

Introducción

Reactividad cerebrovascular

Corina Puppo

Departamento de Emergencia. Hospital de Clínicas. Uruguay.
2016

El aporte de oxígeno y nutrientes al cerebro depende de la regulación del flujo sanguíneo cerebral (FSC), el cual está estrechamente controlado por diferentes mecanismos, entre ellos la autorregulación cerebral (ARC) o regulación *presora* de la circulación cerebral.

Un concepto más amplio es el de reactividad cerebrovascular. Esta se define como la capacidad del lecho arteriolar cerebral de responder a *distintos estímulos* con cambios en las resistencias cerebrovasculares. Según cuál sea dicho estímulo, la reactividad cerebrovascular se puede clasificar en:

- reactividad al CO₂,
- a fármacos (ejemplo: indometacina),
- reactividad metabólica (actividad neuronal),
- autorregulación cerebral (regulación presora).

La autorregulación cerebral mantiene constante la perfusión en un rango amplio de valores de presión arterial. Los límites superior e inferior de este amplio rango de presiones son los llamados umbrales autorregulatorios mínimo y máximo.

A diferencia del mecanismo autorregulatorio, que *mantiene la constancia* del FSC, los otros mecanismos de reactividad cerebrovascular cerebral que también regulan la perfusión cerebral, *modifican* la perfusión cuando el estímulo cambia (pCO₂, actividad neuronal).

Autorregulación cerebral

La autorregulación cerebral (ARC) es la propiedad de la circulación cerebral de mantener un flujo sanguíneo cerebral (FSC) estable, a pesar de cambios en la presión arterial de la sangre que llega al cerebro.

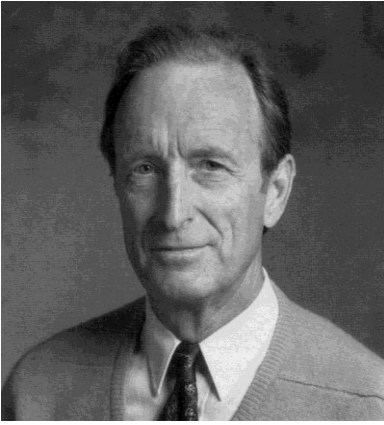


Figura 1: Profesor Niels Lassen, quien describió la curva de autorregulación cerebral.

El término fue acuñado por el Prof. Niels Lassen. Este investigador danés generó la llamada curva de autorregulación a mediados del siglo XX. Llegó a la conclusión de que existía una estabilidad del flujo sanguíneo cerebral revisando los resultados de diferentes investigadores que habían estudiado cómo variaba el FSC en grupos de voluntarios y pacientes a diferentes presiones arteriales. Hizo un pool utilizando los diferentes resultados. Concluyó que el FSC se conservaba estable entre dos límites de presión arterial, a los que llamó «umbrales» superior e inferior de la ARC. La descripción clásica de Lassen sobre la ARC expresa que el FSC se mantiene constante a través de un amplio rango de presión arterial media (60-150 mmHg).

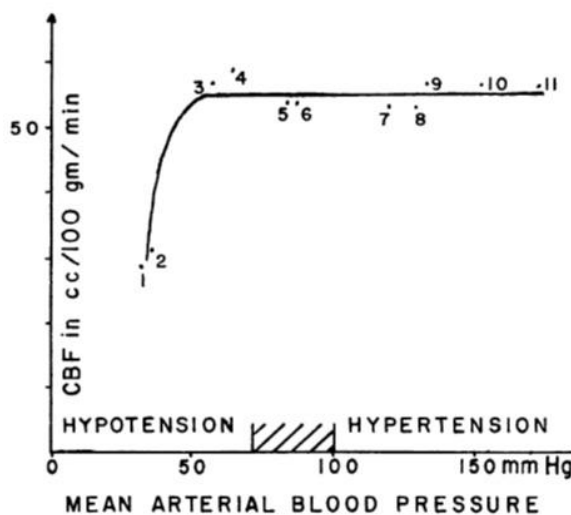


Figura 2: La curva de autorregulación del trabajo pionero de Lassen. En las ordenadas está graficado el FSC en cc/100 mg*min, en las ordenadas la PAM. Se muestran los valores medios de sujetos reportados en siete estudios. Se seleccionaron diferentes condiciones, agudas y crónicas, caracterizadas por cambios en PA. En total, la figura se basa en 376 determinaciones individuales. 1 y 2: hipotensión grave inducida por drogas; 3 y 4: hipotensión moderada inducida por drogas; 5 y 6: mujeres embarazadas sanas y hombres jóvenes sanos; 7: hipertensión inducida por drogas; 8: toxemia gravídica hipertensiva; 9, 10, 11: hipertensión esencial.

El concepto de ARC ha ido evolucionando a lo largo de los años. Esta gráfica ha pasado a ser más conocida como curva de autorregulación cerebral *estática*, para diferenciarse del concepto de autorregulación cerebral *dinámica* que apareció treinta años después, luego que se desarrollaran técnicas que permitieran ver la respuesta instantánea del FSC ante cambios bruscos de presión. Es decir, apareció el *tiempo* como nuevo parámetro a tener en cuenta al estudiar autorregulación.

Del punto de vista ontológico, el mecanismo autorregulatorio es un mecanismo protector; permite que el flujo sanguíneo cerebral que llega al capilar cerebral aportando nutrientes, fundamentalmente oxígeno y glucosa, sea independiente de los cambios tensionales. Esto permite que el capilar no se «inunde ni se seque», lo que llevaría en el primer caso a la rotura de la barrera hematoencefálica con edema cerebral vasogénico y sangrado, y en el segundo a la isquemia cerebral. De esta manera, se ha visto que los pacientes que pierden la ARC en el curso de diferentes patologías neurológicas o con compromiso neurológico por otras enfermedades tienen peor evolución que los pacientes que conservan la ARC. Es esta una primera *utilidad* del estudio de la ARC: permite establecer un *pronóstico*.

Por otro lado, y aún más importante, tiene también *utilidad terapéutica*: permite conocer cuál es la presión de perfusión o el segmento de presión arterial dentro del que un determinado paciente tiene posibilidad de mantener un FSC adecuado, sin isquemia ni edema. De esta manera, permite al clínico *individualizar* el tratamiento.

Métodos de medida de la ARC

Dado que la ARC es una respuesta del FSC a los cambios en PA, para evaluarla es necesario tener un método de medida de la presión arterial y un método de medida (directo o indirecto) del FSC.

Métodos de medida de la PA

En el paciente crítico es frecuente la medida invasiva de la presión arterial, a través de un catéter arterial, más frecuentemente en la arteria radial. Esto permite medir en forma continua la presión. En el paciente sin catéter intraarterial se puede medir en forma intermitente con un esfigmomanómetro o en forma continua con diferentes métodos, entre los cuales el más usado es el basado en pletismografía. En el paciente neurológico crítico, muchas veces con aumento de su presión intracraneana, es necesario recordar que la presión que llega a los vasos de resistencia es la PPE. ($PPE = PAM - PIC$). En el paciente con riesgo de HIC debe tenerse en cuenta la PIC.

Métodos para evaluar FSC

Para el estudio del FSC es posible usar métodos muy sofisticados, algunos de ellos proporcionan inclusive el valor absoluto del FSC (ej.: tomografía de emisión de positrones (PET) con ^{15}O). Sin embargo, estos métodos son frecuentemente basados en imágenes, dan una buena resolución espacial, pero a expensas de carecer de resolución temporal. Además, requieren traslado de los pacientes, lo que es difícil de implementar y frecuentemente riesgoso en pacientes críticos. El único método que permite estudiar en forma no invasiva los cambios instantáneos regionales del FSC al lado de la cama del paciente es el Doppler transcraneano. (El láser Doppler lo permite, pero se trata de un método invasivo, local, y aún muy nuevo).

El Doppler transcraneano mide *velocidad* de FSC (VF), no mide FSC. Sin embargo, los cambios de VF estiman cambios de FSC, por lo que la técnica es sumamente útil para medir autorregulación cerebral. Para esto es necesario que el transductor Doppler se mantenga en un ángulo incambiado en relación al vaso del que se está midiendo la VF.

Los métodos que evalúan oxigenación, como la espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS), la diferencia arterio-yugular de oxígeno (DAYO2), o la presión tisular de oxígeno (PtiO2), pueden, en algunas circunstancias, ser usados como sustitutos de flujo. Dado que la oxigenación cerebral depende de un balance entre la entrega y el consumo de O₂, si es posible fijar el consumo, la oxigenación dependerá únicamente de la entrega que a su vez depende del FSC. Para que el consumo se mantenga lo más constante posible, el paciente debe estar tranquilo, sin dolor, sin crisis eléctricas. Todo esto es posible de obtener en un paciente crítico sedado, analgesiado y con tratamiento antiepiléptico controlado.

En forma indirecta, el monitoreo de la PIC también permite evaluar la ARC. Para entender su uso es necesario recordar cómo se realiza el mantenimiento del FSC. En esta respuesta están involucrados los pequeños vasos de resistencia de la circulación cerebral. Estos son las pequeñas arteriolas, los vasos leptomeníngeos y los esfínteres precapilares. Estos vasos forman una ramificación muy extendida en el cerebro, y representan la exclusiva que permite llegar un mayor o menor caudal de sangre al lecho capilar.

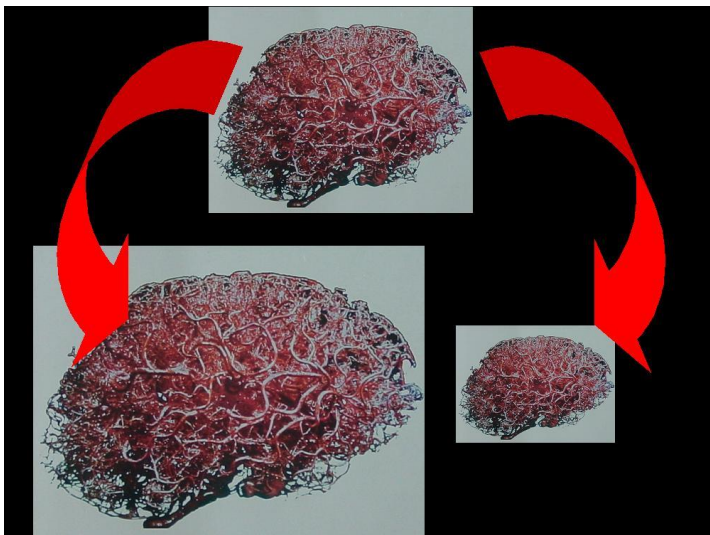


Figura 3: Esquema de los cambios en volumen sanguíneo cerebral generado por una vasodilatación (aumento del VSC), o por una vasoconstricción (disminución del VSC) de los pequeños vasos de resistencia.

Al aumentar la PPE, los vasos de resistencia se contraen protegiendo de esta manera una llegada masiva de sangre a altas presiones al lecho capilar. Al disminuir la PPE, los pequeños vasos de resistencia se dilatan facilitando así la llegada de sangre —cuya presión está disminuyendo— al lecho capilar. Esta respuesta de contracción o dilatación de la microvasculatura tiene también su repercusión sobre la PIC. Al contraerse los vasos, se genera una disminución del volumen sanguíneo cerebral (VSC), y al dilatarse un aumento del VSC. Este aumento o disminución del VSC tendrá mayor o menor repercusión sobre la PIC dependiendo en qué zona de la curva de compliance o de Langfitt esté funcionando el sistema craneoencefálico.

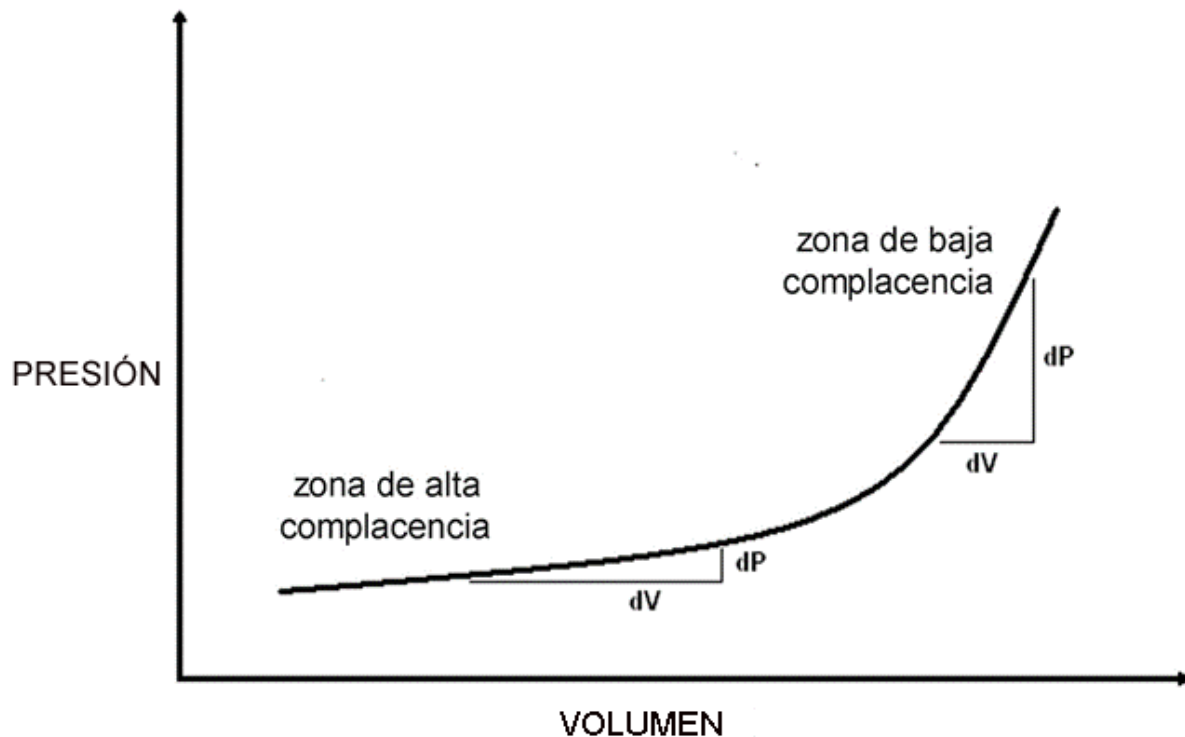


Figura 4: Curva de Langfitt, o de complacencia del sistema cráneo encefálico. La relación entre un volumen determinado agregado dentro de la cavidad craneana es exponencial. Un determinado volumen causa un cambio pequeño de presión si ocurre en la parte horizontal de la curva y un volumen igual, o incluso menor, causa un aumento mucho mayor de la PIC si está en la zona de complacencia disminuida.

Si existe buena compliance, y el sistema está funcionando en la zona horizontal de la curva, el aumento de volumen generado por una vasodilatación de los vasos de resistencia generará muy escaso cambio en la PIC. Si, por el contrario, ya se ha utilizado todo el buffer espacial y el sistema está funcionando en la parte de ascenso exponencial de la curva el cambio de presión, en más o en menos, será importante.

Estudio de la autorregulación estática

Para estudiar la autorregulación estática debemos generar un cambio lento en la presión arterial (para enfocarnos en la autorregulación estática y no evaluar los cambios instantáneos de las resistencias vasculares). Observaremos el cambio en velocidad de flujo sanguíneo cerebral (VF) que se genera. De esta manera, podemos tener en forma esquemática dos tipos de respuesta: el cambio de VF es nulo o el cambio de VF sigue pasivamente al cambio de PA.

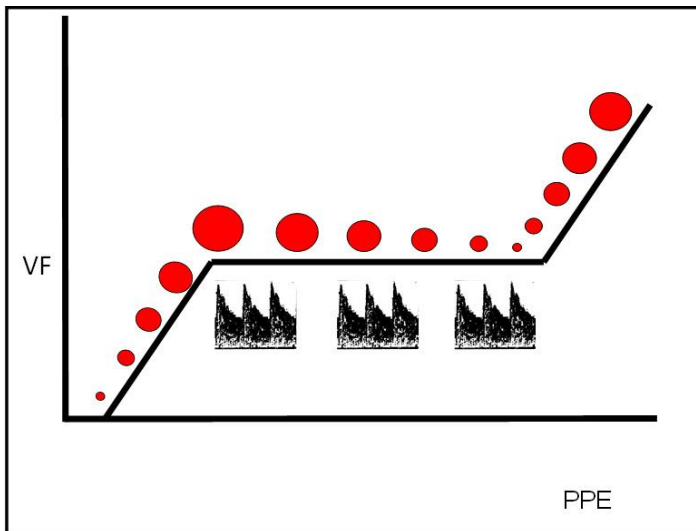


Figura 5: Curva de autorregulación. Se esquematiza sobre el plateau autorregulatorio el cambio en el diámetro del área de sección transversal de los pequeños vasos de resistencia. Debajo del plateau se esquematiza cómo el mantenimiento de la velocidad de flujo cerebral medida con el DTC nos permite afirmar que la ARC está conservada.

En el primer caso la ARC estará conservada y en el segundo estará alterada.

Esta respuesta nunca es «todo o nada», por lo que es importante poder graduarla. Hay diferentes métodos para darle un valor. Una de ellas es estudiar la correlación que existe entre las dos variables.

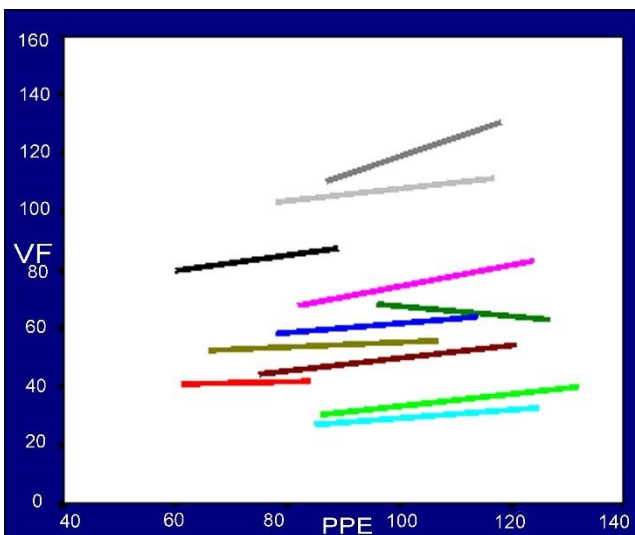


Figura 6: ARC evaluada con VF (eje y) y PPE (eje x) en once pacientes con TEC grave. Obsérvese que estas rectas (una por paciente) solo permiten evaluar la respuesta a determinadas cifras de PPE. Para darle valor a cada una de estas respuestas, se puede calcular su pendiente o usar el coeficiente de correlación.

Recordemos que el coeficiente de correlación (Pearson) entre dos variables cuantitativas, como en este caso, es un valor que va de -1 a +1. El valor +1 implica que las variables aumentan en forma directamente proporcional; el valor -1 implica que varían en forma indirectamente proporcional, y la respuesta cero implica que no hay relación.

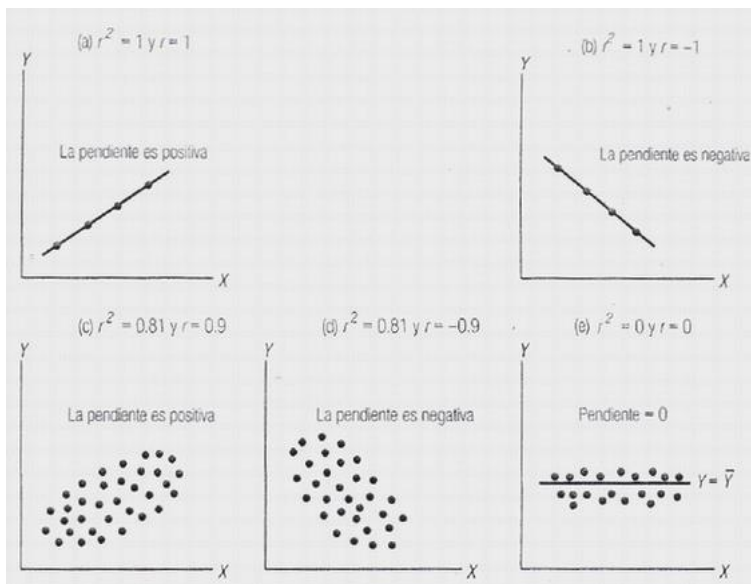


Figura 7: Esquema del coeficiente de correlación entre dos variables cuantitativas.

En el caso de la correlación entre VF y PPE, un valor cero implicaría que la VF no cambia cuando la PPE aumenta o disminuye, por lo tanto, cero es un valor de ARC conservada. Un valor negativo implica también que hay una respuesta activa de los vasos de resistencia, o sea autorregulación conservada. Un valor positivo implica que cuando aumenta la PA aumenta el flujo, es decir, que en el intervalo de presión evaluado la autorregulación es defectuosa.

Monitoreo continuo: índices Mx y Prx y PPE óptima

El grupo de la Universidad de Cambridge, liderado por el Prof. Marek Czosnyka, ha introducido la medida de la autorregulación cerebral en forma continua. Esta se basa en el conocimiento de que tanto la PA como la PIC y, por lo tanto, la PPE presentan variaciones lentas espontáneas. De esta manera, se usa como estímulo autorregulatorio a estas variaciones espontáneas y se observa la respuesta del FSC (medida a través de las variaciones de la VF). Como veremos más adelante, también se puede usar en lugar del FSC las variaciones de la PIC.

Para realizar un monitoreo continuo es necesario contar con un sistema de adquisición de señales y un programa de procesamiento de los datos adquiridos. Los datos de los diferentes monitores (PA, VF, PIC) se adquieren simultáneamente a una frecuencia de al menos 50 Hz (50 muestras por segundo). Luego de adquiridos, se procesan los datos crudos, se identifican y se quitan los artefactos y se promedian los valores de cada señal cada pocos segundos. De esta manera, se obtiene la media de cada valor.

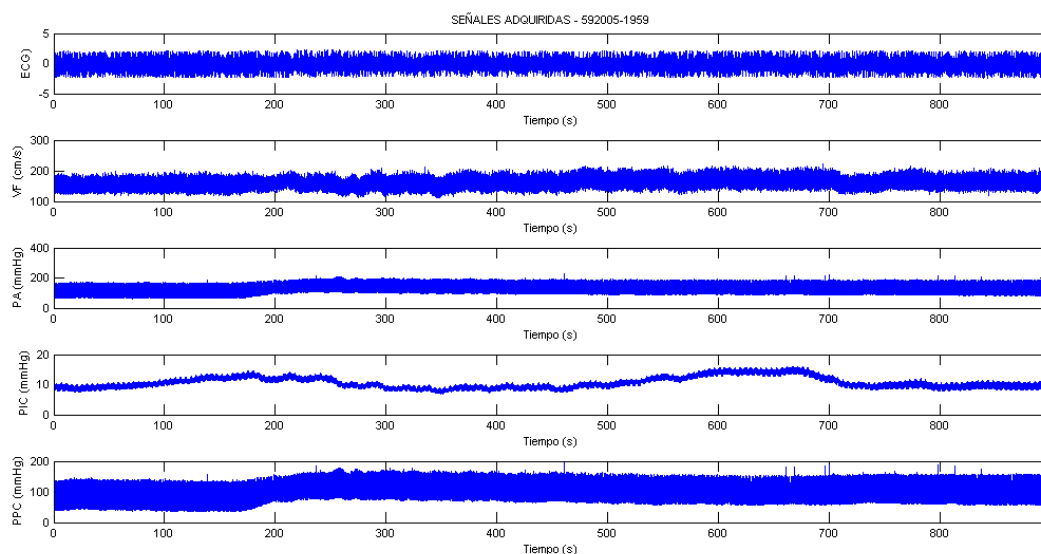


Figura 8: Señales adquiridas. En abscisas se grafica el tiempo. En este caso se ha adquirido durante 900 segundos. De arriba abajo se muestran las señales crudas adquiridas en un paciente con TEC grave: ECG, VF, PA, PPC. A pesar de ser autorregulación continua, en este caso se ha generado un cambio en la PA del paciente usando drogas vasoactivas. Corresponde a un caso de TEC grave del CTI del Hospital de Clínicas de Montevideo.

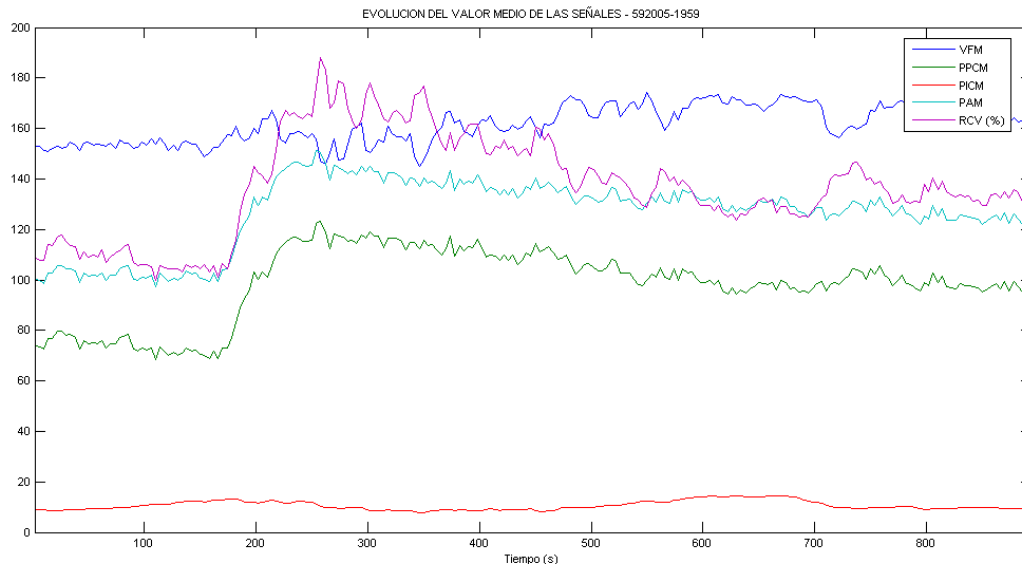


Figura 9: Evolución de valores medios. Gráfica conjunta. En las abscisas se grafica el tiempo, que es el mismo de la figura previa, ya que se trata del mismo caso. En las ordenadas se grafica el valor promedio de cada señal calculado cada 4 segundos, en diferentes colores: Azul(VFM) –velocidad de flujo media en cm/s; turquesa (PAM) –presión arterial media, en mmHg; rojo (P1CM) –presión intracraneana media, en mmHg; las otras dos señales son calculadas a partir de las primeras. Verde (PPCM) –presión de perfusión encefálica media calculada como $PPCM = PAM - P1CM$, en mmHg; violeta (RCV %) –resistencias cerebrovasculares calculadas como porcentaje, $RCV \% = PPEM / VFM * 100$

Índice de autorregulación calculado con velocidad media (Mx)

A través del monitoreo continuo, han definido en primer lugar el coeficiente Mx, coeficiente de correlación móvil entre la velocidad media del FSC medida con DTC y la PPE.



Figura 10: Profesor Marek Czosnyka, de la Universidad de Cambridge, quien, con su grupo de investigación de la física del cerebro, ha generado la escuela de autorregulación continua.

¿Qué significa coeficiente de correlación móvil?

Significa que se toman los primeros minutos del estudio, por ejemplo, 4 minutos, y se analiza la correlación entre los valores medios de las dos variables en ese período de tiempo. Esta correlación da un valor entre

+1 y -1, como se ha explicado previamente que, a su vez, será el primer punto de la curva continua de Mx. Este intervalo o «ventana» de cuatro minutos se va «corriendo» en el tiempo de a muy pocos segundos (entre 4 y 10), superponiéndose casi totalmente con el anterior. Del estudio de 4 minutos «casi iguales», solamente se liberan unos pocos valores de las variables correspondientes a los primeros 4-10 segundos y se toman unos nuevos valores correspondientes a 4-10 segundos al final, con lo que se logra un nuevo punto correspondiente a la nueva ventana muy cercana y similar a la primera. El segundo punto estará a 4-10 segundos del primero, de acuerdo al movimiento que se le haya dado a la ventana de correlación móvil y así sucesivamente. Se logra finalmente una curva de autorregulación continua (cuyos puntos estarán separados entre 4 a 10 segundos, de acuerdo al movimiento que se le haya dado a la ventana), de igual duración que todo el neuromonitoreo, menos los cuatro primeros minutos. Cuanto más cercana al cero o negativa sea esta curva se pone en evidencia una mejor autorregulación, ya que cualesquiera de estas dos respuestas significan que las resistencias cerebrovasculares están activas, que aumentan cuando aumenta la presión y que no permiten que el flujo aumente en forma pasiva. Se ha propuesto un límite de + 0.2 como umbral. Para darle un valor a toda una adquisición de un determinado tiempo, por ejemplo, de dos horas, se hace un promedio de todos los valores de Mx obtenidos durante la adquisición.

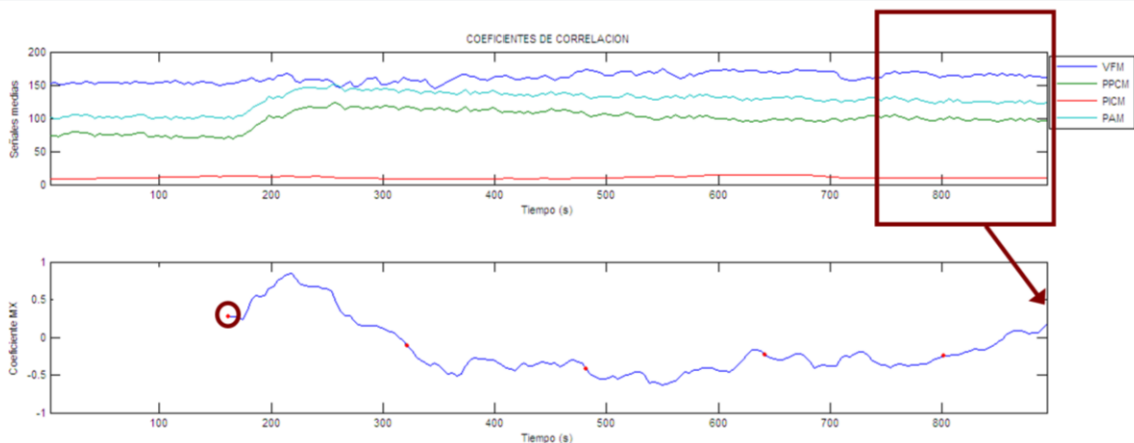
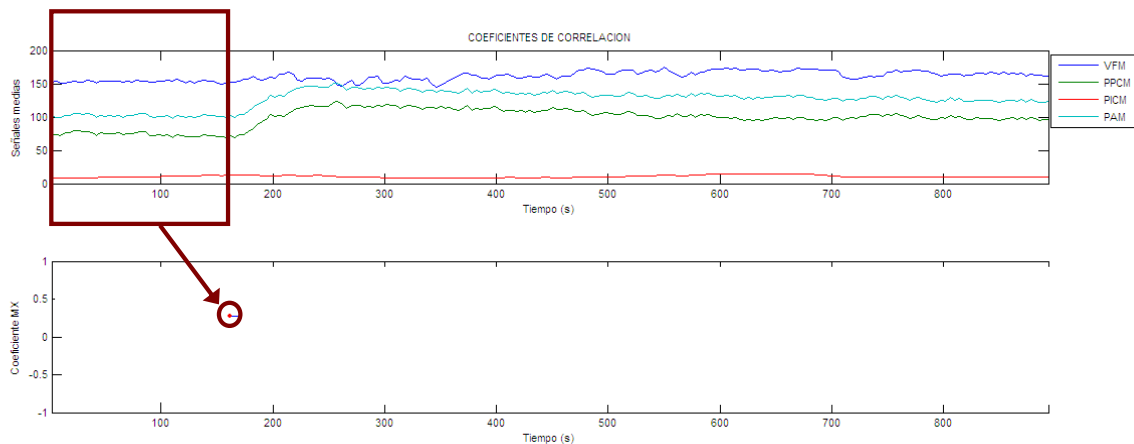


Figura 11: Esquema del método de cálculo del coeficiente Mx: la correlación entre los valores medios de PPCM (presión de perfusión cerebral media) y VFM (velocidad de flujo media) durante el tiempo esquematizado por la ventana móvil (en este caso es de 4 minutos) da un valor entre +1 y -1 que corresponde

a un punto en la línea de Mx. La ventana se va moviendo de a pocos segundos en el tiempo, generando así los puntos sucesivos y una línea «continua». La separación de los puntos de la línea será igual al número de segundos que se corre la ventana móvil. En el esquema se muestra la generación del primer y del último punto en la adquisición.

PPE óptima

Esta medida de la autorregulación cerebral «continua» ha permitido individualizar la mejor PPE para cada paciente: la propuesta se basa en reordenar los valores de intervalos de presión en los que se evaluaron los índices Mx en el párrafo anterior. Se reorganizan los valores obtenidos mediante la gráfica de los valores de los diferentes rangos de presión, de a 5 mm Hg, en orden ascendente; en las abscisas y en las ordenadas se grafican los valores de Mx correspondientes a cada intervalo. Se consigue de esta manera una curva en la que cada intervalo de PPE muestra cómo se comportó la autorregulación. Se identifica como la mejor PPE a la que coincide con los menores Mx, siempre que sean menores a 0.2 o 0.3. Si todos los valores son mayores a estos, no se podrá identificar una PPE óptima. Las curvas de PPE óptima pueden identificar un valor único, una tendencia a valores mejores hacia la derecha (presiones mayores), hacia la izquierda, (presiones menores) e inclusive un rango de presiones entre los que los Mx son bajos, aumentando hacia los extremos, con una forma «en cubeta». En algunos casos los Mx son todos buenos.

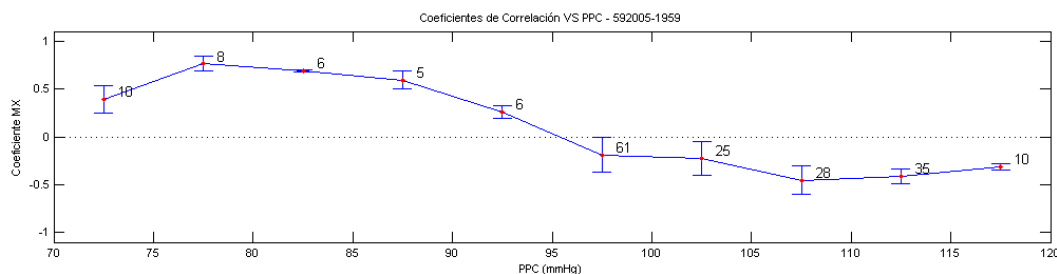


Figura 12: Mejor presión de perfusión estudiada con el Coeficiente Mx. En el mismo caso que estamos analizando, al reordenar las ventanas según la PPE a la que corresponden, se obtiene una nueva gráfica que muestra los valores de los coeficientes Mx en las ordenadas en relación a la PPE que se grafica en las abscisas. Al observar los valores de los Mx, vemos, en este caso, que los valores más altos (mala autorregulación) corresponden a los menores valores de PPE. Los valores de Mx van descendiendo hacia la derecha, lo cual pone en evidencia que, en este paciente, en este momento de su evolución, su autorregulación se maneja mejor hacia valores elevados de PPE, por encima de 90 mmHg, con un mínimo que se encuentra alrededor de 107 mmHg. Este correspondería a la PPE óptima calculada con el Mx.

En relación a la técnica, la dificultad que presenta es la fijación del transductor Doppler a la región temporal del paciente durante un tiempo prolongado. El transductor debe mantenerse con ángulo de insonación incambiado, para que los cambios de velocidad reflejen en forma exacta los cambios de flujo. Esto es difícil, por lo que las adquisiciones de más de dos horas son muy poco frecuentes. En general, se estima que media hora de monitoreo sería suficiente para poder calcular la autorregulación a diferentes presiones.

Índice de Reactividad Presora (Prx)

Como solución al problema de las dificultades técnicas que enfrenta el monitoreo continuo con DTC, y como una forma diferente de encarar este problema, se ha medido la reactividad vasomotora presora cerebral

con el índice Prx (*pressure reactivity index*). En este caso, también se correlacionan dos variables a lo largo del tiempo con ventanas móviles, pero las variables son la PAM y la PIC. Es, por lo tanto, más invasivo ya que necesita un dispositivo de monitoreo invasivo de PIC, pero tiene la ventaja de que se puede realizar en forma prácticamente permanente mientras el paciente se encuentra con el monitoreo de PIC, es decir a lo largo de varios días.

Cuando se correlaciona PAM con PIC, se debe recordar que entre el cambio o mantenimiento de flujo generado por el mecanismo autorregulatorio cerebral se encuentran las resistencias cerebrovasculares. Si estas aumentan (es decir, los pequeños vasos se dilatan) el VSC disminuye y si, por el contrario, los pequeños vasos se contraen el VSC disminuye. Un aumento o disminución de volumen cerebral va a impactar de diferente manera en la PIC, según en qué zona de la curva de compliance craneoencefálica esté funcionando el sistema. Si está en la zona de baja compliance, un pequeño cambio de volumen generará un gran cambio de presión y a la inversa, si el sistema está funcionando en la zona de mayor compliance, un cambio mayor de volumen, —tanto positivo como negativo— puede generar un cambio mínimo de la PIC. Por lo tanto, si en un determinado paciente la PA aumenta y la PIC aumenta podemos decir que hubo vasodilatación de las arteriolas de resistencia y esto habla de poca capacidad autorregulatoria. También podemos inferir que el sistema está funcionando en la zona menos complaciente de la curva de Langfitt.

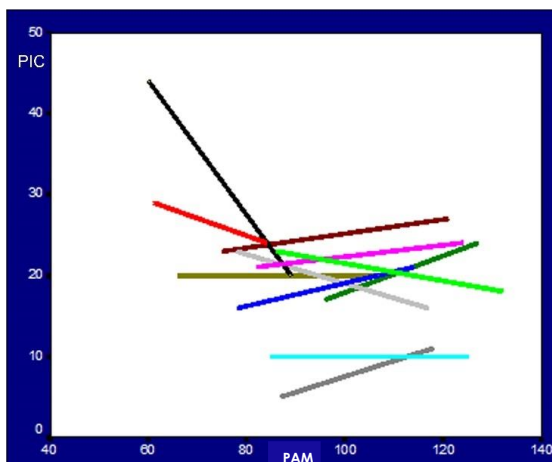


Figura 13: Relación entre presión arterial media (PAM) y presión intracraneana (PIC). La PIC está graficada en las ordenadas y la PAM en las abscisas. Gráficas correspondientes a los mismos pacientes de la figura 6. El color de cada línea corresponde al mismo paciente en esta figura y la figura 6. Obsérvese la reactividad presora en el paciente con el color negro. El cambio de PAM entre 60 y 90 mmHg genera un descenso de la PIC que evidencia: 1) que hay reactividad presora, es decir que se ha sustraído un cierto volumen que corresponde a la vasoconstricción autorregulatoria, y 2) que está funcionando en la zona poco complaciente de la curva de Langfitt, ya que el descenso de PIC es importante (de 47 a 20 mmHg). En este grupo de pacientes hay cinco en quienes un ascenso de PAM generó un ascenso de PIC, lo que evidencia que concomitantemente al aumento de PAM hubo una vasodilatación arteriolar con aumento del volumen sanguíneo cerebral, lo que permite inferir que la autorregulación es mala.

En el sistema de ventanas móviles descrito, se verá una relación positiva entre la PIC y la PAM. Si, por el contrario, el aumento de PAM se acompaña de disminución de la PIC podemos inferir que se ha generado una vasoconstricción, respuesta normal que habla de mecanismo autorregulatorio mantenido. Una respuesta cero (ausencia de cambio de PIC ante aumento de PAM) nos evidencia que no ha habido cambio, o que el cambio no ha influido en la PIC por hallarse en la parte horizontal de la curva de compliance

craneoencefálica.

Para el Prx se acepta, igual que con el Mx, un valor de 0.2 como límite por debajo del cual la reactividad presora se considera mantenida y por encima, alterada.

De la misma manera que con el Mx, la reorganización de los datos, graficando en las abscisas la PPE dividida en intervalos de 5 mm Hg durante determinado período y en las ordenadas los valores correspondientes de Prx, permiten observar cuáles son los valores de PPE en los que la reactividad cerebrovascular es mejor, es decir, muestra los menores valores. Esto corresponde a la PPE óptima medida con el Prx.

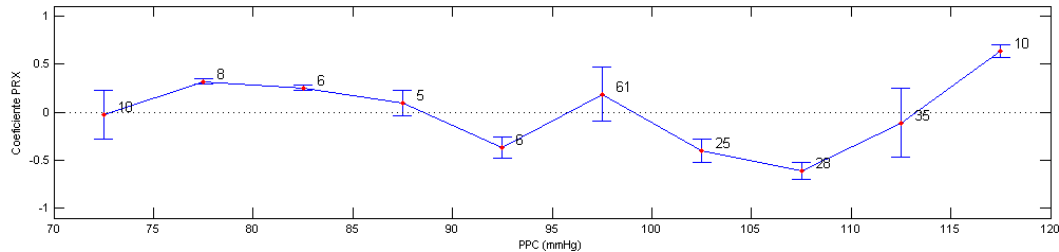


Figura 14: PPE óptima calculada con el Prx. Corresponde al mismo paciente que hemos visto en las figuras 8, 9 y 11. Vemos que también los coeficientes Prx para valores de PPE bajos son malos y que mejoran hacia mayores valores de PPE, teniendo un mínimo de alrededor de 107 mmHg que coincide con el hallado con el Mx.

Steiner, Czosnyka y col. han demostrado que cuando la PPE real coincide con la PPE óptima la evolución es mejor; cuando la PPE real es mayor que la óptima la evolución es mala, y cuando la PPE real del paciente es menor a la óptima la evolución es aún peor que en los dos casos anteriores (ver figura).

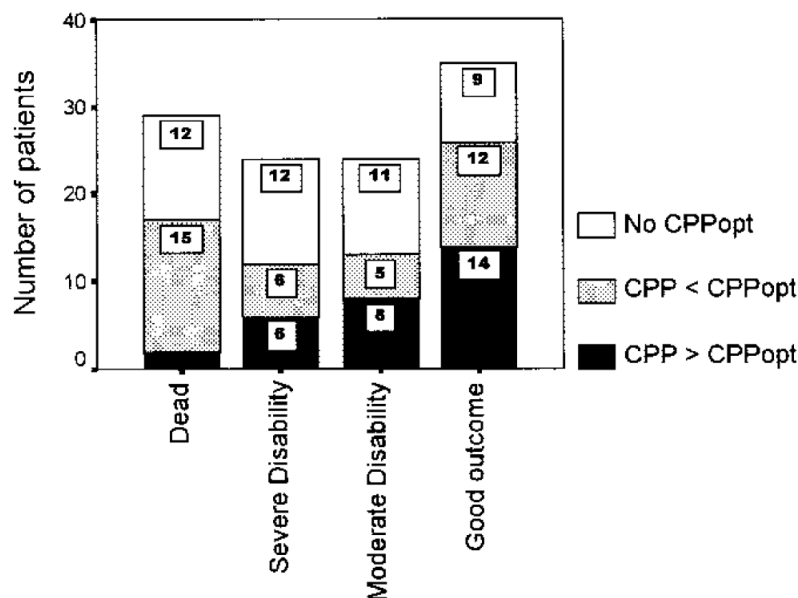


Figura 15: CPP óptima y resultado de los pacientes: Steiner y col. han demostrado que en los pacientes que fallecieron su presión de perfusión real era menor que la óptima, los que presentaron severa discapacidad predominaron.

Una manera muy interesante de ver la relación entre la presión real del paciente y su PPE óptima es la presentación «on line» en un monitor a la cabecera del paciente. En un paciente con monitorización de PIC, se presenta simultáneamente el histograma de su PPE real en las últimas 4 horas y, paralelamente, la mejor PPE del mismo período. Esto permite al médico tratante ver fácilmente la coincidencia o diferencia de ambas y actuar en consecuencia.

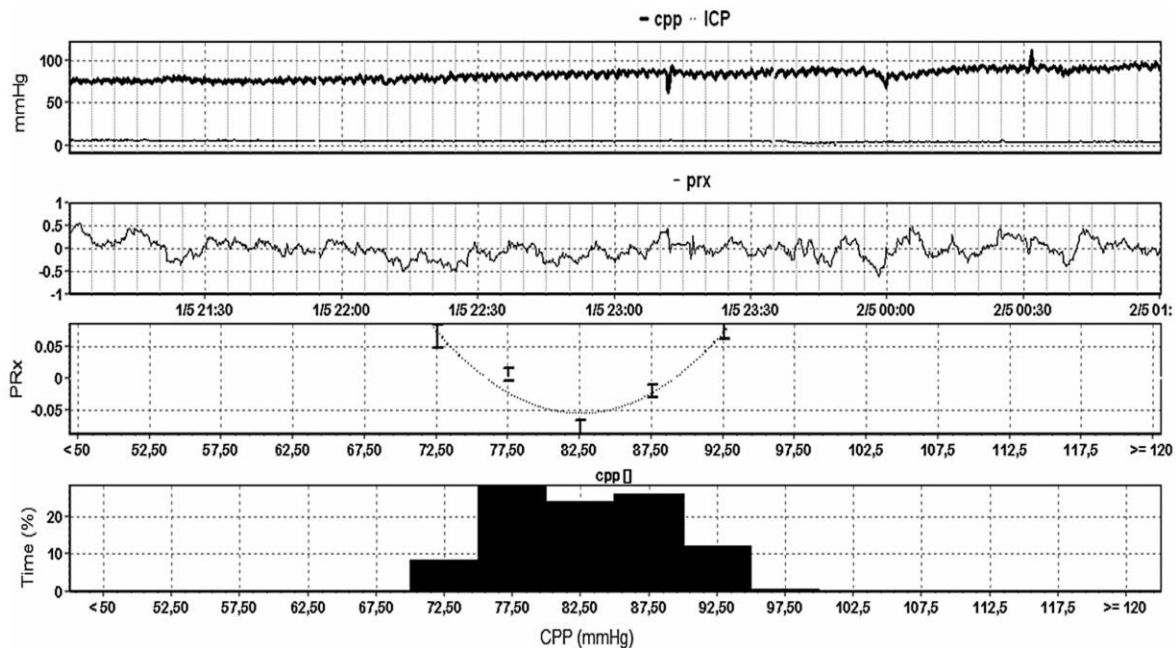


Figura 16: Coincidencia entre la PPE óptima y la PPE real del paciente, monitorizada al lado de la cama del paciente. En la primera fila se observa la PPE (CPP) y la PIC(ICP), en la segunda fila están los valores continuos de PRx, en la tercera la PPE óptima calculada a través del PRx y en la última la PPE real del paciente en las últimas cuatro horas. En este caso, se observa una buena coincidencia por lo cual no es necesario realizar ningún cambio.

A pesar de que aún no se ha realizado un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico y aleatorizado que compare la evolución de pacientes cuyo tratamiento haya sido guiado por PPE óptima o por otras guías iguales para todos, la idea de que a cada paciente hay que tratarlo de acuerdo a su fisiopatología es sumamente atractiva. En el momento actual se está en vías de realizar dicho estudio.