

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores



EFECTO DE LA METILPREDNISOLONA EN PACIENTES
SEPTICOS CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO PEDIATRA
P R E S E N T A:

DR. CRESCENCIO FELIPE ABERCA HERRERA

MEXICO, D. F.

1983

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOTECA CENTRAL



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

I N D I C E :

	PP
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
HIPOTESIS TEORICA E HIPOTESIS ALTERNA	6
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	10
COMENTARIOS	12
CONCLUSIONES	16

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

Los estudios llevados a cabo en años recientes en el campo de la fisiopatología han permitido conocer - que los pacientes con insuficiencia respiratoria cursan frecuentemente con sepsis o que ésta se ve complicada con la primera durante su evolución, sin que existan evidencias de patología pulmonar para explicar la insuficiencia respiratoria "per se" (1).

En la fisiopatología de la insuficiencia respiratoria en pacientes con sepsis se ha involucrado el aumento de la permeabilidad capilar secundario a la endotoxemia con lesión de la unidad alveolo-capilar (2,3).

Los mecanismos probables de daño a la unidad alveolo-capilar más aceptados en la actualidad durante la sepsis o el estado de choque son los siguientes (4, 5):

- 1) Formación de microtrombos en los sitios lesionados cuya depuración por el sistema reticuloendotelial es inadecuada y que por vía sistémica se van a depositar en los capilares pulmonares.

Los componentes de los microtrombos (plaquetas y leucocitos) pueden liberar mediadores inflamatorios v.gr.: aminas vasoactivas, kininas, histamina, sero

tonina, proteasas y activar el sistema de complemento o producir aumentos focales del flujo sanguíneo capilar con daño endotelial mecánico.

- 2) Activación del sistema de complemento por la vía alterna con agregación y acúmulo de leucocitos en los capilares pulmonares con liberación de mediadores - inflamatorios.
- 3) Alteraciones del surfactante por disminución en su síntesis o aumento de consumo.
- 4) Isquemia pulmonar por hipoperfusión.

Todo lo anterior produce un aumento en la distancia alveolo-capilar con dificultad para la difusión y por lo tanto para el intercambio gaseoso, con la consiguiente disminución en la presión parcial de oxígeno arterial (P_{aO_2}) en las primeras etapas y posteriormente elevación de la presión parcial de bióxido de carbono (P_{aCO_2}) arterial (4,5).

La salida de líquido al espacio intersticial y posteriormente al espacio intra-alveolar produce una disminución en la síntesis de surfactante por hipoxia de los neumocitos tipo II; ésto a su vez produce un aumento en la tensión superficial y mayor tendencia al colapso alveolar, que se traduce gasométricamente como

hipóxia por un efecto de corto-circuito a nivel pulmonar (4,5).

Los estudios iniciales de los efectos farmacológicos de los glucocorticoides y en especial del succinato sódico de hidrocortisona en el choque, demostraron que se obtenía una mayor sobrevivencia en los animales de experimentación, los cuales no presentaban cambios patológicos en intestino, hígado, pulmón o riñón, órganos que habitualmente se lesionan en el choque severo (6).

Estos mismos estudios demostraron que los animales tratados con hidrocortisona mantenían un índice cardíaco más elevado y una resistencia periférica total menor que los animales no tratados con ésta droga. Estudios comparativos con hidrocortisona y metilprednisolona evidenciaron una mayor sobrevivencia con esta última (6).

El efecto de los glucocorticoides en la insuficiencia respiratoria secundaria a traumatismos severos o en pacientes con diferentes formas de choque, ha sido estudiado sobre todo en adultos; sus efectos principales pueden resumirse en los siguientes (7,8):

- a) Previenen la activación del complemento y la agregación leucocitaria.

- b) Disminuyen o limitan el daño pulmonar en animales - de experimentación con choque hemorrágico, así como el embolismo graso.
- c) Estabilizan las membranas tanto celulares como lisosomales, previniendo la liberación de enzimas líticas y consecuentemente el daño celular, así mismo - mejoran la permeabilidad capilar.
- d) Poseen efecto inotrópico positivo con mejoría del - gasto cardiaco.
- e) Disminuyen las resistencias vasculares pulmonares y por lo tanto, mejora la perfusión pulmonar.

Aún cuando su efecto real está controvertido, su uso está justificado si se ministran durante un tiempo no mayor de 48 hrs. de manera que no tengan efecto inmunosupresor (9).

Las dosis recomendadas de metilprednisolona en los pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a hipoperfusión es de 30 mg/kg/dosis (10).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El paciente séptico con cierta frecuencia desarrolla insuficiencia respiratoria; en la fisiopatología - puede contribuir la salida excesiva de líquido plasmático al espacio intersticial pulmonar secundario al aumento de la permeabilidad capilar por la endotoxemia.

En nuestro medio no se conoce el efecto de la metilprednisolona en pacientes pediátricos con estas características.

HIPOTESIS TEORICA:

La metilprednisolona a dosis farmacológicas (30 - mg/kg/dosis) mejora: las manifestaciones clínicas, la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) y la presión parcial de bióxido de carbono arterial (PaCO₂) en pacientes sépticos con insuficiencia respiratoria secundaria.

HIPOTESIS ALTERNA:

La metilprednisolona no es útil en pacientes sépticos para mejorar las manifestaciones clínicas y gasométricas de la insuficiencia respiratoria.

MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron 9 pacientes, 5 del sexo masculino y 4 del sexo femenino con edades comprendidas de 1 a 16 meses (media de 3.94 meses) que ingresaron al servicio de Terapia Intensiva Pediátrica y al servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital General del Centro Médico La Raza durante un lapso de tiempo comprendido del 1° de abril al 30 de noviembre de 1982, con diagnóstico de sepsis y que desarrollaron o cursaron con insuficiencia respiratoria en ausencia de patología pulmonar o no relacionada con el proceso infeccioso sistémico grave. Los diagnósticos se detallan en el cuadro número 1.

El criterio de inclusión para pacientes con diagnóstico de sepsis (11) y para diagnóstico de insuficiencia respiratoria (12) se describen en los cuadros 2 y 3 respectivamente.

Los pacientes que cursaban con bronconeumonía o neumonía intersticial no relacionadas al proceso séptico, neumatocelos, derrame pleural, neumotórax o tuberculosis pulmonar fueron excluidos del estudio.

Una vez determinados como sujetos a estudio, se estableció una línea basal con la gasometría arterial

inicial (tabla N°1) y en presencia de hipoxemia (PaO₂ menor de 60 torr) se instaló cámara cefálica con FiO₂ de 0.4, se tomó una segunda gasometría arterial 30 minutos después de la basal para valorar el efecto del oxígeno e inmediatamente después se ministró metilprednisolona intravenosa a 30 mg/kg/dosis y se tomó una - tercera gasometría arterial a los 60 minutos de la basal (30 minutos después de ministrada la metilprednisolona) para valorar el efecto de la misma.

No se modificaron ninguna de las otras medidas terapéuticas empleadas para el padecimiento de fondo durante el tiempo en que se realizó el estudio.

De la gasometría arterial se valoró el pH, PaCO₂, PaO₂ y la BE, así mismo se realizó valoración clínica en el momento de la toma de cada una de las gasometrías vigilando la frecuencia cardiaca y la frecuencia respiriratoria, además de los parámetros clínicos mencionados en los criterios de insuficiencia respiratoria..

La medición de las gasometrías se efectuó en el - analizador de gases IL 513 del laboratorio de Urgencias del Hospital General del Centro Médico La Raza.

Las muestras fueron tomadas con jeringas desecha-

bles heparinizadas (0.1 ml de heparina más 0.9 ml de -
sangre) de las arterias radial o femoral a través de -
punción percutánea.

El análisis estadístico empleado fué la "t" de -
Student para grupos pequeños apareados.

RESULTADOS:

En la tabla N°2 se observan los resultados del pH PaCO₂ y PaO₂ previos a la ministración de metilprednisolona (pH: \bar{x} 7.29 \pm 0.12; PaCO₂: \bar{x} 22.4 \pm 14.8; PaO₂: \bar{x} 62.7 \pm 13.4) y los valores posteriores a la ministración de la misma (pH: \bar{x} 7.31 \pm 0.12; PaCO₂: \bar{x} 22.9 \pm 11.0; PaO₂: \bar{x} 114.6 \pm 53.0).

Respecto a los datos clínicos e índices de sepsis mencionados en los criterios de admisión (cuadro N°4) 7 de los 9 pacientes presentaron ataque al estado general, 4 de los 9 presentaron facies tóxica, 6 de los 9 pacientes con rechazo al alimento, 5 de los 9 irritabilidad o letargo, todos presentaron distermias 1 presentó hepatomegalia y esplenomegalia y otro presentó ictericia.

En 6 de los pacientes se presentó leucocitosis o leucopenia, en 4 bandemia mayor de 500/mm³, 5 presentaban trombocitopenia y ninguno presentó una relación bandas/neutrófilos mayor o igual a 0.2.

El hemocultivo fué positivo en 3 de los pacientes (casos N°5, 7 y 9) reportándose *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacillus diphteroides* respectiva-

mente.

Todos los pacientes presentaron insuficiencia res_
piratoria TIPO I, como se observa en la tabla N°1.

COMENTARIOS:

En relación a los valores de las gasometrías antes y después de la ministración de la metilprednisolona, - no se presentaron modificaciones significativas en el pH, lo cual era de esperarse, dada la patología de fondo con que cursaban los pacientes, las cuales habitualmente cursan o condicionan acidosis metabólica y que no mejora en tan corto tiempo como el que duró el estudio (60 minutos) a pesar de que haya habido mejoría en las tensiones parciales de oxígeno arterial (ver tabla N° 2 cuadro N°1 y gráfica N°1).

Respecto a la PaCO₂ tampoco se obtuvieron diferencias significativas en los valores antes y después de la metilprednisolona, lo cual también resultó lógico ya que 8 de los 9 pacientes estudiados cursaban con hipocapnea (tabla N°2), lo que indirectamente refleja que la difusión de los gases estaba parcialmente comprometida, de manera que permitía la eliminación de CO₂ por su mayor difusibilidad y dificultaba la llegada de O₂ al capilar pulmonar como sucede en la insuficiencia respiratoria TIPO I, excepto el caso N°6 que presentaba hiperapnea de 59.9 y se obtuvo una disminución a 38.6 torr posterior a la ministración de metilprednisolona.

En cuanto a los valores de la PaO₂ antes y después de la droga, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa hacia la mejoría (p menor de 0.05) excepto en el caso N°1 que fué uno de los que fallecieron.

Como se observa en la tabla N°2 el paciente N°4 - que presentó hiperoxemia se encontraba con ventilador Mark VIII, el cual, cuando se encuentra en posición de proporcionar mezcla (FiO₂ de 0.4 teórica), en realidad proporciona fracciones inspiradas de oxígeno mayores - hasta de 0.7 a 0.8; sin embargo, esto no invalida el - resultado puesto que se encontraba en la misma condi- ción antes y después de la metilprednisolona. (gráf. 1)

La mejoría en la PaO₂ se puede inferir que fué re sultado de los efectos de la metilprednisolona a nivel de la unidad alveolo-capilar ya que no se tomaron otras medidas terapéuticas diferentes a las establecidas pre vias al estudio, que explicaran esta mejoría. (gráf. 1)

Quizás los pacientes fueron tratados durante la - fase inicial de los cambios fisiopatológicos que condi cionan las alteraciones de la difusión de los gases - sanguíneos y esto explicara que solamente hayan presen tado hipoxemia y solo uno hiperca^pnea.

Desde el punto de vista gasométrico, la insuficien

cia respiratoria que se presentó en todos los pacientes en la gasometría basal fué de TIPO I (hipoxemia más hipocapnea) como ya se había mencionado. El paciente N° 6 cursó con insuficiencia respiratoria TIPO II en la segunda gasometría.

Las manifestaciones clínicas de insuficiencia respiratoria mejoraron en 6 de los 9 pacientes, excepto en el caso N°1, en los pacientes que se encontraban con ventilación mecánica (casos N°4 y 7) no fué posible valorarla por razones obvias.

De los 9 pacientes, en 3 se pudo aislar una bacteria en el hemocultivo (cuadro N°4). En relación a esto, vale la pena mencionar que en los pacientes N°5 y 9 solo se presentaron 2 datos clínicos de los 8 sugeridos para apoyar el diagnóstico de sepsis y ninguno de laboratorio, lo que realza la importancia de tener en mente la sospecha clínica y ante la duda, cultivar en forma seriada al paciente y de considerarlo necesario, iniciar antibioticoterapia para germen desconocido.

Aún cuando el número de casos estudiados es muy pequeño, el aislamiento de 3 hemocultivos positivos está de acuerdo a lo reportado en la literatura en pacientes con sospecha de sepsis, sin embargo, en el grupo

estudiado solo se efectuó un hemocultivo, lo que disminuye la posibilidad de aislar un germen.

CONCLUSIONES:

En el presente estudio se pudo demostrar la mejora de la PaO₂ en pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a sepsis. (gráfica N° 1)

Dado que el número de pacientes estudiados es pequeño, probablemente sea necesario en un futuro extender la muestra a un número mayor de pacientes, aun cuando el valor de "p" es estadísticamente significativo.

La metilprednisolona debe emplearse como una medida más en el manejo integral del paciente séptico con insuficiencia respiratoria y en quien la hipoxemia no mejora con oxigenoterapia.

CASO	SEXO	EDAD (meses)	DIAGNOSTICOS
1*	M	1.5	Gastroenteritis aguda ulcerada, prob. sepsis, choque séptico, acidosis metabólica.
2	F	16	Prob. sepsis, bronconeumonía C.I.D., anemia severa.
3	F	1	Prob. sepsis, acidosis metabólica, sangrado de tubo digestivo alto.
4*	F	2	Prob. sepsis, choque séptico hipodinámico, acidosis metabólica.
5	F	4	Gastroenteritis prob. infecciosa, prob. sepsis, choque séptico hiperdinámico.
6	M	3	Gastroenteritis prob. infecciosa, choque séptico hiperdinámico, acidosis metabólica.
7	M	3	Gastroenteritis de evolución prolongada, prob. sepsis, - C.I.D., choque séptico hipodinámico.
8	M	4	Bronconeumonía, perforación intestinal, absceso residual subfrénico, prob. sepsis.
9*	M	1	Prob. sepsis, choque séptico hipodinámico, gastroenteritis prob. infecciosa, C.I.D.

CUADRO N°1

Edad, sexo y diagnósticos de los pacientes estudiados.
*fallecieron.

CLINICOS**LABORATORIO**

Ataque al estado general	Leucocitosis o leucopenia
Facies tóxica	Bandemia mayor de 500/mm ³
Rechazo al alimento	Relación bandas/neutrófilos mayor o igual a 0.2
Irritabilidad o letargo	Trombocitopenia
Hiper o hipotermia	
Hepatomegalia	
Esplenomegalia	
Ictericia	Opcional: Hemocultivo positivo

CUADRO N° 2

Criterios de diagnóstico de sepsis (11).

CLINICOS

LABORATORIO

Polipnea

Aleteo nasal

Tiro intercostal

Tiro supraesternal

Retracción xifoidea

Inquietud o apatía

Cianosis

Gasometría arterial:

TIPO I : hipoxemia + hipo
o normocapnea.

TIPO II: hipoxemia + hiper
capnea.

CUADRO N° 3

**Criterios de diagnóstico para insuficiencia respirato
ria (12)**

DATOS CLINICOS	caso N°								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ataque al estado gral.	X	X	X	X		X	X	X	
Facies tóxica		X			X		X	X	
Rechazo al alimento	X	X	X			X	X	X	
Irritabilidad o letargo	X		X	X			X		X
Hiper o hipotermia	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hepatomegalia								X	
Esplenomegalia								X	
Ictericia		X							

DATOS DE LABORATORIO	caso N°								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Leucocitosis o leucopenia.	X	X		X		X	X	X	
Bandemia mayor de 500 /mm ³	X					X	X	X	
Relación bandas/neutrófilos = 0.2									
Trombocitopenia	X	X		X		X		X	
Hemocultivo positivo						X [*]	X ⁺	X ^o	
* Salmonella tiphy									
+ Pseudomonas aeruginosa									
o Bacillus diphteroides									

CUADRO N°4

Relación de datos que presentaron los pacientes en relación a los criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de sepsis.

7-7

CASO N°	pH	PaCO2	PaO2	BE
1	7.207	23.8	44.1	-16.6
2	7.280	9.6	59.1	-19.7
3	6.979	16.1	36.5	-26.3
4	7.328	18.5	35.4	-12.6
5	7.089	10.4	49.3	-24.7
6	7.189	17.6	53.1	-19.5
7	7.380	25.4	55.5	- 8.4
8	7.448	23.9	50.8	- 2.9
9	7.260	18.0	54.0	-16.9

TABLA N°1

Gasometría inicial.

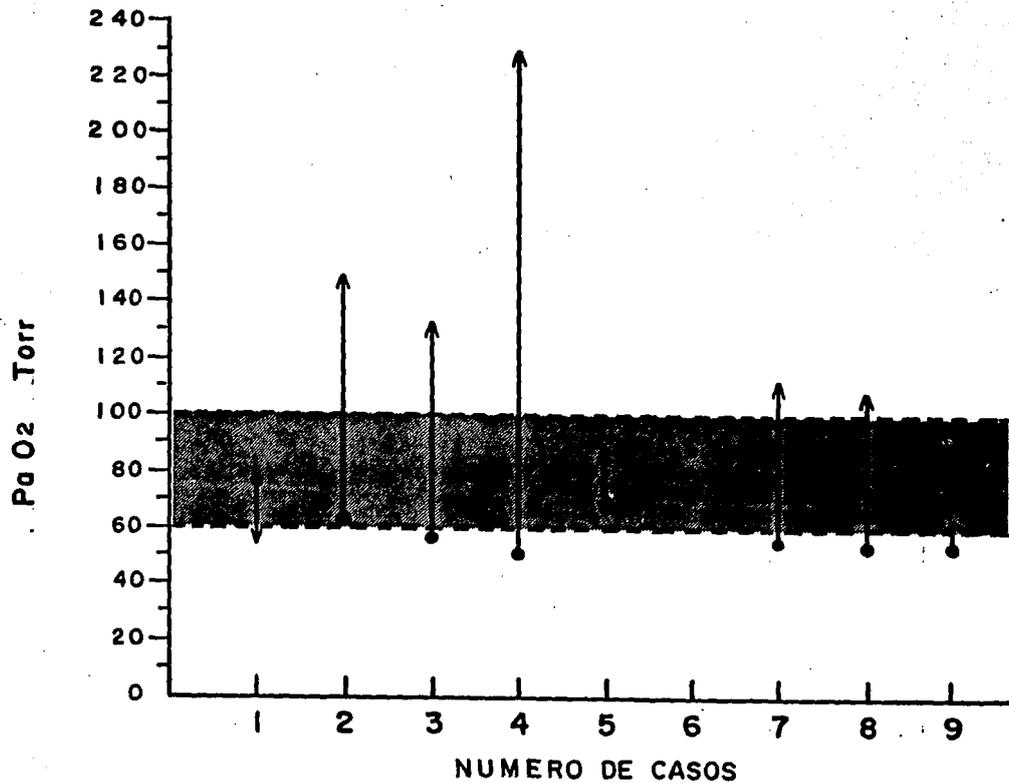
CASO	pH	PaCO ₂	PaO ₂	FiO ₂	
1	7.29	26.1	78.5	.4	I
	7.16	11.8	54.3	.4	F
2	7.32	12.2	62.4	.4	I
	7.52	34.8	151.9	.4	F
3	7.18	16.4	56.1	.4	I
	7.26	10.3	133.8	.4	F
4	7.34	19.4	51.2	Mark VIII	I
	7.34	31.8	299.0	Mark VIII	F
5	7.21	10.8	68.8	.4	I
	7.28	10.6	87.7	.4	F
6	7.06	59.9	89.0	.4	I
	7.12	38.6	93.1	.4	F
7	7.42	22.1	54.4	Baby Bird	I
	7.43	21.8	112.2	Baby Bird	F
8	7.45	20.3	52.5	.4	I
	7.37	29.4	108.4	.4	F
9	7.34	14.3	52.0	.4	I
	7.32	17.1	60.8	.4	F
\bar{x}	7.29 ± 0.12	22.4 ± 14.8	62.7 ± 13.4		I
	7.31 ± 0.12	22.9 ± 11.0	114.6 ± 53.0		F
t	0.65	0.09	2.59		
P	N.S.	N.S.	menor de 0.05		

I= antes de la ministración de metilprednisolona
F= después de la ministración de metilprednisolona

TABLA No. 2

Relación de valores de las gasometrías pre y post ministración de metilprednisolona.

GRAFICA Nº 1



● = VALOR ANTES DE METILPREDNISOLONA.

V = VALOR DESPUES DE METILPREDNISOLONA.

B I B L I O G R A F I A

1. Rice C L, Doroghazi P M, Kohier J P, Zarins C K, Mass G S: The effect of sepsis and reduced colloid-osmotic pressure on pulmonary edema. J Surg Res 1979, 27:347-351
2. Anderson R R, Holliday R L, Driegner A A, Lefcoe M, Reid B, Sibbald W-J: Documentation of pulmonary capillary permeability in the adult respiratory distress syndrome accompanying human sepsis. Am Rev Resp Dis 1979, 119:869-877
3. Cintora I, Goodale R L, Yemoor A: The effect of endotoxin on the alveolocapillary permeability coefficient in the dog. J Surg Res 1972, 2:59-62
4. Lind T, McDonald J A, Avioli L V: Adult respiratory distress syndrome. Arch Intern Med 1981, 141:1749-1753.
5. Sandritter W, Mittermayer C, Riede V N, Freudenberg N, Grimm H: Shock lung syndrome (a general review) Path Res Pract 1978, 162:7-23.
6. Schumer W, Erve P R, Obernolte R P: Mechanisms of steroid protection in shock. Surgery 1972, 72:119-124.
7. Shah D M, Rhodes G R, Newell J C, Scovill W A, Dutton E, Powers S R: Evaluation of glucocorticoids during resuscitation of injured patients. Adv Shock Res 1979, 2:3141.

8. Hurewitz A, Bergofsky E H: Adult respiratory distress syndrome, physiologic basis and treatment
Med Clin N Am 1981, 65:33-51.
9. Divertie M B, Petty T L: Adult respiratory distress syndrome. Current concepts. A Scope Pub -
The Upjohn Co Kalamazoo MI 1979 p-33.
10. Sladen A: Methylprednisolone, pharmacologic dose
in shock lung syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg
1976, 71:800-806.
11. Alistair G S, Jean R H: Early diagnosis of neonatal sepsis. Pediatrics 1980, 65:1036-1041.
12. Newth C J: Recognition and management of respiratory failure. Pediatr Clin N Am 1979, 26:617-643
13. Wilson H D, Eichenwald H F: Sepsis neonatorum. -
Pediatr Clin North Am 1974, 21:571-582.