

11224

41

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"

ISSSTE

"CONTROL DE LA FIEBRE EN TRAUMATISMO
CRANEOENCEFÁLICO SEVERO CON DICLOFENACO EN
INFUSIÓN CONTINUA Y A BAJA DOSIS"

TESIS

PARA OBTENER ÉL TITULO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

PRESENTA

DR. JUAN FRANCISCO JIMÉNEZ CHAVELAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

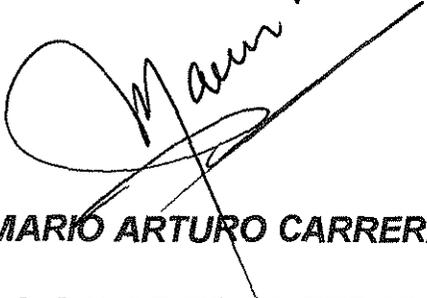
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


DR. RICARDO GUZMÁN GOMEZ.

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO
DEL HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"**


DR. MARIO ARTURO CARRERA SÁNCHEZ
MEDICO ADSCRITO DE TERAPIA INTENSIVA


DIVISION DE ESPECIALIZACION
DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

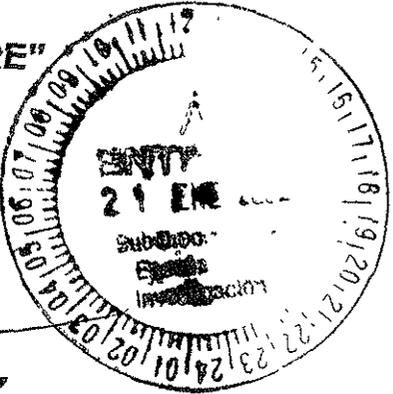
ASESOR DE TESIS

HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"


DR. HORACIO OLVERA HERNÁNDEZ

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"


SUBDIRECCIÓN MEDICA

18 ENE 2002

HOSP. REG. 1º DE OCTUBRE "1º DE OCTUBRE"
DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

INDICE

RESUMEN..... Pág.4

ABSTRACT..... Pág.5

INTRODUCCIÓN..... Pág. 6 y 7

MATERIAL Y METODOS Pág. 8

RESULTADOS..... Pág.9, 10, 11, 12 y 13

DISCUSIÓN..... Pág. 14

BIBLIOGRAFÍA Pág. 15

RESUMEN

El diclofenaco es el primero de una serie de derivados del ácido fenilacético que se desarrollaron como agentes antiinflamatorios. Sus efectos además proporcionan actividad antipirética y analgésica. Es un inhibidor de la ciclooxigenasa 1 y su vida media es de 1 a 2 horas. Sólo provoca en un 20% de los pacientes efectos colaterales tales como la hemorragia y perforación de la pared intestinal.

En las primeras horas después de un traumatismo craneoencefálico severo aumenta el metabolismo cerebral incrementando el flujo sanguíneo cerebral y el volumen sanguíneo circulante debido a la hipertermia. La fiebre incrementa el consumo metabólico cerebral, debiéndose tratar enérgicamente.

En el presente estudio 7 pacientes ingresados en UCI del Hospital Regional 1° de Octubre en un periodo comprendido del 1° de enero al 30 de junio del 2001 con diagnóstico de Traumatismo Craneoencefálico y presencia de fiebre se incluyeron para la metodología del presente estudio. El diclofenaco se administró en infusión (IV) continua a bajas dosis, siendo estas de 0.04 mg/kg/hr. Verificando que la temperatura fuera superior a 37,5 °C. La medición de la temperatura se realizó con termómetro con escala de mercurio en la región axilar además de tomarse en cuenta variables como PVC (presión venosa central), TAM (tensión arterial media), FC (frecuencia cardiaca) PPC (presión de perfusión cerebral), En horarios establecidos de 8 y 4 previas a la administración de diclofenaco, y 6,12,24 y 48 hrs posterior a su administración. Además de monitoreo de la función hepática y renal un día previo y 3 días posteriores a la administración del medicamento.

Se encontró como resultado del estudio una curva de temperatura en la cual se demostró la disminución de la fiebre a partir de la administración del fármaco; sin que estos volvieran a presentar fiebre durante la infusión a bajas dosis del mismo.

También hubo disminución concomitante de la PPC; TAM, FC, y PVC. A nivel hepático y renal el efecto del fármaco fue mínimo.

ABSTRACT

The diclofenac is the former of a series of derivative fenilacetico acid that were development as anti-inflammatory agents. More over its affects gives antipyretic activity and analgesic. Its and inhibitor of the ciclooxigenasa 1 and its average life is about from 1 to 2 hour. It provoques just a 20% of collateral effects such as hemorrhage and bowel perforation.

The first hours before any traumatic brain injury, the brain metabolism, increasing the brain blood flow and the blood volume the circulate owing to the hyperthermia. The fever increased intracranial pressure, cerebral oxygen consumption, and alterations to neurotransmitter release or reuptake, worsening of blood-brain barrier breakdown and cytoskeletal proteolysis.

In the actual survey, 7 patients were en role in the Intensive care Unit (ICU) of thee Hospital regional 1° Of October of the 1 January To June 30, 2001.

The diagnosis of the traumatic brain injury severe y the fever for the methodology of the actual survey. The diclofenac was applied by infusion IV little by little in low doses. They were in the next form 0.04 mg /kg/hr.

Taking in to consideration that the patients had a fever higher than 37.5°C. The measure of the temperature was with thermometer with mercury scale in the armpit. Also we take in to a consideration the variables like CVP (central venous pressure), MAP (mean venous pressure), CPP (cerebral perfusion pressure), HR (heart rate). They were taken in a establish schedule from 8 to 4 hour, previous to the administration of the diclofenac and 6, 12,24,36 and 48 after the application.

Also we monitored the hepatic and renal function, There were no significant differences during diclofenac infusion.

The result of the survey was that's the reduction of fever, as a consequence of the application of the medicine and the patients didn't present the fever again while the infusion or the low doses of the medicine. There were also a reduction of the CCP, CVP, MAP and HR. In the renal y hepatic function there were no significant differences.

INTRODUCCIÓN

El diclofenaco es el primero de una serie de derivados del ácido fenilacético que se desarrollaron como agentes antiinflamatorios.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: El diclofenaco posee actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria; es un inhibidor de la ciclooxigenasa 1 y su potencia es sustancialmente mayor que la de la indometacina, naproxeno y otros agentes (1). Además, el diclofenaco parece reducir las concentraciones intracelulares de araquidonato libre en los leucocitos, tal vez mediante la alteración de la liberación o captación de ácido graso.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS: El diclofenaco se absorbe con rapidez y por completo después de su administración; se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 2 o 3 horas. La droga se une en un 99 % a proteínas plasmáticas y su vida media es de 1 a 2 horas. Se acumula en el líquido sinovial lo que explica la duración de su efecto terapéutico, que es mayor que la vida media del fármaco. Se metaboliza en el hígado a 4-hidroxiciclofenaco, el principal metabolito, después de la glucoronidación y la sulfatación los metabolitos se excretan por la orina.

EFFECTOS TOXICOS: el diclofenaco produce efectos colaterales alrededor del 20 % de los pacientes y solo un 2% debe suspender su administración. Las más comunes son las acciones gastrointestinales observándose hemorragia y perforación de la pared intestinal. En un 15 % se observa aumento de la actividad plasmática de las transaminasas hepáticas (2).

El traumatismo craneoencefálico(TCE) en la mayoría de casos se debe a accidentes de tráfico y a lesiones por armas de fuego. (3) Estos acontecimientos transfieren energía mecánica y térmica al cerebro y ala medula espinal, por lo que causan un daño cerebral primario (4); poniéndose en marcha las respuestas patológicas y homeostáticas secundarias que incluyen cambios en el flujo sanguíneo cerebral, el volumen sanguíneo cerebral, el patrón

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

respiratorio, el volumen circulante sistémico y las presiones arteriales medias. Además se activan las cascadas inflamatoria y citotóxica que pueden producir un daño cerebral posterior. (5)

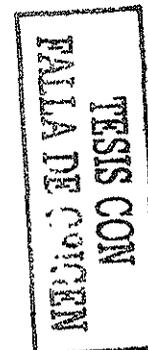
En las primeras horas después de un TCE, el flujo sanguíneo cerebral descende hasta niveles críticos y se desacopla con respecto a las demandas metabólicas, que permanecen normales o altas. (6) Pudiendo causar un infarto isquémico extenso y contribuye al desarrollo ulterior de edema citotóxico e incremento de la presión intracraneal (7). La hipertermia debe ser cuidadosamente evitada y controlada, pues aumenta el metabolismo cerebral incrementando el Flujo Sanguíneo Cerebral y el volumen sanguíneo circulante traduciéndose en un aumento de la Presión Intracraneal. La fiebre incrementa el consumo metabólico cerebral de 5 a 7 / por grado centígrado y deberá ser tratada enérgicamente (8). La hipotermia reduce demandas metabólicas cerebrales y reduce el flujo sanguíneo cerebral. (9)

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron pacientes con traumatismo craneoencefálico severo más fiebre, que ingresaron a la UCI desde el 1° de enero al 30 de junio del 2001. La fiebre se considero que estuviera presente, y que esta fuera superior a 37.5°C. la cual se midió con termómetro con escala de mercurio tomada de la región axilar. ; independientemente que la fiebre fuera de origen infeccioso, con apoyo tomografico y estatutos ya establecidos para verificar el riesgo de hipertensión intracraneana, únicamente 4 de los pacientes requirió monitoreo de la presión intracraneana justificada.

Una vez corroborada la fiebre se inicio la administración de diclofenaco IV en infusión continua a 0.04 mg /Kg /hr, midiéndose las variables de presión de perfusión cerebral (PPC)obteniéndose de acuerdo a la diferencia entre la tensión arterial media menos la presión intracraneana por ventriculostomía. Tensión arterial media (TAM), Frecuencia cardiaca (FC) y Presión venosa central (PVC). De acuerdo al horario siguiente 8 y 4 horas previas a la administración del fármaco, al inicio de la administración y una vez iniciado se registraron 6,12,24,36 y 48 hrs. También se tomaron en cuenta las funciones hepática y renal con la cuantificación sérica de Aspartato aminotransferasa (AST), Alanino aminotransferasa (ALT), Bilirrubinas Totales (BT), Creatinina sérica, sodio y potasio sericos, y leucocitos un día previo y tres posteriores a la administración del diclofenaco.

El análisis estadístico se realizo con medidas de frecuencia y tendencia central así como la desviación estandar,fueron comparados con la prueba de Friedman tambien aplicándose la prueba de post-Hoc de Wilcoxon, considerándose significativa si la resultaba menor de 0.05.



RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron a todos los pacientes hospitalizados en UCI por TCE (Traumatismo craneoencefálico) severo, de los cuales se reportan 7 casos de significancia clínica para el reporte de resultados esperados. Estos pacientes presentaron fiebre como consecuencia metabólica del TCE, no por presentar un foco infeccioso demostrable en ese momento. No se tomo en cuenta la edad ni el sexo. Se excluyeron aquellos que tuvieran TCE severo sin fiebre, antecedente de alergia a los AINES, antecedente de falla renal o hepática o que se estuviera desarrollando la misma en el momento del estudio.

En cuanto al objetivo principal del efecto farmacológico a bajas dosis de Diclofenaco para el control de la hipertermia en TCE severo se encontró que en las 12 horas previas a la infusión del fármaco la temperatura oscilaba como promedio general de 38.2 °C y de 37.9 °C; En las siguientes 6 hrs se encontro una temperatura de (36.9°C +/- 0.77), 12 hrs (37.02+/-0.64), 24 hrs (36.8 +/- 0.49), 48 hrs (36.7 +/-0.59.) Durante el tratamiento estudio, los pacientes no volvían a presentar hipertermia, comparada con los valores básales durante la infusión del fármaco.

El efecto positivo en las variables incluidas como PPC (presión de perfusión cerebral, TAM(Tensión arterial media), FC(frecuencia cardiaca), PVC (Presión venosa central) Se encontró estabilidad hemodinámica con reducción concomitante de estas variables posterior a la infusión del fármaco en forma horaria.

El efecto a nivel hepático y renal fue mínimo, no encontrándose la función de estos órganos afectada durante la infusión de Diclofenaco. No hubo presencia de reacciones alérgicas.

Al aplicar la prueba de Friedman hubo significancia estadística con respecto a la determinación de temperatura. Se aplica la prueba de post-Hoc de Wilcoxon y encontramos que al comparar la temperatura basal existen diferencias significativas, a las 6 hrs. la P fue de 0.018, a las 12 hrs. de 0.028, a las 24 hrs. de 0.018, a las 36 hrs. de 0.028 y a las 48 hrs. de 0.018.

Conclusión el diclofenaco disminuye en forma constante y significativa la temperatura

RESULTADOS

TABLA 1. Valores promedio de las variables temperatura, PPC, TAM, FC, y PVC de todos los pacientes 8 y 4 hrs. Antes, durante y 6, 12, 24, 36, 48 hrs. Posteriores a la infusión de diclofenaco.

	- 8	- 4	0	+ 6	+ 12	+ 24	+ 36	+ 48
RATURA	37.8+/-0.33	38.2+/- .24	37.9+/- .22	36.9+/- .77	37.02+/-0.64	36.8+/- .49	36.9+/- .55	36.7+/-50
	82.2+/-11.53	83.1+/-13.25	84.4+/-15.97	75.85+/-12.68	82.85+/-15.86	77.85+/-5.5	75.71+/-15.16	83+/-14.76
	92 +/-8.92	92.7+/-13.75	93.5+/-18.74	73+/-11.04	93.42+/-15.18	87.85+/-14.7	86.28+/-12.72	93.42+/-12.27
	101.8+/-14.69	106.8+/-26.30	99.57+/-16.52	88.42+/-22.29	91.14+/-22.00	84.14+/-21.6	73.57+/-19.01	91+/-18.7
	9.1 +/-4.37	9.5 +/-3.55	9.14+/-3.07	10.42+/-2.22	10.57+/-3.77	10+/-4.4	10.57+/-4.5	10.42+/-3.4

PPC: PRESION DE PERFUSION CEREBRAL

TAM: PRESION ARTERIAL MEDIA

FC: FRECUENCIA CARDIACA

PVC: PRESION VENOSA CENTRAL

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

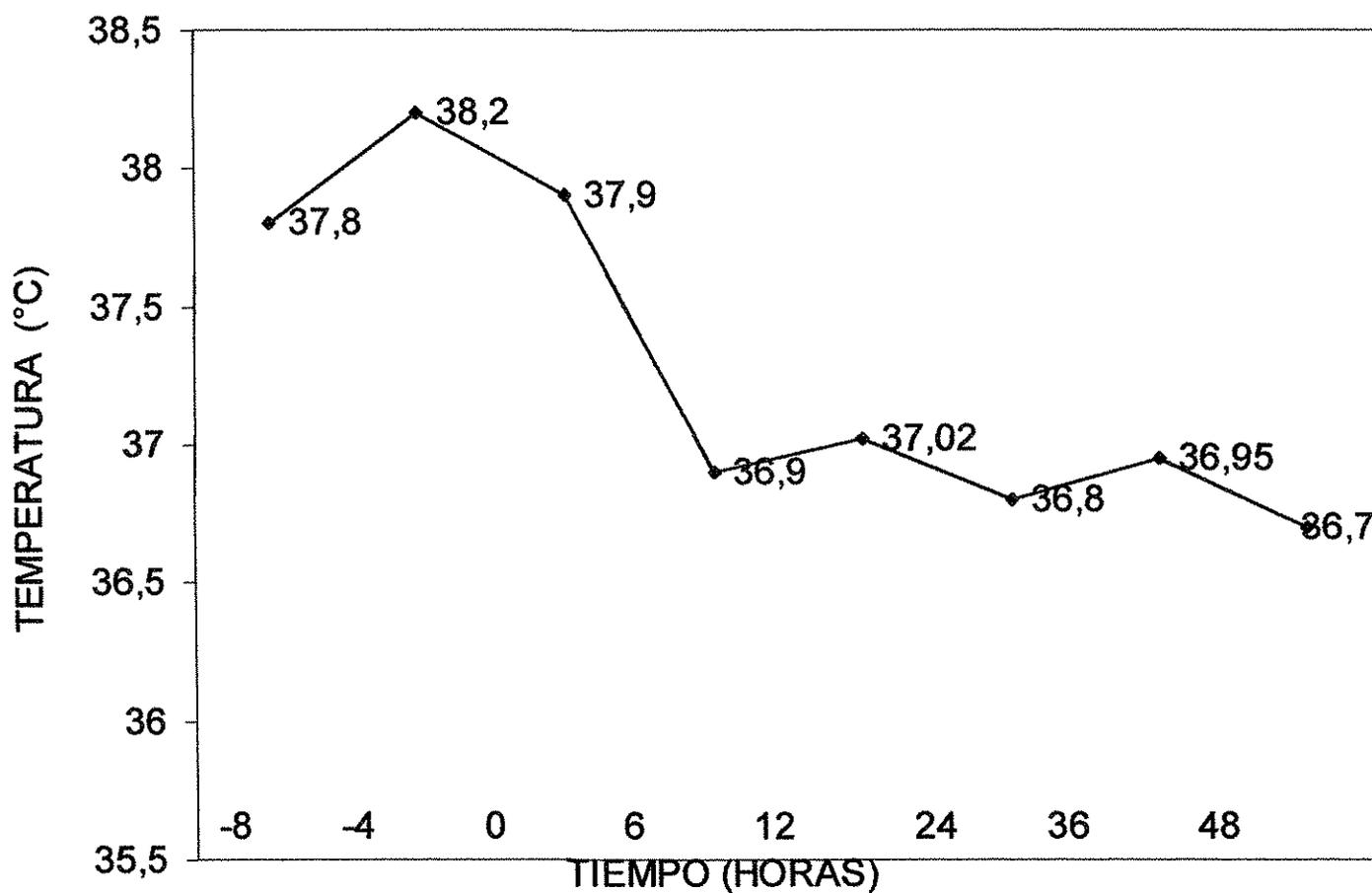
RESULTADOS

TABLA 2. VARIABLES DE FUNCIÓN HEPÁTICA Y RENAL EN EL DIA 0, 01,02 Y 03 DESPUES DE LA INFUSIÓN DE DICLOFENACO.

DIAS	0	01	02	03
AST (U/L)	87.85+/- 64.41	83.23+/-63.23	83.57+/-61.31	91.14+/-67.25
ALT (U/L)	117.28+/-106.91	111.84+/-100.59	107.14+/-83.93	95.14+/-64.24
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	0.72+/-0.17	0.87+/-0.18	1.10+/-1.0	1.22+/-1.39
CREATININA SERICA (mg/dl)	0.65+/-0.35	0.77+/-0.45	0.70+/-0.35	0.70+/-0.30
SODIO SERICO (mEq/lt)	139.6+/-2.82	139.4+/-5.53	140.77+/-5.6	141.7+/-10.51
POTASIO SERICO(mEq/lt)	3.84+/-0.58	4.13+/-0.74	4.08+/-0.28	4.22+/-0.49
LEUCOCITOS 10 mm3	13.15+/-7.22	12.12+/-7.2	11.90+/-4.46	5.60+/-3.97

AST: ASPARTATO AMINOTRANSFERASA
 ALT: ALANINO AMONOTRANSFERASA

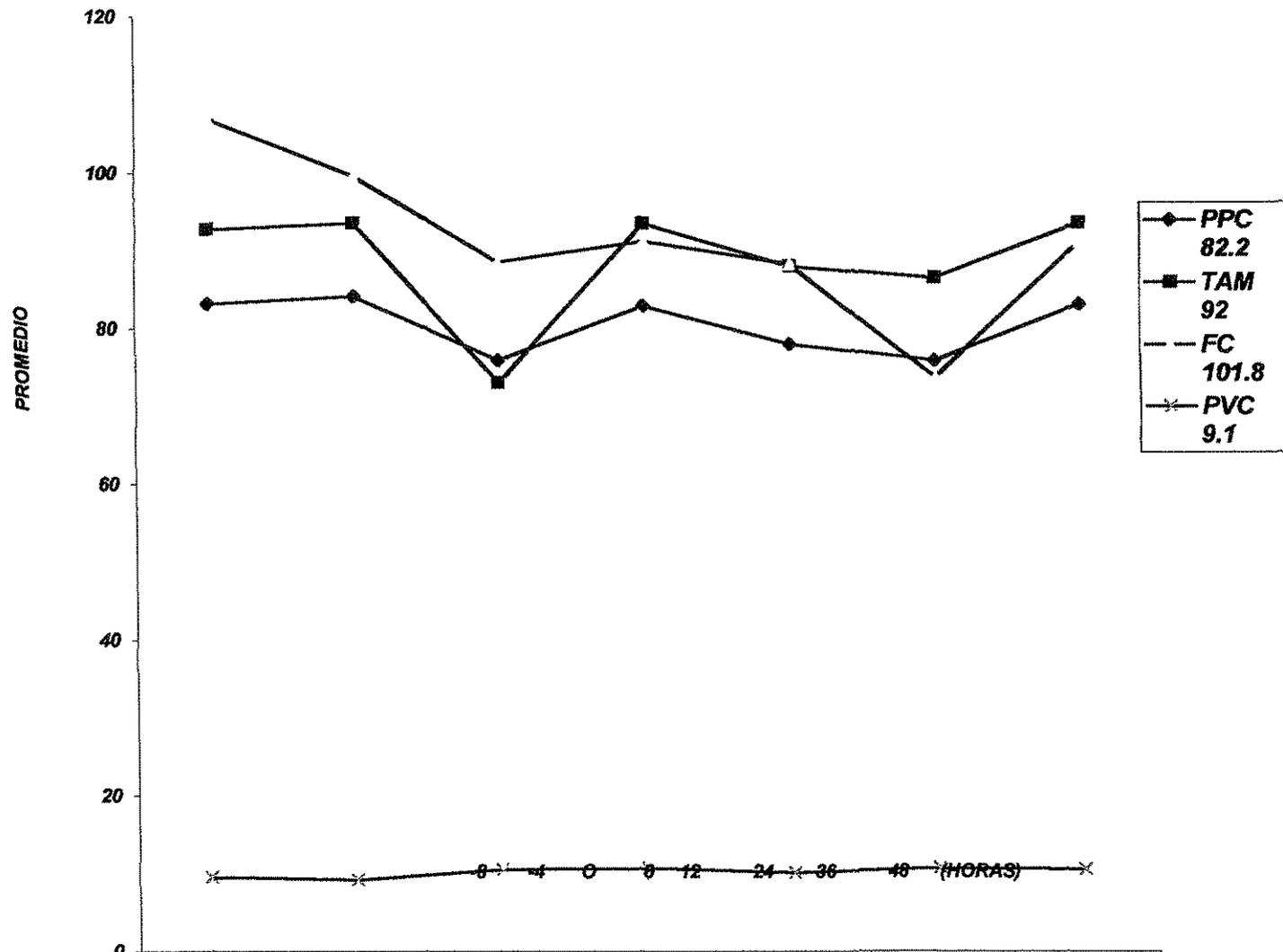
GRAFICA 2 CURVA DE COMPORTAMIENTO DE LA TEMPERATURA 8,4 HORAS PREVIAS Y 6, 12,24,36,48 HORAS POSTERIOR A LA INFUSIÓN DE DICLOFENACO.



	1	2	3	4	5	6	7	8
Serie1	37,8	38,2	37,9	36,9	37,02	36,8	36,95	36,7

—◆— Serie1

GRAFICA 1. CURVA DE PROMEDIO DE LAS VARIABLES PPC,TAM,FC Y PVC 8 Y 4 HORAS PREVIAS Y 6 12,24,36 Y 48 HORAS POSTERIOR A LA ADMINISTRACION EN INFUSIÓN DE DICLOFENACO.



	1	2	3	4	5	6	7
— PPC 82.2	83,1	84,1	75,85	82,85	77,85	75,71	83
— TAM 92	92,7	93,5	73	93,42	87,85	86,28	93,42
— FC 101.8	106,8	99,57	88,42	91,14	88,14	73,57	91
— PVC 9.1	9,5	9,14	10,42	10,57	10	10,57	10,42

PPC PRESION DE PERFUSION CEREBRAL
TAM TENSION ARTERIAL MEDIA

PVC PRESION VENOSA CENTRAL
FC FRECUENCIA CARDIACA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DISCUSION

La fiebre es un mecanismo positivo de defensa, el cual también tienen efectos negativos tales como aumento de la razón cardiaca, consumo acelerado de oxígeno y del metabolismo celular.

El tratamiento antipirético comúnmente usado es a base de medios físicos y de AINES tales como paracetamol, sin embargo se propone el uso de Diclofenaco IV sin riesgo de efectos colaterales.

Los pacientes con daño cerebral agudo probablemente constituyen el grupo más especial en que se presenta la fiebre; desde moderada hasta un punto en el cual se ocasiona isquemia cerebral. Estos efectos justifican el tratamiento agresivo al cual debe estar sujeto el paciente con TCE severo (traumatismo craneoencefálico.) El incremento de la temperatura de (1 °C ó más) por encima del rango fisiológico provoca daño neurológico, siendo esto más común en pacientes con daño cerebral. El tratamiento antipirético ocasiona hipotensión y disminución de la perfusión cerebral, por lo que se debe seleccionar adecuadamente el fármaco a usar.

Los antipiréticos tienen efectos colaterales en la estabilidad hemodinámica (decremento de la presión arterial media con disminución de la presión perfusión cerebral), alteración de la función renal y hepática, con retención de sodio y potasio, además de agua con severa oliguria, reportándose en la literatura casos severos. Esto probablemente por las dosis y modalidad de administración.

No se encontraron significativas diferencias con el uso de diclofenaco en infusión; en las funciones hepáticas y renal, pero sí un mejoramiento de la hipertermia y de las variables como PPC (Presión de perfusión cerebral. La dosificación del diclofenaco fue únicamente antipirética no intentando manipular el flujo sanguíneo cerebral y en consecuencia la PPC.

Los resultados obtenidos deberán ser interpretados en forma cautelosa, ya que la fiebre es el principal mecanismo de resistencia al ataque microbiano.

BIBLIOGRAFÍA

1. - Godman Gilman, W. Rall, *Las bases farmacológicas de la terapeutica*, no. De pp. 652, Editorial Panamericana, octava edición.
2. - Katzung. *Farmacología medica*, no. De pp. 716, Editorial El Manual Moderno, quinta edición.
3. - Cormio M Citerio G. Spear S. Fumagalli R. Pesenti A. (2000) Control of by fever by continuous, low-dose diclofenac sodium infusion in acute cerebral damage patients. February Intensive care Medicine 26; 553-556.
4. - Coimbra C. Boris-Moller F. DrakeM.Wieloch T.) 1996) Diminished Neuronal damage in the rat Brian by rate treatment whit antipyretic drug disprove or cooling following cerebral isquemia. Act Neuropathology. (Berl) 92; 447-53.
5. -Sharma HS, Westman J, Nyberg F (1998) Pathophysiology of brain edema and cell changes following hyperthermic brain injury. Prog Brain Res 115: 351-412.
6. -Ginsberg MD. Busto R. (1998) combating hyperthermia in acute stroke; a signicant clinical concern. Stroke 29; 529-34.
7. -Albrecht RF. Wass CT, Lanier WL (1998) Occurrence of potencially detrimental temperature alterations in hospitalized patients at risk of brain injury Mayo clin Prc. 73:629-635.
8. -Zandstra DF. Stoutenbeek CP. Alexander Jp. (19839 Antipyretic therapy whith diclofenac sodium. Obervations on efeccts a serious effects in critically ill patients. Intensive Care Med. 9, 21-23.
9. -Marion DW. Penrod LE. Kelsey Sf, Et al Treatment of traumatic brain injury whith moderate hypothermia. N Eng. J Med. 1997; 336: 540-546.