscillatory ventilation after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014 Jan;14(1):88-95. doi: 10.1111/ajt.12502. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24354872.
 54. Arena R, Guazzi M, Cahalin LP, Myers J. Revisiting cardiopulmonary exercise testing applications in heart failure: aligning evidence with clinical practice. *Exerc Sport Sci Rev*. 2014 Oct;42(4):153-60. doi: 10.1249/JES.0000000000000022. PMID: 25061999.
 55. Bolliger CT, Jordan P, Solèr M, Stulz P, Grädel E, Skarvan K, El-sasser S, Gonon M, Wyser C, Tamm M, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 May;151(5):1472-80. doi: 10.1164/ajrccm.151.5.7735602. PMID: 7735602.
 56. Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):719-24. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00411.x. PMID: 14717947.
 57. Bernal W, Martin-Mateos R, Lipcsey M, Tallis C, Woodsford K, McPhail MJ, Willars C, Auzinger G, Sizer E, Heneghan M, Cottam S, Heaton N, Wendon J. Aerobic capacity during cardiopulmonary exercise testing and survival with and without liver transplantation for patients with chronic liver disease. *Liver Transpl*. 2014 Jan;20(1):54-62. doi: 10.1002/lt.23766. Epub 2013 Nov 29. PMID: 24136710.
 58. VanWagner LB, Harinstein ME, Runo JR, Darling C, Serper M, Hall S, Kobashigawa JA, Hammel LL. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: An evaluation of the evidence and consensus recommendations. *Am J Transplant*. 2018 Jan;18(1):30-42. doi: 10.1111/ajt.14531. Epub 2017 Nov 18. PMID: 28985025; PMCID: PMC5840800.
 59. Adelman D, Kronish K, Ramsay MA. Anesthesia for Liver Transplantation. *Anesthesiol Clin*. 2017 Sep;35(3):491-508. doi: 10.1016/j.anclin.2017.04.006. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28784222.
 60. Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 May;30(3):260-4. doi: 10.1097/MOG.000000000000067. PMID: 24686436.

61. Cosarderelioglu C, Cosar AM, Gurakar M, Dagher NN, Gurakar A. Hepatopulmonary Syndrome and Liver Transplantation: A Recent Review of the Literature. *J Clin Transl Hepatol*. 2016 Mar 28;4(1):47-53. doi: 10.14218/JCTH.2015.00044. Epub 2016 Mar 15. PMID: 27047772; PMCID: PMC4807143.
62. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004 Nov;24(5):861-80. doi: 10.1183/09031936.04.00010904. PMID: 15516683.
63. Fuhrmann V, Krowka M. Hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol*. 2018 Sep;69(3):744-745. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.002. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29960651.
64. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, Sitbon O, Sokol RJ. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*. 2016 Jul;100(7):1440-52. doi: 10.1097/TP.0000000000001229. PMID: 27326810.
65. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology*. 2003 Jan;37(1):192-7. doi: 10.1053/jhep.2003.50023. PMID: 12500204.
66. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, Ramsay M, Davis GL. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007 May;7(5):1258-64. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01701.x. Epub 2007 Feb 7. PMID: 17286619.
67. Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: The Pulmonary Vascular Enigmas of Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020 Mar 2;15(Suppl 1):S13-S24. doi: 10.1002/cld.846. PMID: 32140210; PMCID: PMC7050952.
68. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):811-822. doi: 10.1016/j.jhep.2019.07.002. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31302175.
69. Velez JCQ, Therapondos G, Juncos LA. Reappraising the spectrum of AKI and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Mar;16(3):137-155. doi: 10.1038/s41581-019-0218-4. Epub 2019 Nov 13. Erratum in: *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jan 27; PMID: 31723234.
70. Virzi GM, Zhang J, Nalesso F, Ronco C, McCullough PA. The Role of Dendritic and Endothelial Cells in Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med*. 2018;8(2):92-104. doi: 10.1159/000485937. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29617002; PMCID: PMC5968234.
71. Allegretti AS, Parada XV, Endres P, Zhao S, Krinsky S, St Hillien SA, Kalim S, Nigwekar SU, Flood JG, Nixon A, Simonetto DA, Juncos LA, Karakala N, Wadei HM, Regner KR, Belcher JM, Nadim MK, Garcia-Tsao G, Velez JCQ, Parikh SM, Chung RT; HRS-HARMONY study investigators. Urinary NGAL as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021 May 11;12(5):e00359. doi: 10.14309/ctg.000000000000359. PMID: 33979307; PMCID: PMC8116001.
72. Čulafić D, Štulić M, Obrenović R, Miletić D, Mijač D, Stojković M, Jovanović M, Čulafić M. Role of cystatin C and renal resistive index in assessment of renal function in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 7;20(21):6573-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i21.6573. PMID: 24914379; PMCID: PMC4047343.
73. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol*. 2016 Oct;65(4):809-824. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.025. Epub 2016 May 26. PMID: 27238754.
74. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, Moore K, Lee SS, Durand F, Salerno F, Caraceni P, Kim WR, Arroyo V, Garcia-Tsao G; International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015 Apr;64(4):531-7. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308874. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25631669.
75. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ*. 2020 Sep 14;370:m2687. doi: 10.1136/bmj.m2687. PMID: 32928750.
76. Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, Kawaguchi T, Kurosaki M, Sakaida I, Shimizu M, Taniai M, Terai S, Nishikawa H, Hiasa Y, Hidaka H, Miwa H, Chayama K, Enomoto N, Shimosegawa T, Takehara T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol*. 2021 Jul;56(7):593-619. doi: 10.1007/s00535-021-01788-x. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34231046; PMCID: PMC8280040.
77. Mindikoglu AL, Pappas SC. New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;16(2):162-177.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.041. Epub 2017 Jun 7. Erratum in: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;16(6):988. PMID: 28602971; PMCID: PMC5831376.
78. Enestvedt CK. PRO: Simultaneous Liver-Kidney Transplantation in the Current Era: Still the Best Option. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021 Jan 13;16(6):266-271. doi: 10.1002/cld.980. PMID: 33489100; PMCID: PMC7805296.
79. Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:243-9. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.243. PMID: 26637729
80. Nilles KM, Flamm SL. Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: New Management Strategies. *Clin Liver Dis*. 2020 Aug;24(3):437-451. doi: 10.1016/j.cld.2020.04.009. Epub 2020 May 31. PMID: 32620282.
81. McMurry HS, Jou J, Shatzel J. The hemostatic and thrombotic complications of liver disease. *Eur J Haematol*. 2021 Oct;107(4):383-392. doi: 10.1111/ejh.13688. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34258797
82. Flores B, Trivedi HD, Robson SC, Bonder A. Hemostasis, bleeding and thrombosis in liver disease. *J Transl Sci*. 2017 May;3(3):10.15761/JTS.1000182. doi: 10.15761/JTS.1000182. Epub 2017 Mar 4. PMID: 30221012; PMCID: PMC6136435

83. Hum J, Amador D, Shatzel JJ, Naugler WE, Ahn J, Zaman A, Chang M, Jou JH. Thromboelastography Better Reflects Hemostatic Abnormalities in Cirrhotics Compared With the International Normalized Ratio. *J Clin Gastroenterol*. 2020 Sep;54(8):741-746. doi: 10.1097/MCG.0000000000001285. PMID: 31764489; PMCID: PMC7234893.
84. Premkumar M, Sarin SK. Current Concepts in Coagulation Profile in Cirrhosis and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020 Nov 3;16(4):158-167. doi: 10.1002/cld.976. PMID: 33163169; PMCID: PMC7609701
85. Bos S, van den Boom B, Kamphuisen PW, Adelmeijer J, Blokkzijl H, Schreuder T, Lisman T. Haemostatic Profiles are Similar across All Aetiologies of Cirrhosis. *Thromb Haemost*. 2019 Feb;119(2):246-253. doi: 10.1055/s-0038-1676954. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30609442.
86. Pandey CK, Singh A, Kajal K, Dhankhar M, Tandon M, Pandey VK, Karna ST. Intraoperative blood loss in orthotopic liver transplantation: The predictive factors. *World J Gastrointest Surg*. 2015 Jun 27;7(6):86-93. doi: 10.4240/wjgs.v7.i6.86. PMID: 26131330; PMCID: PMC4478560.
87. Fatourou EM, Tsochatzis EA. Transfusion strategies in patients with cirrhosis: less is more. *Liver Int*. 2016 Apr;36(4):503-4. doi: 10.1111/liv.13056. PMID: 27005695.
88. Lisman T, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Roberts L, Stanworth S, Thachil J, Tripodi A. The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease. *J Thromb Haemost*. 2021 Apr;19(4):1116-1122. doi: 10.1111/jth.15239. PMID: 33792172; PMCID: PMC8252070.
89. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019 Jul;157(1):34-43.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.070. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30986390
90. Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, Lisman T, Caldwell SH, Violi F; faculty of the 7th International Coagulation in Liver Disease. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thromb Haemost*. 2018 Aug;118(8):1491-1506. doi: 10.1055/s-0038-1666861. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30060258; PMCID: PMC6202935.
91. Liu P, Hum J, Jou J, Scanlan RM, Shatzel J. Transfusion strategies in patients with cirrhosis. *Eur J Haematol*. 2020 Jan;104(1):15-25. doi: 10.1111/ejh.13342. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31661175; PMCID: PMC7023893
92. Northup P, Reutemann B. Management of Coagulation and Anticoagulation in Liver Transplantation Candidates. *Liver Transpl*. 2018 Aug;24(8):1119-1132. doi: 10.1002/lt.25198. PMID: 30142249.
93. Lee SJ, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. The safety and efficacy of vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *Int J Cardiol*. 2015 Feb 1;180:185-91. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.183. Epub 2014 Nov 27. PMID: 25463361.
94. Qi X, De Stefano V, Li H, Dai J, Guo X, Fan D. Anticoagulation for the treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med*. 2015 Jan;26(1):23-9. doi: 10.1016/j.ejim.2014.12.002. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25566699.
95. Aby ES, Saab S. Frailty, Sarcopenia, and Malnutrition in Cirrhotic Patients. *Clin Liver Dis*. 2019 Nov;23(4):589-605. doi: 10.1016/j.cld.2019.06.001. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31563213
96. Liapakis AM, Morris E, Emre S. Frailty in liver transplantation: A comprehensive review. *Hepatology Forum* 2021; 2(2):80-88. doi: 10.14744/hf.2021.2021.0023
97. Meyer F, Bannert K, Wiese M, Esau S, Sautter LF, Ehlers L, Aghdassi AA, Metges CC, Garbe LA, Jaster R, Lerch MM, Lamprecht G, Valentini L. Molecular Mechanism Contributing to Malnutrition and Sarcopenia in Patients with Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 28;21(15):5357. doi: 10.3390/ijms21155357. PMID: 32731496; PMCID: PMC7432938.
98. McIsaac DI, MacDonald DB, Aucoin SD. Frailty for Perioperative Clinicians: A Narrative Review. *Anesth Analg*. 2020 Jun;130(6):1450-1460. doi: 10.1213/ANE.0000000000004602. PMID: 32384334
99. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*. 2016 Dec;65(6):1232-1244. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.040. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27515775; PMCID: PMC5116259
100. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, Feng S. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2017 Aug;66(2):564-574. doi: 10.1002/hep.29219. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28422306; PMCID: PMC5519430.
101. Lai JC, Sonnenday CJ, Tapper EB, Duarte-Rojo A, Dunn MA, Bernal W, Carey EJ, Dasarathy S, Kamath BM, Kappus MR, Montano-Loza AJ, Nagai S, Tandon P. Frailty in liver transplantation: An expert opinion statement from the American Society of Transplantation Liver and Intestinal Community of Practice. *Am J Transplant*. 2019 Jul;19(7):1896-1906. doi: 10.1111/ajt.15392. Epub 2019 May 8. PMID: 30980701; PMCID: PMC6814290
102. Dunn MA, Rogal SS, Duarte-Rojo A, Lai JC. Physical Function, Physical Activity, and Quality of Life After Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2020 May;26(5):702-708. doi: 10.1002/lt.25742. PMID: 32128971; PMCID: PMC8063858.
103. Janaudis-Ferreira T, Mathur S, Deliva R, Howes N, Patterson C, Räkäl A, So S, Wickerson L, White M, Avitzur Y, Johnston O, Heywood N, Singh S, Holdsworth S. Exercise for Solid Organ Transplant Candidates and Recipients: A Joint Position Statement of the Canadian Society of Transplantation and CAN-RESTORE. *Transplantation*. 2019 Sep;103(9):e220-e238. doi: 10.1097/TP.0000000000002806. PMID: 31461743.
104. Lai JC, Segev DL, McCulloch CE, Covinsky KE, Dodge JL, Feng S. Physical frailty after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2018 Aug;18(8):1986-1994. doi: 10.1111/ajt.14675. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29380529; PMCID: PMC6066446.

105. Yanagawa S, Tahara H, Tanaka Y, Shimizu S, Ohira M, Ide K, Ohdan H. Analysis of Risk Factors Affecting Incidence of Osteoporosis and Fragility Fractures in Liver Transplant Recipients. *Ann Transplant*. 2021 Feb 5;26:e925475. doi: 10.12659/AOT.925475. PMID: 33542170; PMCID: PMC7871462.
106. Kothari AN, Yau RM, Blackwell RH, Schaidle-Blackburn C, Markossian T, Zapf MA, Lu AD, Kuo PC. Inpatient Rehabilitation after Liver Transplantation Decreases Risk and Severity of 30-Day Readmissions. *J Am Coll Surg*. 2016 Jul;223(1):164-171.e2. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.061. Epub 2016 Feb 13. PMID: 27049779; PMCID: PMC5105886.
107. Bos GJFJ, T.H.M. Lelieveld O, Scheenstra R, Sauer PJJ, Geertzen JHB, Dijkstra PU. Physical activity and aerobic fitness in children after liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2019;e13465 doi:10.1111/petr.13465
108. Hammad A, Kaido T, Aliyev V, Mandato C, Uemoto S. Nutritional Therapy in Liver Transplantation. *Nutrients*. 2017 Oct 16;9(10):1126. doi: 10.3390/nu9101126. Erratum in: *Nutrients*. 2018 Dec 18;10(12); PMID: 29035319; PMCID: PMC5691742.
109. Anastácio LR, Davisson Correia MI. Nutrition therapy: Integral part of liver transplant care. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22(4):1513-22. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1513. PMID: 26819518; PMCID: PMC4721984.
110. Beekman L, Berzigotti A, Banz V. Physical Activity in Liver Transplantation: A Patient's and Physicians' Experience. *Adv Ther*. 2018 Nov;35(11):1729-1734. doi: 10.1007/s12325-018-0797-7. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30328060; PMCID: PMC6223989.