

11224

28  
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS:

EL KETOCONAZOL EN LA PREVENCIÓN  
DEL SÍNDROME DE INSUFICIENCIA  
RESPIRATORIA PROGRESIVA AGUDA EN  
PACIENTES CON SEPSIS

ESTUDIO PRELIMINAR DE 48 PACIENTES

GUSTAVO ~~VALDES~~ ALARCON  
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE MEDICINA  
DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO HECMR

INVESTIGADOR PRINCIPAL:  
DR. FERNANDO MOLINAR RAMOS

INVESTIGADOR ASOCIADO:  
DR. ELPIDIO CRUZ MARTINEZ

UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS IMSS HECMR

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1996

DOMICILIO DEL INVESTIGADOR: COLIMA 78-A, COL. PROVIDENCIA



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A MIS PADRES Y HERMANAS**  
por su comprensión y cariño

**A MI HIJO Y A ROXANA**  
por su amor

**A LA FAMILIA TRONCOSO**  
por su valiosa ayuda

**A MIS MAESTROS**  
por su paciencia y enseñanza

**AL IMSS**  
al que debo mi entrenamiento

**A MIS PACIENTES**  
por ser el motivo de mi trabajo

## ABREVIATURAS

PEEP	PRESION POSITIVA AL FINAL DE LA ESPIRACION
POAP	PRESION DE OCLUSION DE LA ARTERIA PULMONAR
PaO <sub>2</sub>	PRESION ARTERIAL DE OXIGENO
FI <sub>O<sub>2</sub></sub>	FRACCION INSPIRADA DE OXIGENO
TGO	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA
TGP	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA
SIRPA	SINDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA PROGRESIVA AGUDA

## INDICE TEMATICO

Abreviaturas	3	
Antecedentes científicos	5	
Planteamiento del problema	8	
Objetivo		9
Hipótesis	10	
Variables	11	
Definición operacional de las variables	12	
Escala de medición de las variables	13	
Tipo de estudio	14	
Universo de trabajo	15	
Técnicas para controlar diferencias entre sujetos	16	
Criterios de inclusión	17	
Criterios de no inclusión	17	
Criterios de exclusión	17	
Material y métodos	18	
Procedimientos para obtener la muestra	19	
Características del grupo experimental	20	
Determinación estadística de la prueba	21	
Recursos materiales	22	
Recursos humanos	22	
Ambito geográfico	23	
Resultados	24	
Discusión	26	
Bibliografía	27	

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Los antecedentes históricos del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda se remontan a 1967 en el estado de Denver, Colorado, en donde se estudiaron 12 pacientes que tuvieron falla respiratoria, que requirieron ventilación mecánica, teniendo hipoxemia refractaria a fracciones inspiratorias altas de oxígeno teniendo en común a los doce pacientes ser politraumatizados o tener sepsis.

A este síndrome el dieron el nombre de *Insuficiencia Respiratoria Progresiva del Adulto*.

El síndrome se caracterizó por hipoxemia, insuficiencia respiratoria y radiografía de tórax donde se aprecia un "pulmón blanco" (1-3).

En 1994 en Miami, Florida, se reunieron la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Europea de Medicina Crítica para formar un consenso del síndrome en cuanto a su definición, etiología, fisiopatología y tratamiento. Por recomendación de este comité se cambió el término adulto por agudo, ya que habría reportes del síndrome en menores de 11 años, quedando como **SINDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA PROGRESIVA AGUDA**.

Para su diagnóstico de requieren los siguientes criterios: (15)

A. RELACION PaO<sub>2</sub>/FI<sub>O<sub>2</sub></sub>: Menor de 200 mm. de Hg.

donde PaO<sub>2</sub> es la presión parcial de oxígeno y la FI<sub>O<sub>2</sub></sub> es la fracción inspirada de oxígeno.

B. RADIOGRAFIA DE TORAX: Infiltrados bilaterales.

C. PRESION DE OCLUSION DE LA ARTERIA PULMONAR: Menor de 18 mm. de Hg.

D. VENTILACION MECANICA CON USO DE PEEP. (4)

### EPIDEMIOLOGIA

Se reportan al año 150,000 casos del síndrome en USA, cuya mortalidad varía del 10% al 90%. La incidencia de la enfermedad es del 3% por cada 100,000 habitantes.

Se han identificado como las causas más frecuentes, en orden:

1. SEPSIS
2. TRAUMA
3. POLITRANSFUSIONES
4. BRONCOASPIRACION
5. FRACTURAS MULTIPLES DE HUESOS

Se reporta el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda una asociación con sepsis del 60% de la literatura.

### FISIOPATOLOGIA

En el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA) se ha identificado que un estímulo, por ejemplo la endotoxina en pacientes con sepsis, despierta una exagerada respuesta inflamatoria y de hipersensibilidad que lesiona el tejido pulmonar mediada por células reticuloendoteliales y mediadores solubles tanto inflamatorios como inmunológicos (5-10).

La lesión pulmonar depende de la exposición y magnitud del agente causal, que da como respuesta una exacerbada activación de la cascada inflamatoria, activación de células polimor-

fonucleares, monocitos y linfocitos que liberan citocinas, enzimas proteolíticas y aminas vasoactivas, lesionando el parénquima pulmonar y llevando al paciente al cuadro de insuficiencia respiratoria que caracteriza al síndrome. (11,12)

Hay varios mecanismos de lesión pulmonar que enumeraremos a continuación.

### 1. COMPLEMENTO

En el caso de la sepsis se ha reconocido que los lípidos de las bacterias son capaces de activar el complemento C3a, C5a, que inducen la liberación de histamina. Al desgranularse los basófilos esta amina vasoactiva aumenta la quimiotaxis para los polimorfonucleares y vasodilata los capilares, lo que ocasiona la fuga de líquido del espacio intravascular al intersticial provocando edema pulmonar. Las células activadas polimorfonucleares liberan enzimas proteolíticas que lesionan el tejido.

### 2. MEDIADORES LIPIDICOS

Se ha visto que la alfa toxina del estafilococo, la hemolisina de la E. coli y la citotoxina de la Pseudomona, activan el metabolismo del ácido arquidónico, liberando tromboxano A2 y leucotrienos que provocan hipertensión arterial pulmonar y activación de la quimiotaxis.

### 3. GRANULOCITOS Y MACROFAGOS

Estos son activados poderosamente por la endotoxina que tiene receptores en el complemento, activándolo, así mismo interactúa con receptores de la endotoxina que tiene el macrófago que al unirse a su receptor favorece la entrada del calcio hacia el interior de la célula, lo que a su vez causa liberación de enzimas proteolíticas hacia el exterior y hay liberación de interleucinas y factor de necrosis tumoral lo que magnifica el evento inflamatorio.

### 4. RADICALES LIBRES DE OXIGENO

Los neutrófilos ya activados producen especies reactivas del oxígeno a partir de las xantinas que son oxidadas por la enzima xantin oxidasa y produciendo el ion superóxido, hidróxilo, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso, los cuales oxidan el hidrógeno de la membrana alveolo capilar y la destruyen. (13-16)

En el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda pulmonar se reconocen tres fases fisiopatológicas.

#### FASE INICIAL

Es aquella en la cual el agente etiológico, por ejemplo, la sepsis, por medio de las endotoxinas activa la cascada inflamatoria.

#### FASE DE AMPLIFICACION

Es aquella en la cual las células polimorfonucleares y macrófagos al ser activadas liberan citocinas y mediadores de la inflamación magnificando la respuesta hasta producir un estado de hipersensibilidad, que lesiona el tejido pulmonar en forma aguda.

#### FASE DE LESION

Corresponde al daño pulmonar producido por los radicales libres, enzimas proteolíticas (catepsina G, hidrolasas) y mediadores lipídicos. (17-20)

Se ha descrito que el tromboxano A2, un derivado de la enzima tromboxano-sintetasa, es un mediador importante de la lesión pulmonar a través de la agregación plaquetaria que forma microtrombos por vasoconstricción y el incremento de la presión pulmonar. En esta fase es

donde se puede interferir y disminuir la lesión pulmonar bloqueando la síntesis del tromboxano A<sub>2</sub>, con ketoconazol, un inhibidor de la enzima tromboxano-sintetasa.

Seltman en USA reportó una disminución de la frecuencia de este síndrome en pacientes con sepsis con el empleo del fármaco, (21-24).

El ketoconazol tiene como efectos colaterales indeseables la interferencia de la citocromo p-450 hepática, pero son mayores los beneficios que los riesgos con el uso de este medicamento para prevenir el SIRPA. (25-28)

El objetivo de este estudio es demostrar que el ketoconazol es útil para disminuir la incidencia del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe diferencia de incidencia del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con sepsis que reciben ketoconazol, en comparación con el grupo que no lo recibe?

## OBJETIVOS

Demostrar que el ketoconazol tiene un efecto preventivo para el desarrollo del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda.

## HIPOTESIS

### HIPOTESIS

Los pacientes que reciben ketoconazol tendrán una incidencia menor del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda que los que no lo reciben.

### HIPOTESIS NULA

El ketoconazol no es útil en la prevención del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda.

## VARIABLES

Independiente: Ketoconazol.

Dependiente: Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda.

### INDICADOR DE LA VARIABLE

Ketoconazol: Si o no.

Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda; Si o no.

## DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

### INDEPENDIENTE

Ketoconazol: 400 mg. vía oral o por sonda nasogástrica al día desde su ingreso hasta su egreso de UCI.

### DEPENDIENTE

Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

1. RELACION  $PaO_2/FiO_2$  menor de 200 mm. de Hg.
2. RADIOGRAFIA DE TORAX CON INFILTRADOS BILATERALES.
3. PRESION DE OCLUSION DE LA ARTERIA PULMONAR MENOR DE 18 mm de Hg.

## ESCALA DE MEDICION DE LAS VARIABLES

### INDEPENDIENTE:

Nominal, determinística, discreta, finita.

### DEPENDIENTE:

Nominal, discreta, finita, aleatoria.

## TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio prospectivo, de investigación clínica, comparativo, doble ciego, de causa-efecto.

## UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con sepsis.



## TECNICA PARA CONTROLAR DIFERENCIAS ENTRE SUJETOS

Aleatorización.

## CRITERIOS DE INCLUSION

Sexo femenino o masculino

Edad mayor de 18 años

Leucocitos mayores de 18000

Leucocitos menores de 4000

Temperatura corporal mayor de 38 grados centigrados o menor de 36.

Taquicardia mayor de 100 latidos por minuto.

Cultivo Positivo

## MATERIAL Y METODOS

Fue un estudio prospectivo que se llevó al cabo en el HECMR con los criterios de inclusión ya mencionados, en pacientes con sepsis que ingresaron en las UCI durante su estancia. Se les dió 400 mg. de ketoconazol por sonda nasogástrica cada 24 Hrs. y se evaluó la presencia o desarrollo del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda con los criterios ya mencionados.

## **PROCEDIMIENTOS PARA OBTENER LA MUESTRA**

**Pacientes críticamente enfermos con sepsis que tuvieron riesgo para desarrollar el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda que ingresaron de junio a octubre de 1995 y que reunieron los criterios de inclusión, se les tomaron parámetros desde su ingreso hasta su egreso y se les realizó análisis estadístico, así como evaluación de los resultados.**

## **CARACTERISTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL**

Fueron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con criterios de sepsis, con cultivos positivos, se les dió 400 mg. de ketoconazol y se les determinó gasometrías arteriales, se les practicó radiografía de tórax, además de medir la presión de oclusión de la arteria pulmonar mediante un catéter de flotación insertado en la arteria pulmonar. Se analizaron resultados.

## **CARACTERISTICAS DEL GRUPO DE CONTROL**

Fueron los mismos criterios de inclusión y se midieron las mismas variables a excepción de este grupo que recibió placebo en lugar de ketoconazol.

## DETERMINACION ESTADISTICA DE LA PRUEBA

El análisis estadístico de la prueba se realizó por medio de la Chi cuadrada con corrección de Yates. Se consideró significativa si  $p$  fuese menor a 0.05, en esta población finita donde la incidencia de SIRPA es de 60% y la mortalidad es del 40%. El tamaño de la muestra se determinó por la ecuación  $N = Z^2 pq/D^2$ .

## RECURSOS

### RECURSOS MATERIALES

Laboratorio IMSS  
Radiología IMSS

### RECURSOS HUMANOS

Investigador Responsable: Dr. Gustavo Valdés Alarcón  
Asesor General: Dr. Fernando Molinar Ramos  
Asesor Operacional: Dr. José Angel Baltazar Torres  
Asesor Operativo: Dr. Elpidio Cruz Martínez  
Personal Paramédico y pacientes  
Financiamiento del Proyecto: IMSS con recursos ya existentes

## AMBITO GEOGRAFICO

Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza, Unidad de Cuidados Inten-  
sivos (UCI).

**FECHA LIMITE**

28 de febrero de 1996



## RESULTADOS

Se estudiaron 48 pacientes, 29 hombres y 19 mujeres, con edad promedio de  $57.89 + 13.93$ , con un rango de edad de 21 a 86 años. Se dividieron en 2 grupos de 24 pacientes cada uno. El grupo de control se trató con placebo y el grupo problema recibió 400 mg. de ketoconazol al día, desde su ingreso hasta su egreso. Se efectuaron los procedimientos ya establecidos: PaO<sub>2</sub>/FI<sub>02</sub>, radiografía de tórax y presión de oclusión de la arteria pulmonar en los pacientes con SIRPA en el grupo problema que estuvo constituido por 24 pacientes (14 hombres y 10 mujeres, edad de  $55.33 + 12.42$ , rango de edad de 32 a 83 años).

Todos tenían sepsis; los agentes etiológicos en 8 casos (34%) fueron *E. coli*, 5 casos (20%); *Estafilococcus aureus*, 4 casos (17%) *Pseudomona aeruginosa*, 3 casos (12.5%) *Streptococcus fecalis*, 2 casos (8.5%) *Klebsiella sp.*, 1 caso (4%) *Proteus mirabilis*, 1 caso (4%) *Serratia marcescens*. El diagnóstico en 15 pacientes fue de sepsis abdominal (63%), en 8 neumonías (33%) y 1 pancreatitis aguda (4%). Siete pacientes (29.16%) presentaron síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda. De este grupo se tomaron las siguientes variables

PaO <sub>2</sub> /FI <sub>02</sub>	102.43 + 17.42
FI <sub>02</sub>	67.14 + 8.81
PaO <sub>2</sub>	64.14 + 6.58
DISTENSIBILIDAD	28.14 + 4.82
PEEP	10.86 + 1.25
POAP	14.10 + 2.2

El grupo de control que se trató con placebo estuvo formado por 24 pacientes, 15 hombres y 9 mujeres, promedio de edad de  $60.46 + 14.87$ , rango de edad de 21 a 83 años, todos tenían sepsis y cultivos positivos. Se les aisló *E. coli*, 11 pacientes (46%); *Pseudomona aeruginosa*, 3 pacientes (13%); *Enterobacter*, 3 pacientes (12.5%); *Streptococo fecalis*, 3 pacientes (12.5%); *Estafilococo aureus*, 2 pacientes (8%); *Proteus*, 1 paciente (4%); *Serratia*, 1 paciente (4%). El diagnóstico en once fue de sepsis abdominal (46%), en 9 de neumonía (37.5%) y en 4 de pancreatitis (16.5%).

Nueve pacientes desarrollaron el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda, con una incidencia de 37.5%. De este grupo se tomaron las siguientes variables.

PaO <sub>2</sub> /FI <sub>02</sub>	86.44 + 17.4
FI <sub>02</sub>	70.00 + 11.55
PaO <sub>2</sub>	59.33 + 7.39
DISTENSIBILIDAD	24.44 + 6.75
PEEP	11.22 + 2.1
POAP	16.00 + 2.0

No hubo significancia estadística ( $P = 0.759$ ), con prueba de *Chi* cuadrada entre el grupo problema y el grupo de control.

El promedio de estancia hospitalaria fue menor de 21 días para los pacientes de los dos grupos: en ninguno se detectó insuficiencia hepática secundaria al uso de ketoconazol, a través de las pruebas de función hepática (TGO, TGP y bilirrubinas séricas)

## DISCUSION

En el estudio realizado HECMR en la unidad de terapia intensiva se obtuvieron 48 pacientes con sepsis agrupándose en dos grupos en forma aleatoria. A uno de le dió ketoconazol 400 mg/día (grupo de control) y a otro placebo (grupo problema) y se analizó la frecuencia de aparición del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda.

Los resultados demostraron que no hay diferencia estadística significativa con respecto a la aparición del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda, entre los dos grupos. Lo que demuestra que el ketoconazol no influye en este estudio para la aparición de SIRPA en pacientes con sepsis.

Estos resultados son diferentes a los reportados por Seltman en USA de 1994, que observó una disminución de la incidencia y mortalidad del SIRPA usando ketoconazol en pacientes con sepsis.

Probablemente nuestros resultados no concuerdan debido a que nuestra muestra es pequeña por ser un reporte preliminar.

Será necesario efectuar posteriormente otro estudio con una muestra más grande para valorar la utilidad del ketoconazol en el SIRPA.

Por otra parte, con el uso de ketoconazol solo bloqueamos parcialmente la respuesta inflamatoria inhibiendo la formación de tromboxano, pero hay otros mecanismos de lesión pulmonar como son los radicales libres y las citocinas, que también producen lesiones pulmonares.

## BIBLIOGRAFIA

1. Asbaugh, G.D., Bigelow MD., Acute Respiratory Distress in Adults. *Lancet* 1967;2;319-323.
2. Eiseman F., Asbaugh G.D. Pulmonary Effects The Thoracic of Trauma. *J. Trauma* 1968;8;649-650.
3. Petty J.L., Thomas K.L. ARDS and Sepsis. *Chest* 1971;60;233-239.
4. Petty J.L. and Cols. ARDS and Critical Care. *Seminars in the Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;15;243-249.
5. Fowler J.P. and Cols. ARDS Does it Really Exist. *Seminars in the Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;15;250-253.
6. Hudson L., Leonaras P. Epidemiology of the ARDS *Seminars in the Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;15;254-259.
7. Kanles, M.D., Michels, R., Pathogenic Aspects of the ARDS *Seminars in the Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;15;260-271.
8. Mathay, L. Bradus, G. Fluid and Hemodynamic Management in the ARDS *Seminars in the Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;15;271-288.
9. Moss J.G., Polly P., M.D., Mechanical Ventilation in the ARDS *Seminars in the Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;15;289-299.
10. Gordon B., Bernard S., M.D. ARDS Potential Therapeutic Interventions. *Seminars in the Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;15;300-307.
11. Medury, Umberto, M.D. Fever Late ARDS Etiology, Pathophysiology and Diagnostic *Seminars in the Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;15;308-324.
12. Dorinski, O., M.D. and Cols., Multiple Organ Dysfunction Syndrome Pathogenesis Syndrome. *Seminars in the Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;15;325-334.
13. Ingbar, WL. Went, M., Outcome in survivors of the Seminar in the Respiratory and Critical Care Medicine. 1994;15;335-340.
14. Gorbon, V.L., The American-European Consensus Conference on ARDS. *A.M. J. Respir Crit Care Med*. 1994;149;818-821.
15. Hudson, M.S., MD., Causes of the ARDS Clinical Recognition. *Clin Chest Med*. 1982;3;195-212.
16. Bauman, J.R., Koss L., Incidence ARDS Prospective Analysis. *Crit Care Med*. 1984;4;1-14.
17. Durinski, M., Johnson L., Multiple Organ Failure. *Clin Chest Med*. 1990;11;581-591.
18. Montgomery, C., Carrico R., Causes and Mortality in ARDS *Am Rev. Respir Dis*. 1985;132;485-489.
19. Rinarid, J., Chrismant, L., Mechanims and Mediators of the ARDS *Clin Chest Med*. 1990;11;621-632.
20. Cochrane, Revak and Cols., Pathogenesis of ARDS Evidence of Oxidant Activity in the Broncho Alveolar Lavage. *J. Clin Invest*. 1983;71;754-761.
21. Zhetulin, T., MD., C3a And Elastasa Levels in the Fluid From Patients With Ards. *J. Crit Care Med*. 1986;2;86-92.
22. Deby, L., Dupont F., Thromboxane and Prostacicllyn in the ARDS. *Intensive Care Medicine*. 1987;13;167-171.
23. Hudson and Cols., Pharmacologic Approaches to Respiratory Failure *Respiratory Care*. 1993;21;1642-1644.
24. Gordon, E. and Cols., The Magic Bullets in the War on ARDS *Respiratory Care*. 1993;38;690-695.
25. Julian and Cols., Supplements the ARDS *Acta Anaesthesiol Scand*. 1991;35;1-90.
26. Soltman and Cols., Ketoconazole Magic Potion. *Crit Care Med*. 1993;21;11642-1644.
27. Mihae, Yu and Cols., A Double Blind, Prospective Randomized Trial of Ketoconazole and Thromboxan Syntetasa Inhibitor in Prophylaxis, Ards. *Crit Care Med*. 1993;21;1635-1649.