

Dosis masiva única de Metilprednisolona en el manejo del Choque Séptico

DR. JAVIER BORDÉS AZNAR*

DR. JAVIER RAMÍREZ ACOSTA**

INTRODUCCIÓN

EL empleo de esteroides como uno de los fármacos más útiles en el tratamiento del choque séptico ha sido ampliamente, documentado desde los trabajos de Spink¹ y Lillehei,² sin embargo, la forma en que ejercen su efecto terapéutico y la dosis a la que deben de ser empleados son todavía discutidos. Algunos autores han propuesto como mecanismo de acción la modificación directa de la hemodinámica, mientras que otros piensan que su acción es a nivel celular, estabilizando la membrana lisosomal y capilar³ o modificando la respuesta inmune a nivel del complemento.⁴

El esteroide inicialmente estudiado en el tratamiento del choque séptico fue la hidrocortisona, la cual fue sustituida por los esteroides sintéticos como la dexametasona y la metilprednisolona,*** este último ha demostrado ampliamente su efecto protector en el choque.⁵⁻⁸

En cuanto a la dosis, algunos autores

usan dosis inicial elevada seguida de la mitad de la primera dosis cada 4 a 6 horas, por un período de 24 horas,⁹ mientras que otros proponen el uso de dosis inicial elevada y en los cuatro a cinco días siguientes goteo continuo del fármaco.¹⁰

El objeto de este trabajo es el estudiar el efecto de la metilprednisolona a dosis de 30 mg/Kg de peso, administrada en una sola inyección por un período de 2 a 3 minutos, valorando la respuesta hemodinámica durante las siguientes 48 horas.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se estudiaron 10 pacientes con el diagnóstico del choque séptico basados en los parámetros clínicos y de laboratorio anotados en la Tabla I.

Establecido el diagnóstico, se llevó registro continuo de los datos que se muestran en la Tabla I. Para medir las presiones sistólica, diastólica y media, se colocó un catéter intrarterial a nivel de la arteria

* Investigador en el Depto. de Cirugía Experimental del I.N.N.

** Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del I.N.N. Socio Activo de la SMA.

*** Solumedrol, Laboratorios Upjohn de México.

TABLA I
PARAMETROS CLINICOS Y DE LABORATORIO USADOS EN EL
DIAGNOSTICO DE CHOQUE SEPTICO

PRESION ARTERIAL*	Disminuida (20% o más en relación a lo habitual)
PRESION VENOSA CENTRAL*	Disminuida.
PULSO*	Taquicardia.
LLENADO CAPILAR*	Retardo.
ESTADO DE LA PIEL*	Pálida o cianótica.
TEMPERATURA*	Hipertermia o hipotermia.
ESTADO DE CONCIENCIA*	Variable.
DIURESIS*	Oliguria menor de 30 ml/hr.
CITOLOGIA HEMATICA	Generalmente leucocitosis.
GASOMETRIA ARTERIAL	Acidosis metabólica, paO_2 y $paCO_2$ bajos.
PRESENCIA DE INFECCION SEVERA	... Cultivo de orina, sangre, esputo y heces.

* Estos parámetros se registraron en forma continua.

radial, conectándose a un electromanómetro. Dicho catéter también fue utilizado para tomar muestras de sangre y medir el pH, paO_2 y $paCO_2$ se colocó a nivel de la aurícula derecha el catéter de presión venosa central para la determinación de la misma y toma de sangre venosa mezclada, la posición del catéter se corroboró mediante una placa de tórax. La presión venosa central se registró en forma continua por medio de un electromanómetro. Al iniciar el estudio se les administró líquidos a los pacientes que se encontraban con PVC baja para evitar así el componente hipovolémico de los mismos, por esta razón en la figura que se muestra la PVC se observa que todos los pacientes tenían una PVC normal. La respiración, el pulso, la temperatura periférica y la temperatura central se midieron en forma continua. Esta última por medio de un termómetro electrónico intrarectal.

Se tomaron cultivos de secreción faríngea, de esputo, de heces, de sangre y de

abscesos en los casos en que existían. Posteriormente se determinaron los datos de hemodinámica como se muestra en la Tabla II.

TABLA II
MEDICIONES* PRACTICADAS A 10
PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO
TRATADOS CON METILPREDNISOLONA
30mg/Kg.

Gasto Cardíaco.
Índice Cardíaco.
Resistencias periféricas totales.
Diferencia de oxígeno arterio-venoso.
Consumo de oxígeno.
Gradiente alveolo arterial de oxígeno.
Cortocircuito arterio-venoso pulmonar.
Gasometría arterial y pH.

* Todas las mediciones anotadas en esta Tabla se practicaron a las 0, 4, 24 y 48 horas del estudio.

El gasto cardíaco se midió según el principio de Fick.¹¹

El consumo de oxígeno se midió directamente con un respirómetro marca Collins de 9 litros.

Las resistencias periféricas totales se calcularon según la siguiente fórmula:

$$R.P.T. =$$

$$\frac{p.a.m. - p.m.AD. \times 1.332}{\text{Gasto Cardíaco en cc/seg.}}$$

Gasto Cardíaco en cc/seg.

p.a.m.=presión arterial media.

p.m.AD.=presión media de aurícula de derecha.

La diferencia arterio-venosa de oxígeno se determinó por:

Dif. A-V O₂=Contenido de O₂ arterial—
Contenido de O₂ venoso.

El gradiente alveólo arterial de oxígeno se calculó respirando 100% de oxígeno por un período mayor de 7 min. con la siguiente fórmula:

$$AaDO_2 = \text{Pres. Atmosférica} - \text{Pres. de Vapor de H}_2\text{O} - p_aO_2 - p_aCO_2.$$

Para determinar el cortocircuito arterio-venoso pulmonar se utilizó el normograma de Laver, Morgan, Bendixen y Radford.¹²

La edad de los pacientes osciló entre los 22 y 67 años, con un promedio de 46.5 años. Seis fueron masculinos y cuatro femeninos. Tres no habían recibido antibioterapia previa. El germen aislado más frecuentemente fue E. Coli; el Hemocultivo fue positivo en 6 de los 10 casos. Tabla III.

TABLA III

BACTERIOLOGIA Y LOCALIZACION DE INFECCION EN 10 CASOS DE SHOCK SEPTICO TRATADOS CON METILPREDNISOLONA A DOSIS DE 30 Mg./Kg.

Caso	Germen aislado	Lugar donde se aisló el germen	Localización de la infección
I	E. Coli	Secreción biliar	Vesícula
II	E. Coli	Absceso de pared abdominal	Pared abdominal
III	Pseudomona	Absceso hepático piogeno	Hígado
IV	Klebsiella	Faringe	Septicemia
	Estafilococo	Catéter central	
V	E. Coli	Cavidad peritoneal	Idem.
VI	Estafilococo C+	Celulitis de miembro inferior	Idem.
	E. Coli		
	Klebsiella		
VII	E. Coli	Hemocultivo	Septicemia
		Cultivo de orina	
VIII	E. Freundi	Secreción biliar	Vesícula
IX	Klebsiella	Hemocultivo	Septicemia
	Estafilococo C+	Cultivo de orina	
X	E. Coli	Cavidad peritoneal	Septicemia
	Pseudomona	Hemocultivo	
	Paracolon		

CHOQUE SEPTICO: TRATAMIENTO CON METIL- PREDNISOLONA 30 mg/Kg

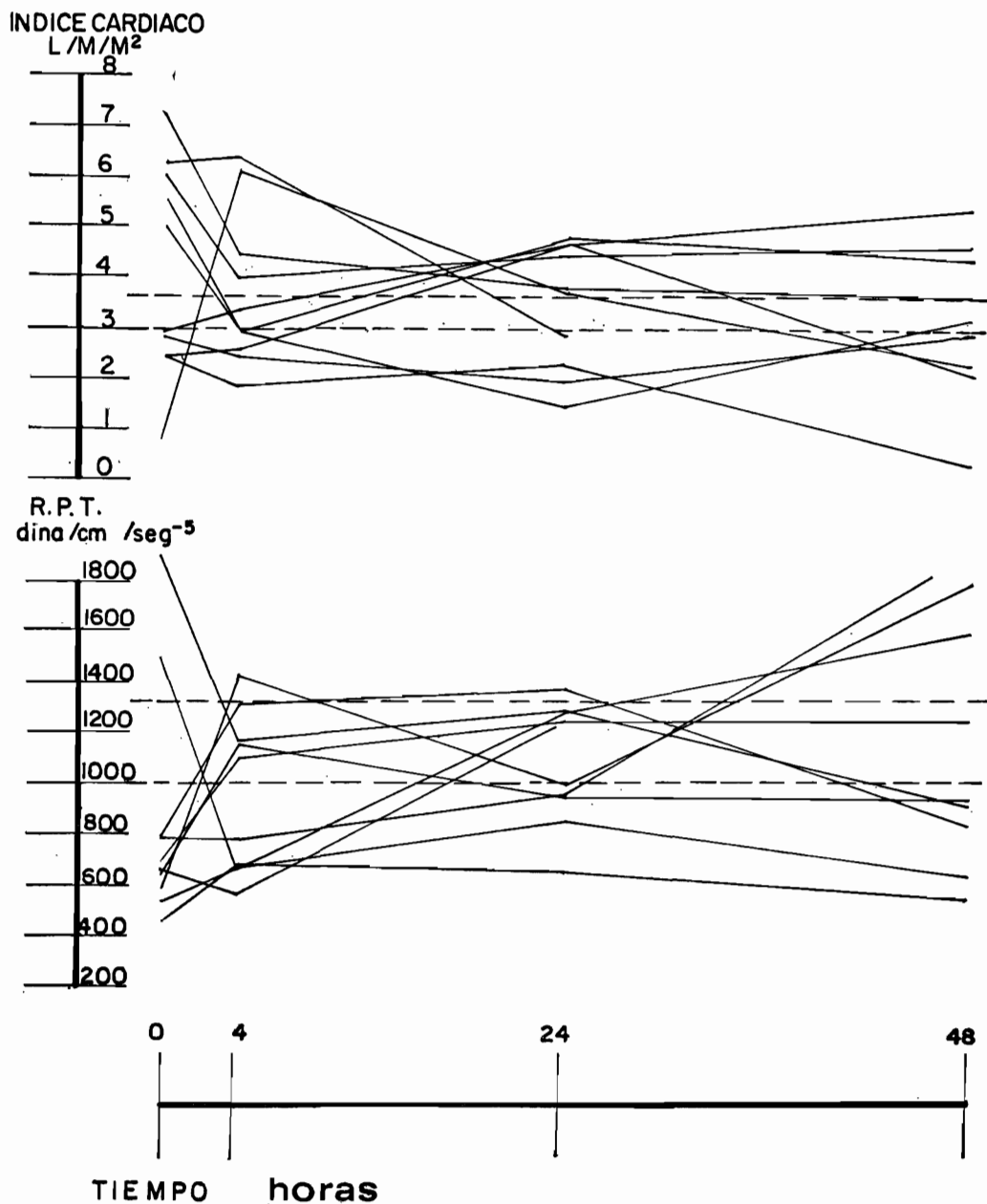


FIGURA 1.—Índice Cardíaco y Resistencias Periféricas.

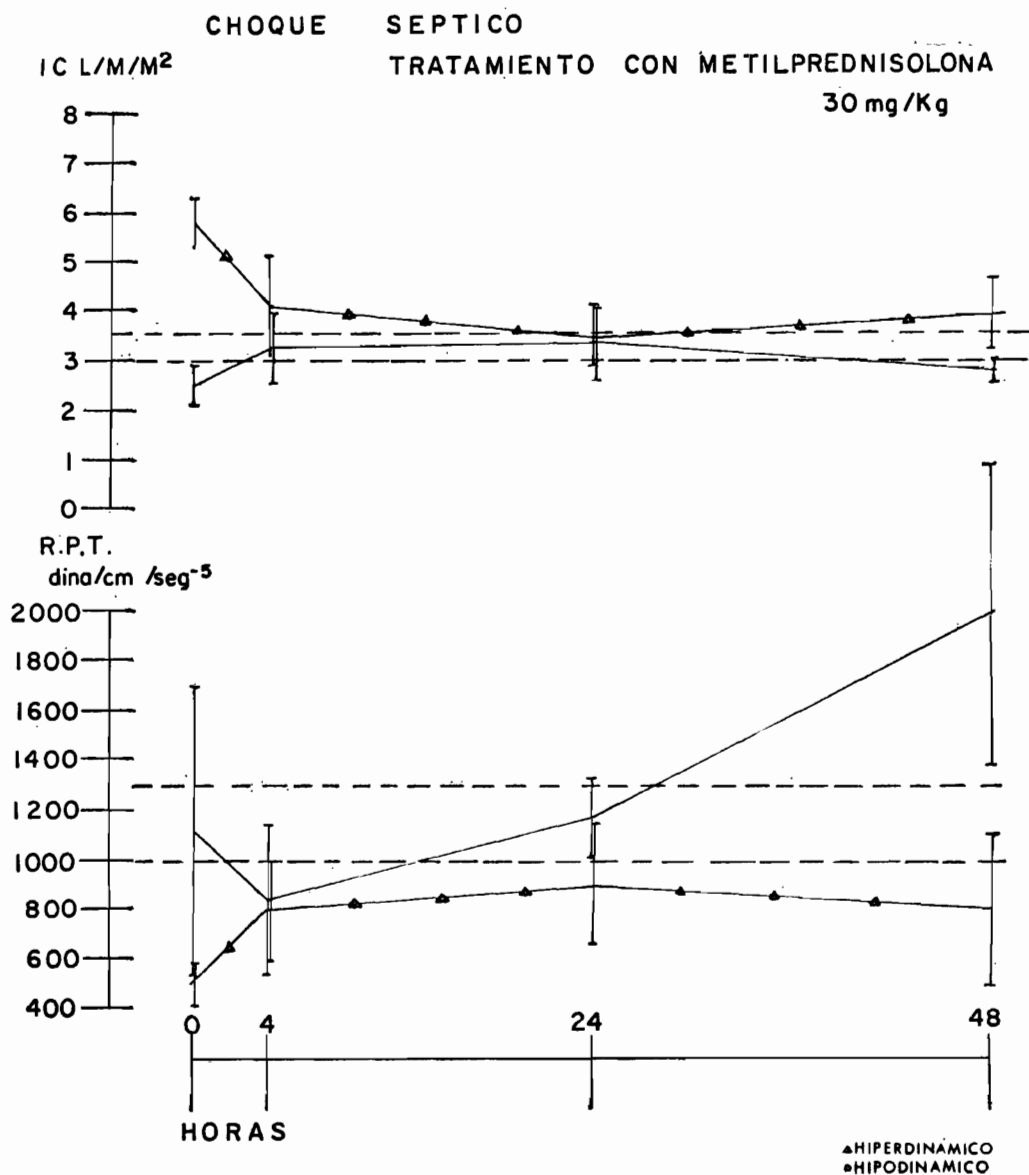


FIGURA 2.—Cambios en Índice Cardíaco y Resistencias Periféricas.

A todos los pacientes se les administró líquidos, oxígeno, ventilación mecánica y otros medicamentos habituales según el estado clínico del paciente. Los antibióticos usados al inicio del tratamiento en la mayoría de los casos fueron Ampicilina y Kanamicina, excepto en aquellos casos en que los datos clínicos o el antibiograma sugerían otro antibiótico diferente.

Después de las determinaciones hemodinámicas basales se administró una dosis de 30 mg/Kg de peso de metilprednisolona I. V. en un período de 2 a 3 minutos y se

procedió a repetir las determinaciones hemodinámicas a las 3, 24 y 48 horas después de la administración del corticoide.

Se practicó intervención quirúrgica en los pacientes en que estaba indicada.

RESULTADOS:

El índice cardíaco (I.C.) basal fue menor a lo normal en cinco pacientes y superior a lo normal en el resto (figura I), por lo que se dividió al grupo en dos: hiperdinámicos; con índice cardíaco elevado e hi-

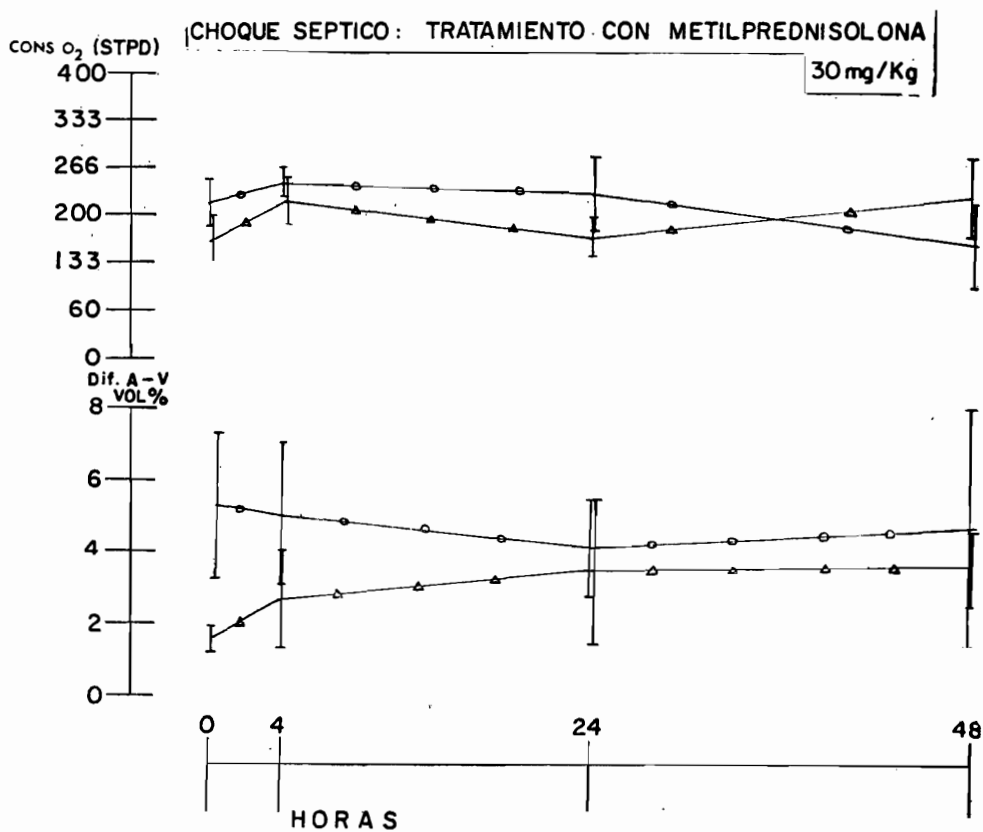


FIGURA 3.—Índice Cardíaco en relación con Diferencia Arteriovenosa de Oxígeno y Consumo de Oxígeno.

CHOQUE SEPTICO TRATAMIENTO CON METILPREDNISOLONA

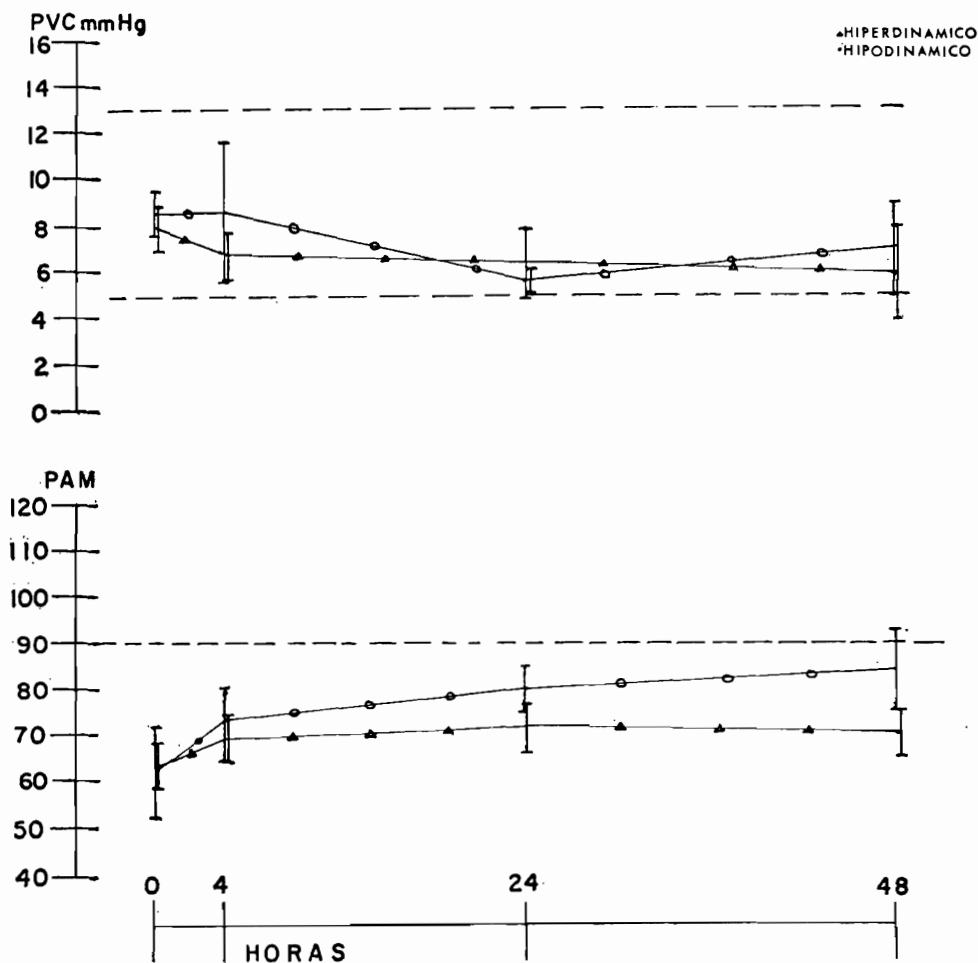


FIGURA 4.—Presión Venosa Central y Presión Arterial Media.

podinámicos con índice cardíaco bajo. Las resistencias periféricas mostraron en todos los pacientes una relación inversa al índice cardíaco, relación que se mantuvo durante todo el estudio.

En la figura II se observan los cambios que tuvieron las resistencias periféricas y el índice cardíaco, en cada grupo; el índice cardíaco presentó una tendencia franca a

la normalización en las primeras cuatro horas del estudio y posteriormente se mantuvo estable con valores normales a las 24 horas y ligera desviación de la normalidad a las 48 horas. Las resistencias periféricas tuvieron una relación inversa al índice cardíaco, sin embargo cabe aclarar que a las 48 horas del estudio la desviación de la curva en el grupo hipodinámico estuvo al-

terada por un caso que presentó disminución en el índice cardíaco a 0.8 L/min/m², con elevación de las resistencias periféricas a 4300 dinas/seg/cm⁻⁵, previo a la muerte.

En la figura III se analiza el I.C. en relación con la diferencia arterio-venosa de oxígeno y el consumo de oxígeno; al inicio del estudio, los pacientes hiperdinámicos tenían un consumo de oxígeno de 168 ml/min, expresados en STPD (Standar Temperature Pressure Dry) y los pacientes hipodinámicos de 215 ml. min., la diferencia arteriovenosa de los pacientes hiperdinámicos tenían valores menores en relación con los pacientes hipodinámicos, datos que se conectan con la velocidad de circulación de la sangre en los diferentes tejidos y el tiempo de extracción de oxígeno. A las 4, 24 y 48 horas del estudio, los datos antes mencionados tienden a la normalización, siendo más evidente esta tendencia a las cuatro horas.

En la figura IV se observan la presión venosa central, la cual se mantiene dentro de límites normales durante todo el estudio mientras que la presión arterial media en condiciones basales presenta valores de 63-64 mmHg, a las cuatro horas se eleva a valores de 69-72 mmHg y posteriormente se mantiene en valores de 70-80 mmHg, siendo estos niveles útiles para la perfusión tisular.

En la figura V observamos que ambos grupos mostraron un aumento en la frecuencia respiratoria por minuto, una disminución de paCO₂ acompañados de déficit de base importante, mientras que el pH de los pacientes hiperdinámicos fue normal y el de los hipodinámicos fue ácido. Todos los parámetros antes descritos durante las 48 horas del estudio muestran una leve

tendencia a la normalización, lo que indica que los cambios metabólicos en el choque séptico evolucionan en forma más lenta que los hemodinámicos.

En ambos grupos se encontró cortocircuito arteriovenoso pulmonar aumentado, siendo mayor en los pacientes hiperdinámicos al inicio del estudio (figura V). En ambos grupos se observa una estabilización del cortocircuito a las 24 horas, previa disminución en los pacientes hiperdinámicos y aumentado en los hipodinámicos.

DISCUSIÓN

En este trabajo se estudiaron 10 pacientes en estado de choque séptico, cuyo agente etiológico fue un proceso infeccioso y se estableció el diagnóstico clínico, hemodinámico y metabólico.

El agente etiológico fue variable pero predominó la *E. Coli* como se anotó en la Tabla III, dato que está de acuerdo con lo reportado por otros autores.^{13,14} El hemocultivo fue positivo en un 60% de los pacientes, como se observa habitualmente en estos casos.

Clásicamente se pensaba que los pacientes en estado de choque se encontraban con gasto cardíaco bajo, pero se ha demostrado que el gasto cardíaco también puede ser normal o alto,^{15,16} se ha propuesto que estas diferencias son sólo etapas en la evolución del choque séptico, encontrándose como una respuesta compensadora inicial el patrón hiperdinámico y como descompensación final el patrón hipodinámico.¹⁷ En los pacientes estudiados observamos ambos patrones hemodinámicos debiéndose esto al momento en que fue establecido el diagnóstico de choque, teniendo una evolución pre-

CHOQUE SÉPTICO TRATAMIENTO CON METILPREDNISOLONA

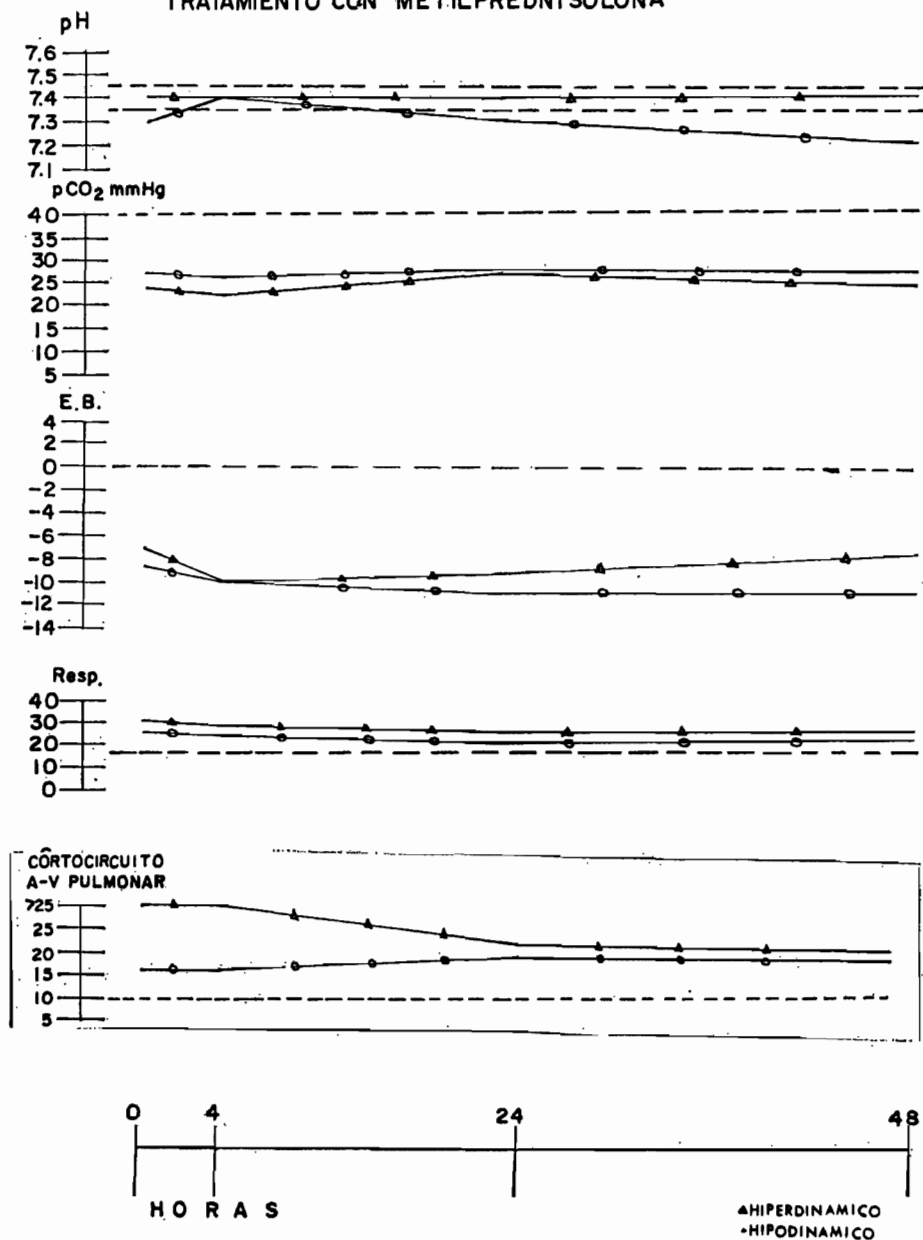


FIGURA 5.—Cambios en Frecuencia Respiratoria PaCO₂, pH, Déficit y Exceso de Base y Corto Circuito Arteriovenoso Pulmonar.

via al diagnóstico de choque de 4 a 3 días en los pacientes hipodinámicos y una evolución de 1 a 2 días en los pacientes hiperdinámicos.

Se observó que el estado hemodinámico y pulmonar de los pacientes guardó relación con la compensación respiratoria de la acidosis metabólica ya que en los pacientes hiperdinámicos el pH arterial fue normal mientras que en los pacientes hipodinámicos no se encontró dicha compensación.

Los esteroides a grandes dosis y en especial la metilprednisolona han demostrado su efecto protector en el choque séptico a varios niveles celulares como son: estabilización de membrana lisosomal y retardo en la liberación de catepsinas,^{18,5} estabilización de la membrana capilar restructuración de las miofibrillas del músculo arterial y venoso⁶ prevención de acumulación de lactato y otras acciones,^{8,19} estos datos teóricamente indican que en el estado de choque es necesario frenar en forma masiva la dinámica del mismo interviniendo en la estabilización de la membrana para lo cual creemos es necesario una sola dosis de esteroides, obviamente que este recurso terapéutico no debe de ser aislado sino que se debe aunar a el uso de los antibióticos adecuados; para estabilizar la membrana celular por un lado y por el otro quitar la fuente de endotoxinas que son las causantes del choque.

La rápida respuesta que se observó en los parámetros hemodinámicos en las primeras 4 horas del estudio se relacionan con la vida media de la metilprednisolona que es de 200 minutos,²⁰ y el efecto en las resistencias periféricas e índice cardíaco en los pacientes estudiados mostró un efecto paradójico puesto que en unos disminuyó

el índice cardíaco y en otros aumentó, datos que sugieren que la acción es a nivel celular y no en el sistema cardiovascular directamente.

La sobrevida que tuvimos en los 10 pacientes estudiados fue del 80%; uno de los pacientes a pesar del tratamiento instituido no presentó modificaciones en los parámetros hemodinámicos y su I.C. disminuyó en forma progresiva, el otro paciente que murió, presentó un cuadro de coagulación intravascular diseminada, estando hemodinámicamente normal previo al sangrado de tubo digestivo alto que lo llevó a la muerte por anemia aguda (Tabla IV).

Por último, en este trabajo no tuvimos grupos controles pero pensamos que en la actualidad no es justificable dejar de dar esteroides en los pacientes que se encuentran en estado de choque séptico, sin embargo la respuesta clínica de los pacientes estudiados, los cambios hemodinámicos y los datos teóricos antes discutidos nos llevan a proponer el uso de la metilprednisolona en dosis masiva y única en el tratamiento del choque séptico sin olvidar que la administración de antibióticos y el drenaje de la sepsis son de gran importancia para el manejo de estos pacientes.

En la revisión de la literatura de los últimos 5 años, no se reporta ningún trabajo que analise la dosis de esteroides y su forma de darla en relación con el efecto hemodinámico; estando apoyado el uso del mismo por la respuesta clínica de los pacientes.

La respuesta clínica que se obtuvo en los pacientes estudiados aunado con la respuesta hemodinámica en los mismos, pensamos que no es necesario repetir la dosis de esteroide si en las primeras 4 horas del estudio del paciente la respuesta tanto clínica

TABLA IV
SOBREVIDA DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS
CHOQUE SEPTICO.—TRATAMIENTO CON METILPREDNISOLONA 30 Mg./Kg.

Caso	Sexo	Edad	Duración previa al tratamiento	Antibioticoterapia previa	Resultados
I	M	67	48 Horas	SI	Vivo
II	F	66	48 Horas	SI	Murió a las 72 Hrs.
III	M	45	12 Horas	SI	Vivo
IV	F	40	12 Horas	SI	Vivo
V	M	23	15 Días	SI	Murió a las 72 Hrs.
VI	F	39	48 Horas	NO	Vivo
VII	F	60	48 Horas	NO	Vivo
VIII	M	44	48 Horas	NO	Vivo
IX	M	59	12 Horas	SI	Vivo
X	M	22	24 Horas	SI	Vivo

como hemodinámica es positiva. Además con este tipo de tratamiento el control de la hiperglicemia en los pacientes diabéticos resulta más fácil; y es posible disminuir la producción de úlceras de stress, dato que aunque no está anotado en nuestros resultados lo observamos en nuestros pacientes.

RESUMEN

Diez pacientes en estado de choque séptico fueron estudiados en la Unidad de Cuidados Especiales y Recuperación del I.N.N. En todos los pacientes además del tratamiento convencional se les administró una dosis "única" de metilprednisolona a razón de 30 MG/KG de peso, después de haber practicado las mediciones basales de índice cardíacos, resistencias periféricas totales, presión arterial sistólica, diastólica y media y presión venosa central. Una vez efectuado las determinaciones antes mencionadas y administrado el corticoide los pacien-

tes fueron observados por un período de 48 horas.

En todos los pacientes estudiados se observó una marcada mejoría en los parámetros hemodinámicos y en el estado clínico del paciente durante las primeras cuatro horas del estudio; posteriormente estos cambios se observaron en una forma más lenta que los previamente mencionados. La mejoría observada en la hemodinámica de los pacientes se presentó en forma independiente del estado hemodinámico basal (estado hiperdinámico, o estado hipodinámico). En los pacientes hipodinámicos se observó un cambio de 2.5 L/min/M² a 3.4 L/min/M² en el I.C. durante las primeras cuatro horas del estudio, y en las R.P.T. una disminución de 1100 dina/cm/seg⁻⁵ al mismo tiempo. En los pacientes hiperdinámicos el I.C. se modificó de 5.8 L/min/M² a 4 L/min/M² y las R.P.T. de 500 dina/cm/seg⁻⁵ a 790 dina/cm/seg⁻⁵ en las primeras 4 horas de estudio.

Nuestros estudios sugieren que la administración de dosis única de metilprednisolona en el choque séptico puede ser un agente terapéutico de gran utilidad. Por esta razón proponemos su uso en forma rutinaria en aquellos pacientes que se encuentren en estado de choque séptico.

SUMMARY

Ten patients with septic shock were studied at the S.I.C.U. of the I.N.N. All patients were treated with conventional therapy plus methylprednisolone (30 mg/Kg) as a "single bolus" and followed for 48 hours by studies of cardiac index, peripheral resistance the sistolic, diastolic and mean arterial pressure and the central venous pressure.

All of them showed marked improvement on the hemodynamic and clinical parameters

for the first 4 hours; there after the changes although present, were not as striking as the ones seen in the first period. These changes were evident regardless of the type of hemodynamic state (hyperdynamic and hipodynamic state). Basal results improved from 2.5 L/M/M² to 3.4 L/M/M² in the C.I. and improved from 1100 dina/cm/seg⁻⁵ to 800 dina/cm/seg⁻⁵ in the T.P.R. in the hypodynamic state. Basal results improved from 5.8 L/M/M² to 4 L/M/M² in the C.I., and improved from 500 dina/cm/seg⁻⁵ to 790 dina/cm/seg⁻⁵ in the hyperdynamic state.

Our results suggest that the addition of methylprednisolone as a single bolus in the septic shock may be a valuable therapeutic agent and we propose its routine use in the patients as early as possible when diagnosis is established.

REFERENCIAS

1. Spink, W.W., and Anderson, D.: Studies Relating to Differential Diagnosis of Brucellosis and Infectious Mononucleosis: Clinical Hematologic and Serologic Observations. *Tr. A. Amer. Physicians* 64:428-434, 1951.
2. Lillehei, R.C., Longerbeam, J.K. and Rosenberg, J.C.: The Nature of Irreversible Shock: Its Relationship to Intestinal Changes. In Shock: Pathogenesis and Therapy, An International Symposium, Stockholm, 27th - 30th - June, 1961. K.D. Bock, ed. (Berlin: Springer, 1962).
3. Janoff, A. Weissman, G. Sweifach, B.W., and Thomas, L.: Studies on lysosomes in normal and tolerant animals subjected to lethal trauma and endotoxemia, Pathogenesis of experimental Shock. IV. *J. Exp. Med.* 116:451, 1962.
4. Schumer, W. Erve, P.R. Obernolte, R.P.: Mechanism of Steroid Protection in Septic Shock. *Surgery* 72:119, 1972.
5. Jefferson, T., Glenn, T.M. and Lefer, A.M.: Cardiovascular and lysosomal actions of corticosteroids in the intact dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.)* 136, 276, 1971.
6. "Corticosteroids in the treatment of shock" edited by William Schumer and Lloyd M. Nyhus, University of Illinois Press, 1970 pp. 37.
7. Weil, M.H. and Miller, B.S.: Experimental studies on therapy of circulatory failure produced by endotoxin. *J. Lab. Clin. Med.* 57: 683, 1961.
8. Schumer, W. and Nyhus, L.M.: The role of corticoids in the management of shock. *Surg. Clin. N. Amer.* 49:147, 1969.
9. Shock: A physiologic basis of treatment. Year Book of Medical Publishers, pp. 287. 1971.

10. "Corticosteroids in the treatment of shock" edited by William Schumer and Lloyd M. Nyhus. University of Illinois Press. pp. 85.
 11. C.K. Friedberg: "Enfermedades del Corazón". 3a. edición, 1969. pp. 281, Editorial Interamericana.
 12. Normograma de Laver, Morgan, Bendixen, Radford, J.: *Appl. Physiol*, 19:725, 1964.
 13. Ebert, R.V., Abernathy, R.S.: Septic Shock. *Fed. Proc.*, 20:179, 1961.
 14. "Corticosteroids in the treatment of shock" edited by William Schumer and Lloyd M. Nyhus.: University of Illinois Press, 1970. pp. 82.
 15. Shoemaker, W. C.: Sequential hemodynamic patterns in various causes of shock. *Surg. Gynec. Obstet.* 132:1033, 1970.
 16. Shoemaker, W. C., Mohr, P. A., Printen, K. J. Brown, R.S. et al.: Treatment of uncomplicated septic shock: Use a sequential physiologic measurements as guides to therapy. *Surg. Gynec. Obstet.*, 131:245, 1970.
 17. Shoemaker, W. C.: Analysis of physiologic mechanism in various etiologic types of shock from sequential cardiorespiratory measurements. "Shock in Low and High Flow States" edited by Forscher, B.K., Lillehei R.C. and Stubbs, S.S. *Excerpta Medica*.
 18. Leffer, A.D. and Martin J.: Mechanism of protective effect of corticosteroids in hemorrhagic shock. *Am. J. of Physiol.*, 216:314, 1969.
 19. Berry, L.J., Smith D.S., Colwell, L.S. et. al.: Influence of hypoxia glucocorticoids and endotoxin on hepatic enzyme induction. *Amer. J. of Physiol.* 215:587, 1968.
 20. "Corticosteroids in the treatment of shock" edited by William Schumer and Lloyd M. Nyhus. University of Illinois Press, 1970.
-