

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

Facultad de Medicina

Escuela de Tecnología Médica



*Pirogenos en Material de Venocllisis como posible causa
de Reacciones Febriles Agudas en Niños (Pediatria,
Hospital "San Juan de Dios" Santa Ana)*

SEMINARIO DE GRADUACION PRESENTADO POR:

BLANCA SONIA VELASQUEZ CIENFUEGOS

DAVID ORLANDO MORALES SANDOVAL

LUIS MARIO LOPEZ RODAS

PREVIA A LA OPCION DEL TITULO DE:

LICENCIADO EN LABORATORIO CLINICO

OCTUBRE DE 1987





T
615.37
v 434p

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE TECNOLOGIA MEDICA
LABORATORIO CLINICO

PIROGENOS EN MATERIAL DE VENOCCLISIS COMO POSIBLE
CAUSA DE REACCIONES FEBRILES AGUDAS EN NIÑOS (PE-
DIATRIA, HOSPITAL " SAN JUAN DE DIOS", SANTA ANA)

PRESENTADO POR:

BLANCA SONIA VELASQUEZ CIENFUEGOS
DAVID ORLANDO MORALES SANDOVAL
LUIS MARIO LOPEZ RODAS

SEMINARIO PRESENTADO ANTE EL JURADO CALIFICADOR
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE
EL SALVADOR, EN SATISFACCION PARCIAL DE LOS RE-
QUERIMIENTOS PREVIOS A LA OBTENCION DEL TITULO
DE LICENCIADO EN LABORATORIO CLINICO.

ASESOR: DR. EFRAIN MENA
OCTUBRE DE 1987.

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.

. D E D I C A T O R I A

A DIOS TODOPODEROSO: POR DARNOS FORTALEZA
Y GUIA ESPIRITUAL.

A NUESTROS PADRES Y
FAMILIARES: POR SU AMOR, COMPRESION
Y SACRIFICIOS.

A TODOS NUESTROS AMIGOS Y COMPAÑEROS QUE DE
UNA U OTRA MANERA COLABORARON CON SUS PALA-
BRAS DE ALIENTO Y APOYO.

A G R A D E C I M I E N T O

AL DR. EFRAIN MENA:

POR SU ACERTADA DIRECCION.

A LOS SEÑORES MIEMBROS DEL JURADO:

DR. EDUARDO VALDES BOLAÑOS

T.M. JAIME A. SOUNDY CALL

DR. EDUARDO SUAREZ CASTANEDA

QUIENES CON SUS VALIOSOS CONOCIMIENTOS ACEPTARON
DESINTERESADAMENTE, LA REVISION Y CORRECCION DE
NUESTRO TRABAJO.

AL DR. JUAN ANTONIO PEREZ A. :

POR SU COLABORACION EN EL DESA-
RROLLO DE ESTE TRABAJO.

A INDUSTRIAS QUIMICAS S.A.Y AL DEPARTAMENTO DE
PEDIATRIA DEL HOSPITAL " SAN JUAN DE DIOS" DE
SANTA ANA; QUIENES CONTRIBUYERON CON SU VALIOSA
AYUDA A LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

BLANCA SONIA VELASQUEZ CIENFUEGOS
DAVID ORLANDO MORALES SANDOVAL
LUIS MARIO LOPEZ RODAS.

PIROGENOS EN MATERIAL DE VENOCLEISIS
COMO POSIBLE CAUSA DE REACCIONES
FEBRILES AGUDAS EN NIÑOS (PEDIATRIA,
HOSPITAL "SAN JUAN DE DIOS", SANTA ANA)

I N D I C E

	Páginas
I - RESUMEN -----	2
II- INTRODUCCION-----	3
III- OBJETIVOS -----	7
IV - MATERIALES Y METODOS-----	8
V - RESULTADOS -----	13
VI - DISCUSION -----	27
VII- CONCLUSIONES-----	29
VIII-BIBLIOGRAFIA -----	30
IX - ANEXOS -----	32

.

R E S U M E N

El presente trabajo tiene como objeto hacer una descripción de las reacciones pirogénicas presentadas en el Departamento de Pediatría del Hospital " San Juan de Dios " de Santa Ana, y establecer si existe una asociación entre pirógenos en el material de venoclisis y reacciones febriles posteriores a la administración de sueros dovenosos.

Mediante un estudio longitudinal prospectivo (3), se investigaron 300 casos de niños a los cuales se les administró suero endovenoso y cuya temperatura antes de la administración era normal; encontrándose en un 14.66 % reacciones febriles después de la administración de dicho suero. En todos estos casos en que hubo reacción febril se investigó: pirógenos, bacterias y hongos tanto en sueros endovenosos como en el material de venoclisis; encontrándose que en la investigación de pirógenos en material usado para la administración de dichos sueros el resultado fue positivo en el 95.45 % de los casos.

I N T R O D U C C I O N

Las soluciones de venoclisis son elementos fundamentales de muchos tratamientos médico hospitalarios, estimándose que el 25 % de las drogas en los hospitales son administradas en forma de inyección. Las ventajas aportadas por la administración de drogas por vía parenteral son bien reconocidas por todos los que practican la medicina, incluyéndose entre otras, la posibilidad de lograr concentraciones séricas efectivas con la rapidez necesaria.

El término parenteral se aplica a preparaciones administradas por inyección a través de una o más capas del tejido de la piel. Casi desde que se comenzó a utilizar la vía de administración parenteral aparecieron reportes de reacciones febriles después de la aplicación (5). Estas reacciones fueron estudiadas y atribuidas a diversas fuentes, pero no fue sino hasta 1923 que Florence Seibert conoció como causantes de estas reacciones, a partículas provenientes de bacterias, que existían previamente en el agua utilizada como solvente. Estas reacciones indeseables fueron identificadas posteriormente como reacciones pirogénicas y se manifiestan por fiebre, dolor y malestar general (14).

Co Tui más adelante destacó dos conceptos erróneos de Seibert: primero, admiten el agua como única fuente de pirógenos y segundo, sólo los organismos del agua estudiados por ella eran pirógenicos. Según Co Tui muchas especies bacterianas, entre ellas contaminantes comunes, y a veces hongos, producen pirógenos. No queda limitado el problema al agua sino que se extiende a toda fuente de gérmenes (

" Pirógeno " se deriva de la palabra griega que significa productor de fiebre; y se define como tal a productos metabólicos derivados

de microorganismos vivientes o a los mismos microorganismos muertos, que causan respuestas piréticas específicas cuando son inyectados (14).

En una discusión sobre la bioquímica de pirógenos, Good declaró que la entidad primariamente responsable de la respuesta pirogénica en los mamíferos es un lipopolisacárido (9,16). No obstante que los distintos investigadores admiten para los pirógenos una naturaleza lipopolisacárida común (aunque en algunos casos también existen combinaciones de polisacáridos y de polipéptidos) es notable la diferencia que se encuentra en la respuesta febril a los pirógenos de distintos gérmenes, considerándose como más potente los de los gérmenes gram negativos (4, 14). Una vez adquirida conciencia sobre el problema de las reacciones pirogénicas, se ha tratado de encontrar formas de tratamiento que permitan obtener soluciones y materiales libres de pirógenos, encontrándose que los pirógenos por ser solubles en el agua no se pueden eliminar por esterilización bajo presión y calor húmedo; pero pueden ser destruidos por altas temperaturas por oxidación (12). El rango temperatura satisfactorio oscila entre 250 grados centígrados por 30 a 45 minutos ó 170 a 180 grados centígrados por 3 a 4 horas (14). Si bien este método es efectivo para pirógenos que contaminan recipientes de vidrio o metal, no es práctico en el caso de soluciones constituyendo esto último un tipo de problema diferente.

Los pirógenos en soluciones pueden eliminarse químicamente por:

Oxidación con peróxidos, ácidos y álcalis.

Por absorción con asbesto y carbón

Por filtración usando fibra sintética

Por resinas de intercambio iónico

No obstante, ningún método es práctico para eliminar pirógenos de una solución parenteral contaminada una vez fabricada; por lo cual lo más adecuado, es prevenir la contaminación utilizando líquidos

y equipos libres de pirógenos; ya que existen pirógenos donde que crezcan microorganismos y éstos puedan encontrarse en la solución parenteral a usarse, o en los materiales necesarios para la infusión (agujas, tubos de polietileno, jeringas, etc. (14)).

Para verificar que las soluciones parenterales así como los instrumentos usados para su administración están libres de pirógenos, existe una prueba oficial; ésta es de tipo biológico y emplea el conejo animal de experimentación, por la razón de que el conejo es altamente sensitivo a pirógenos. La prueba biológica usada en la actualidad esencialmente el mismo método que desarrolló Seibert en los años y que ha sido reconocido por todo el mundo como el método oficial. Este tiene todas las desventajas de un método biológico, variabilidad de respuesta y dificultad de controlar todos los factores influyentes.

Existe también una prueba in vitro para la detección de pirógenos "Limulus Lysate"; el amebocito de sangre circulante en el cangrejo " Casco de Caballo" (Limulus Polyphemus). Que contiene una proteina que coagula en presencia de pirógenos; cuando éstos están presentes en solución, el Limulus causa gelación que puede ser visible en el espacio de 30 minutos.

La investigación continúa y el perfeccionamiento de la prueba " Limulus Lysate" puede ayudar al reconocimiento de ésta como prueba oficial para un futuro cercano (14).

PIROGENOS EN HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DE SANTA ANA.

En el Hospital San Juan de Dios de Santa Ana, y con más frecuencia en el Departamento de Pediatría, han sido reportados varios casos de reacciones febriles posteriores a la administración endovenosa de sueros, entre las posibles causas se mencionaron contaminación bacteriana o micótica en los sueros. El grupo de trabajo de este seminario

rio luego de revisar la literatura y escuchar opiniones considero necesario plantear como tercera posibilidad, que las reacciones observadas estuvieran asociadas a la presencia de pirógenos en cualquiera de los materiales o sustancias utilizadas para venocisis.

El problema de los pirógenos antes mencionados afecta seriamente a la población infantil que demanda los servicios del Departamento de Pediatría del Hospital; dificulta el tratamiento Médico al inducir dudas sobre la evolución de los cuadros clínicos, y plantea un problema administrativo al requerir mayor cantidad de análisis de laboratorio con el fin de descartar la presencia de complicaciones en los niños que presentan este tipo de reacción adversa. Por todo lo anterior este grupo consideró de suma importancia, investigar la causa de dichas reacciones febriles; se elaboró un protocolo de trabajo (11) y se consideró indispensable establecer una comunicación constante con el personal que labora en el Departamento de Pediatría, a fin de obtener su colaboración para los objetivos del trabajo que a continuación se presenta. Finalmente, se aportan conclusiones y recomendaciones de utilidad práctica para resolver el problema en mención.

O B J E T I V O S

OBJETIVO GENERAL:

Hacer un planteamiento del problema de las reacciones febriles presentadas en el Departamento de Pediatría del Hospital San Juan de Dios de Santa Ana, durante el período comprendido entre el 1° de Mayo de 1985 y el 31 de Enero de 1986 y establecer si existe una asociación entre pirógenos en el material de venoclisis, y reacciones febriles posteriores a la administración de sueros endovenosos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1- Determinar mediante pruebas biológicas si existían pirógenos en el material de venoclisis y/o en los sueros endovenosos administrados a los pacientes de Pediatría del Hospital San Juan de Dios que presentaron reacciones febriles post inyección durante los meses mencionados.
- 2- Determinar mediante cultivos si hubo contaminación bacteriana o micótica del material de venoclisis y sueros endovenosos administrados a los pacientes de Pediatría que presentaron reacciones febriles post infusión.
- 3- Aportar datos que sirven de base a futuras investigaciones en este campo, haciendo clasificación y recuento de casos febriles, de distribución según presencia o ausencia de pirógenos en material, suero o ambos, e igual tratamiento aplicar para contaminación bacteriana, micótica o no contaminado.

M A T E R I A L F S Y M E T O D O S

POBLACION ESTUDIADA:

Nuestro trabajo comprendió 300 casos de niños, a los cuales se le administró suero endovenoso, en el Departamento de Pediatría del Hospital San Juan de Dios de Santa Ana. Durante el período comprendido entre el 1° de Mayo de 1985 y el 31 de Enero de 1986. Los pacientes seleccionados para el estudio fueron aquellos que ingresaron al servicio de Pediatría por diversas causas; y antes de la administración de sueros presentaron una temperatura rectal normal, tomando como temperatura rectal normal de 36.5 grados centígrados a 37.5 grados centígrados (13). A estos pacientes se les tomó nuevamente la temperatura a intervalos de una hora durante tres horas después de iniciar la administración de suero endovenoso.

Estos 300 casos constituyen el universo (N) del estudio y no se tomó una muestra, sino un censo del total con el fin de obtener suficientes casos positivos, o sea que presentaron reacción febril, que de acuerdo a observaciones del personal del Departamento de Pediatría del Hospital eran de aproximadamente el 10 al 15 % de los pacientes sometidos a procedimientos de venoclisis. En futuros estudios de este tipo se podría calcular una muestra que diera estimaciones confiables con un límite de error prefijado; para ello se podrían utilizar las fórmulas que aparecen en el anexo 1 (3). Para la anotación de datos y mejor manejo de los resultados usamos un formulario previamente diseñado tal como aparece en el anexo N° 2.

M E T O D O S:

En todos los casos en los cuales los niños presentaron un incremento de temperatura posterior a la administración de suero, tomamos el material con el cual se le administró este suero, así como un suero mismo lote del administrado al paciente, y así con el material y

suero seleccionado, trabajamos investigando la presencia de piró nos por medio de pruebas biológicas (15). Y la presencia de ba rias y hongos a través de cultivos bacteriológicos y micóticos (De igual manera se procedió con veinte casos tomados al azar de cientos en los cuales no hubo incremento de temperatura posterior la infusión.

A) MATERIAL PARA LA INVESTIGACION DE PIROGENOS EN SUEROS ENDOVE SOS Y EQUIPO DE VENOCLISIS.

Horno rango de temperatura de 0 grados centígrados a 200 grados tígrados.

Erlenmeyer de 500 ml.

Jeringa de vidrio de 20 ml.

Agujas hipodérmicas de acero inoxidable número 22 x 1 1/2

Termómetros rectales.

Conejos con peso mínimo de 1.500 gramos.

Báscula graduada en libras.

Estufa bacteriológica.

Fichas de lámina.

B) METODO PARA LA INVESTIGACION DE PIROGENOS EN SUEROS ENDOVENO

No obstante reconocerse la importancia de establecer la sensibilidad y especificidad del método diagnóstico, el grupo de trabajo cons que esto excedía las posibilidades reales del presente trabajo. las restricciones para ello se identificaron las siguientes: a) existía un estándar para comparar y verificar los verdaderos y f positivos o negativos. b) la prueba usada es reconocida como ofi por la Farmacopea y se mencionaron para su aplicación las limita de las pruebas biológicas, tales como imposibilidad de controlar efecto de variables externas, no obstante se introduce un contr

terno al replicar la aplicación en 3 animales cada vez. (14)

Para esta prueba usamos conejos sanos con temperatura normal (entre 38.9 grados centígrados y 39.8 grados centígrados) y cuyo peso mínimo fue de 1.500 gramos, mantenidos con una dieta uniforme no restringida y que no hubieran perdido peso en los últimos días. (1) A estos conejos les inyectamos intravenosamente en una oreja en un tiempo de cinco minutos 10 ml. por Kilogramo de peso del suero en estudio, previamente calentado a 37 grados centígrados, después de tomada la temperatura normal en el día de la prueba. Para tomar la temperatura insertamos el termómetro rectal más allá del esfínter interno dejándolo 5 minutos, para que alcanzara la temperatura máxima. Se volvió a tomar la temperatura una hora después de la inyección y luego cada hora hasta obtener tres lecturas (15).

Las agujas y Jeringas usadas para estas inyecciones las tratamos previamente para dejarlas libres de pirógenos colocándolas en el baño de agua hirviendo por 45 minutos a 250 grados centígrados. (14). Empleamos para cada prueba tres conejos y la consideramos positiva, si dos o tres animales mostraban incrementos de 0.6 grados centígrados o más sobre la temperatura normal establecida para uno de dichos animales. Si solamente un animal mostraba aumento de temperatura mayor o igual a 0.6 grados centígrados, o si la suma de los incrementos de la temperatura de los tres animales excedía de 1.4 grados centígrados se repetía la prueba empleando cinco conejos. Considerábamos positiva la prueba si dos o más conejos del grupo de cinco mostraban un aumento de temperatura de 0.6 grados centígrados o más por encima de la temperatura normal establecida para estos animales (15)

Para la identificación de los conejos, usamos fichas de lámina las cuales atamos al cuello del conejo. En esta ficha dibujábamos con tinte rojo las letras, a, b, c, para la investigación de pirógenos en sueros, y las letras x, y, z, para la investigación en material de aglutinación; cada ficha llevaba además el número correlativo que le correspondía.

respondía de acuerdo al formulario.

C) METODO PARA LA INVESTIGACION DE PIROGENOS EN MATERIAL USADO
RA VENOCLISIS.

Los pirógenos son solubles en agua por eso pueden removerse por lavado con una solución libre de pirógenos (14). Para la prueba de pirógenos en los materiales usados para venoclisis en los niños que presentaron reacción febril, trabajamos en la siguiente forma: Una vez terminada la administración del suero, colocamos el material utilizado (tubo de polietileno, agujas o pericraneales) en un frasco estéril y libre de pirógenos, lo llevamos al laboratorio donde hicimos pasar 50 mililitros del suero del lote en estudio, al cual ya se le hizo la prueba de pirógenos con resultado negativo. Este fue recolectado en otro Erlenmeyer tratado en la misma forma que anterior; inmediatamente esta recolección fue sometida a la prueba de pirógenos descrita antes.

MATERIAL PARA LA INVESTIGACION DE BACTERIAS Y HONGOS EN SUEROS EN
VENOSOS Y EQUIPO DE VENOCLISIS.

Centrífuga

Pipetas pasteur.

Asa bacteriológica

Mechero Bunsen

Tubos de tapón de rosca de 16 x 150 mm.

Estufa bacteriológica

Campana de anaerobiosis

MEDIO DE CULTIVO

Agar sangre

Agar MacConkey

Tioglicolato

Sabouraud

METODO PARA LA INVESTIGACION DE BACTERIAS Y HONGOS EN SUEROS Y MATERIAL DE VENOCLISIS.

Para esta investigación tomamos 10 mililitros de suero directamente del frasco e igual cantidad de suero recolectado del lavado del material. Estos fueron centrifugados por 10 minutos a 3.000 revoluciones por minuto y con una pipeta Pasteur introducida al fondo del tubo tomamos dos mililitros y sembramos en los siguientes medios: Agar sangre, Agar MacConkey, Tioglicolato; éstos fueron incubados a 37 grados centígrados durante 24 horas. Cuando no hubo crecimiento en los medios sólidos, se incubó por 48 horas más el medio de tioglicolato; al observar crecimiento en éste, el siguiente paso fue sembrar en Agar sangre el cual sería incubado en anaerobiosis y aerobiosis.

Para investigar la presencia de hongos en los sueros y materiales en estudio, sembramos en Sabouraud el resto de la muestra recolectada en la pipeta pasteur, la cual incubamos a temperatura ambiente hasta un período de cuatro semanas.

R E S U L T A D O S

En el estudio de trescientos casos de niños a quienes se les administró suero endovenoso y cuya temperatura antes de la infusión era normal (temperatura rectal entre 36.5 a 37.5); cuarenta y cuatro tuvieron reacción febril posterior a la administración del suero, que representa un 14.66 % del total de trescientos niños a los cuales se les administró suero por vía endovenosa. El 85.33 % de los casos estudiados no presentaron incremento de temperatura post infusión. (tabla 1)

De los cuarenta y cuatro casos que presentaron reacción febril y a los cuales se les investigó presencia de pirógenos, (tanto en el suero como en el material usado para su administración) 42 fueron positivos y 2 negativos en la investigación del material de venoclisis, representando 95.45 % y 4.54 % respectivamente.

En la investigación de pirógenos en sueros endovenosos las cuarenta y cuatro pruebas resultaron negativas o sea el 100 %.

La tabla 3 se refiere a los aumentos de temperatura registrados en los pacientes que presentaron reacción febril posterior a la administración de suero endovenoso; siendo los incrementos de temperatura desde 1.1 hasta 3.0 grados centígrados; nueve niños sufrieron aumentos entre 1.1 a 1.5 grados centígrados, once tuvieron incrementos entre 1.6 a 2.0 grados centígrados, diecisiete fue entre 2.1 a 2.5 grados centígrados y siete aumentaron de 2.6 a 3.0 grados centígrados. Obteniéndose la máxima temperatura para cada paciente, entre la segunda y la tercera hora después de administrado el suero.

En la tabla 4 se expone los ascensos máximos de temperatura por encima de la normal establecida para cada uno de los conejos inyectado por vía endovenosa y en los cuales la prueba de pirógenos se consideró positiva; siendo estos incrementos de temperatura entre 0.5 a 2

grados centígrados; presentando el mayor número de conejos incrementos de 0.7 a 1.3 grados centígrados, distribuidos en la siguiente forma: Trece 0.7 grados centígrados, Quince 0.8 grados centígrados, diecisiete 0.9 grados centígrados, Trece 1.0 grados centígrados, dieciocho 1.1 grados centígrados, Catorce 1.2 grados centígrados y Veintiuno 1.3 grados centígrados.

Los valores indicados en la tabla 5 nos muestran que la investigación de pirógenos en sueros endovenosos fue negativa, en los cuarenta y cuatro casos de niños que presentaron reacción febril; teniendo un 30.3 % de los animales de prueba sin ningún incremento de temperatura y un 32.6 % con sólo 0.1 grado centígrado de aumento de temperatura por arriba de la normal establecida para cada uno de los animales. El 37 % de los conejos restantes, experimentaron ascensos en su temperatura entre 0.2 a 0.5 grados centígrados, pero en ninguno de los grupos de tres conejos, la suma de los incrementos de temperatura igual o mayor de 1.4 grados centígrados.

Las tablas 6, 7 y 8 nos muestran que en los veinte casos tomados al azar, de los pacientes que no tuvieron reacción febril, la prueba fue negativa tanto en la investigación de pirógenos en suero endovenoso como en el material usado para su administración, presentando valores de incrementos de temperatura para cada animal similares a los de la tabla 5; que expone los resultados de las pruebas en la investigación de pirógenos en sueros endovenosos administrados a niños que presentaron reacción febril, con la diferencia que una de las pruebas de pirógenos para el material la reacción fue dudosa, ya que la suma de incrementos de temperatura de los tres conejos fue de 1.6 grados centígrados, tal como aparece en la figura 9; repitiéndose entonces la prueba con cinco conejos y resultando negativa como se observa en la tabla 10.

En ninguno de los casos en estudio se logró aislar ni bacterias ni hongos. En el caso de la investigación de bacterias, la siembra de

sucro y del lavado de material, se incubaron 24 horas a 37 grados centígrados en los medios sólidos y 72 horas en el medio de tiogl colato.

Las siembras hechas para investigar hongos se incubaron a temperatura ambiente por un período de cuatro semanas y en ninguno se observó crecimiento.

T A B L A 1

Resultados obtenidos en el estudio de trescientos casos de niños a quienes se les administró suero endovenoso y cuya temperatura - antes de la infusión era normal.

	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Con elevación de temperatura después de la administración de suero endovenoso.	44	14.66 %
Si elevación de temperatura.	256	85.33 %

T A B L A 2

Distribución de los 44 casos, que presentaron reacción febril según presencia de pirógenos en material de venoclisis o en suero.

	POSITIVA		NEGATIVA	
	Nº de Casos	Porcentaje	Nº de Casos	Porcentaje
Investigación de pirógenos en material de venoclisis.	42	95.45 %	2	4.54 %
Investigación de pirógenos en sueros endovenosos.	0	-	44	100 %

T A B L A 3

Incrementos de temperatura registrados en los cuarenta y cuatro niños, en los cuales hubo reacción febril posterior a la administración de suero endovenoso.

Incremento de Temperatura.	Número de niños	Porcentaje
1.1 a 1.5 ° C.	9	20.5 %
1.6 a 2.0 ° C.	11	25.0 %
2.1 a 2.5 ° C.	17	38.6 %
2.6 a 3.0 ° C.	7	15.9 %
	Total 44	

T A B L A 4

Máximo aumento de temperatura por encima de la normal establecida para cada uno de los animales de investigación en los cuales la prueba de pirógenos se consideró positiva.

Incremento de temperatura en grados Centígrados.	Número de Conejos.	Porcentaje
0.5 ° C.	1	0.8 %
0.6 ° C.	4	3.2 %
0.7 ° C.	13	10.3 %
0.8 ° C.	15	11.9 %
0.9 ° C.	17	13.5 %
1.0 ° C.	13	10.3 %
1.1 ° C.	18	14.3 %
1.2 ° C.	14	11.1 %
1.3 ° C.	21	16.7 %
1.4 ° C.	6	4.8 %
1.5 ° C.	2	1.6 %
1.6 ° C.	1	0.8 %
2.0 ° C.	1	0.8 %
	Total 126	

T A B L A 5

Incremento de temperatura para cada uno de los conejos en los cuales se hizo la investigación de pirógenos en sueros endovenosos, administrados a los cuarenta y cuatro niños en los que hubo reacción febril.

Incremento de temperatura en grados Centígrados.	Número de Conejos.	Porcentaje.
Sin aumento de temperatura.	40	30.3 %
0.1 ° C.	43	32.6 %
0.2 ° C.	30	22.7 %
0.3 ° C.	14	10.6 %
0.4 ° C.	3	2.3 %
0.5 ° C.	2	1.5 %
	Total 132	

T A B L A 6

Resultados de la investigación de pirógenos en 20 casos tomados al azar de entre los pacientes que no presentaron reacción febril post infusión.

	POSITIVA	NEGATIVA	DUDOSA
Investigación de pirógenos en sueros endovenosos.	0	20	0
Investigación de pirógenos en material de venoclisis.	0	19	1

T A B L A 7

Incrementos de temperatura sufrida en cada uno de los conejos utilizados para la investigación de pirógenos en sueros endovenosos administrados a 20 niños, escogidos al azar y los cuales no presentaron reacción febril post infusión.

Incrementos de temperatura en grados Centígrados.	Número de Conejos.	Porcentaje
Sin aumento de temperatura.	10	16.6 %
0.1 ° C.	28	46.7 %
0.2 ° C.	17	28.3 %
0.3 ° C.	4	6.7 %
0.4 ° C.	0	0.0 %
0.5 ° C.	1	1.7 %
	Total 60	

T A B L A 8

· Ascensos de temperatura experimentados por los conejos utilizados para la investigación de pirógenos en material de venoclisis, de 20 casos tomados al azar entre los niños que no sufrieron reacción febril.

Incrementos de temperatura en grados Centígrados.	Número de Conejos.	Porcentaje
Sin aumento de temperatura.	6	10.0 %
0.1 ° C.	29	48.3 %
0.2 ° C.	19	31.7 %
0.3 ° C.	3	5.0 %
0.4 ° C.	0	-
0.5 ° C.	2	3.3 %
0.6 ° C.	1	1.7 %
	Total 60	

Evolución de la temperatura del grupo de tres conejos en los cuales la prueba se consideró dudosa.

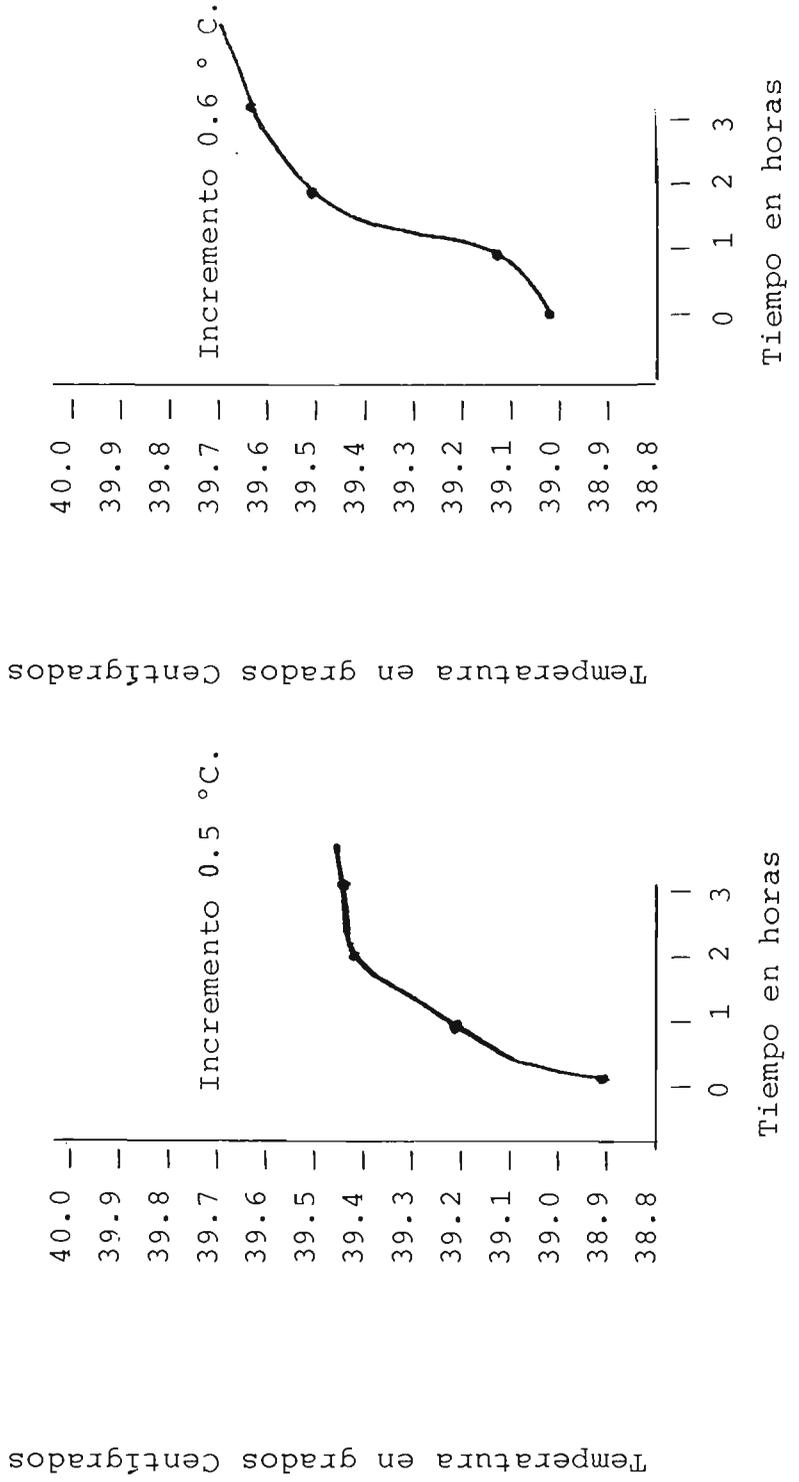
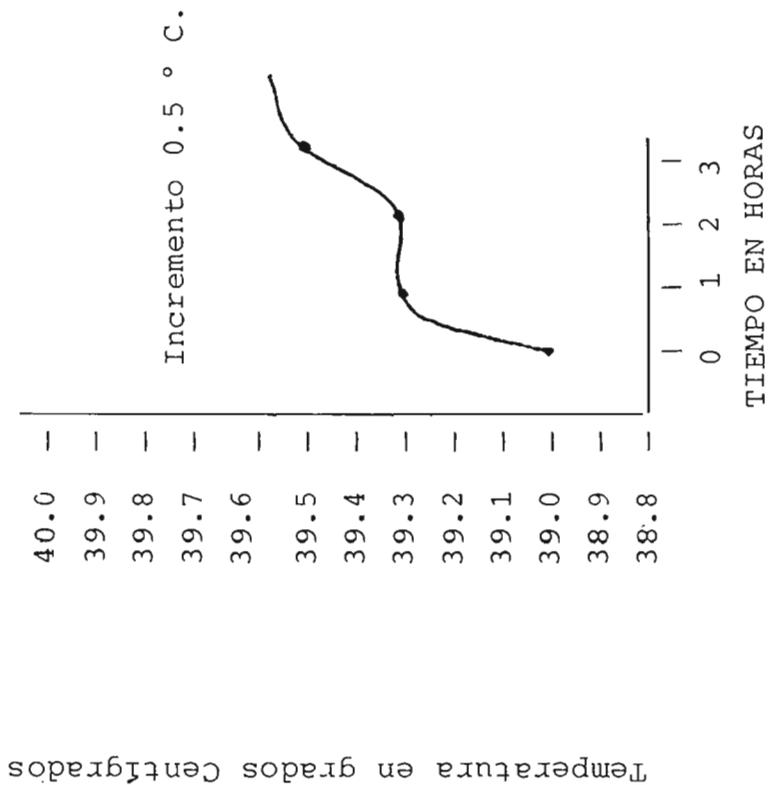


FIGURA 9 (Continuación)



BIBLIOTECA CENTRAL
REPUBLICA DE EL SALVADOR

T A B L A 10.

Resultados del incremento de temperatura en los cinco Conejos, en los cuales se repitió la prueba de pirógenos.

No.	Incrementos de temperatura en grados Centígrados.
1	0.2 ° C.
2	0.2 ° C.
3	0.5 ° C.
4	sin aumento
5	0.1 ° C.

D I S C U S I O N

Un problema conocido desde que se inició la terapia endovenosa la reacción febril que se manifiesta en algunos casos, poco después de la inyección. En nuestro estudio se investigó este tipo de reacción adversa después de la administración de sueros endovenosos a niños ingresados, por diversas causas, al Departamento Pediatría del Hospital " San Juan de Dios " de Santa Ana. El 100 % de los pacientes presentaron proceso febril (Tabla 1), cifra que consideramos significativa, tomando en cuenta que según las especificaciones proporcionadas por las diferentes casas que suministran los sueros, estos son 100 % apirogénicos.

Descartamos la posibilidad de que fueron los sueros los que causan el proceso febril, ya que el 100 % de los sueros investigados para comprobar presencias de pirógenos, por la prueba biológica fueron negativos (tabla 2), y los incrementos de temperatura seguidos por cada animal de experimentación utilizado en el ensayo fue mayor de 0.5 grados centígrados, tal como nos muestran las tablas 5 y 7; por otra parte no hubo crecimiento bacteriano ni mico en los diferentes medios de cultivo, utilizados para investigar la presencia de microorganismos en los sueros endovenosos.

Dirigiéndonos de nuevo a la tabla 2 vemos que, el 95.45 % de las pruebas biológicas fueron positivas en la investigación de pirógenos del material utilizado para la administración de sueros, a niños que presentaron reacción febril; no así para los veinte casos de niños tomados al azar, y en los cuales no hubo reacción febril post-infusión (tabla 8 y 10). Donde todas las pruebas fueron negativas.

No se aislaron bacterias ni hongos del material de venoclisis utilizado, para la administración de sueros tanto a los niños con reacción febril como a los que no la presentaron. A través de cont

comunicación con el Departamento de Pediatría, pudimos observar debido a la escasez de material los tubos de polietileno y los craneales, eran reutilizados después de ser colocados por 30 minutos en un recipiente que contenía una solución bactericida, cuya fórmula contiene: Cetyl Dime thyl Ethyl Ammonium Bromide, Cloruro de benconio (tensoactivo catiónico) y alcohol isopropílico; su nombre comercial es Citylcide y para su uso se hace una dilución al 1%. Esta es cambiada del recipiente cada ocho días.

Los datos obtenidos en este trabajo, y la situación descrita anteriormente nos obliga a pensar en una asociación entre pirógenos en el material de venoclisis y reacciones febriles observadas posteriores a la administración de sueros endovenosos, y que el material es contaminado por errores en la manipulación, posiblemente antes de ser puesta la solución bactericida, y al ser extraído de ésta los pirógenos quedan en el material que es reutilizado. (1)

Comparando los valores de la tabla 3 y 4 observamos que los efectos pirogénicos no se manifiestan con la misma intensidad en el hombre que en los conejos, ya que los incrementos de temperatura sufridos por los pacientes, fueron mayores que los registrados en los conejos. Los investigadores, en este campo, difieren en su criterio, algunos afirman una mayor sensibilidad del conejo con respecto al hombre, y otros por el contrario mayor sensibilidad por parte del hombre (7)

C O N C L U S I O N E S

- 1) Los sueros de los lotes investigados en el presente trabajo contenían pirógenos, bacterias ni hongos.
- 2) Existe una relación de asociación entre reacciones febriles anteriores a la administración de sueros endovenosos, y presencia de pirógenos en el material utilizado para su administración.
- 3) La formación o producción de pirógenos puede ser debido a una contaminación de material por microorganismos bacterianos, los cuales son destruidos al ponerse en contacto con el bactericida, y los pirógenos quedan adheridos a las paredes de dicho material.
- 4) En el presente trabajo el 14.66 % de los pacientes a los cuales se les administró suero endovenoso, presentaron reacción febril después de la infusión; por lo cual es importante el control de pirógenos en el material, especialmente en soluciones inyectables que se dan en dosis masivas.

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

- 1- Akers, Michael J. " Dynamics of Microbial Growth and Death Parenteral Products ", Journal of the Parenteral Drug Association, Memphis, Tennessee, vol. 33, No. 6, página 372-387 (noviembre Diciembre 1979)
- 2- Bailey, W. Robert y Scott, Elvyn G., " Diagnóstico Microbiológico", 3a. edición, Buenos Aires Argentina, Editorial Médica Panamericana, página 41-80,121-123 (Septiembre 1973)
- 3- Cochran, William, G., " Técnicas de Muestreo," 2a. edición, México, D.F., editorial Continental, S.A., página 105-111(1973)
- 4- Dabbah, R. et al, " Pyrogenicity of E. Coli 055:85 Endotoxin By the U.S.P. Rabbit Test- A HIMA Collaborative Study Journal of the Parenteral Drug Association, Washington, D.C vol. 34, No. 3, página 212-217 (May- June 1980)
- 5- Del Pozo. A. y De Triarte Gastón E., Enciclopedia Farmacéutica. Pírógenos, 2a. edición, Barcelona- España, Editorial Científica Médica, tomo 2, página 360-377 (1963)
- 6- Fleiss, Joseph, L., " Statistical Methods for Rates and Proportions ", 2a. edición, Columbia, E.E. U.U., ed. John Wiley and Sons, página 1-9 (1980)
- 7- Helma, José, " Pirógenos Bacterianos" Córdoba-Argentina, Ediciones Gráficas Biffignandi S.R. L., página 3- 71 (marzo 1962)
- 8- Jawets, Ernest et al, " Manual de microbiología médica", 11.ª edición, México D.F., Editorial Fl manual moderno,S.A., página 81-97 (1985)

9- Joklik, Wolfgang K. et al, " Zinsser Microbiología," 17a. ed Buenos Aires, Argentina, Editorial Médica Panamericana, pág 115-132.

10- Ministerio de Agricultura y Ganadería, " Manual de Cunicult boletín del Centro de Desarrollo Ganadero, El Salvador, C.A No. 5, página 1-17, (noviembre 1984)

11- Morales, Bedoya, A., " Guía para un diseño o Protocolo de i t i g a c i ó n", Puerto Rico, página 1-13 (1979) (Mimeografiado)

12- Serpas Zelaya, José " Determinación de Pirógenos en inyecta muestríados de la industria Farmacéutica Nacional" Tesis de duación previa opción a Lic. en Química y Farmacia, Univers de El Salvador, (nov. 1984)

13- Shirkey, Harry C., " Pediatric Therapy Fever", 6a. edition, St. Toronto. London, the C.V. Mosby Company. pág 287, (1980)

14- Turco, Salvatore and Robert E. King, " Sterill Dosage Forms 2 nd. edition, Philadelphia, Pennsylvania, página 1-53 (19

15- United States Pharmacopea, 20 edition, Mack- Publishig Comp página 902-903, (july 1. 1980)

16- Weiss, Peter J., " Pyrogen Testing", Journal of the parente Drug Association, Washington, D.C. Vol. 33, No. 5, página 2 241 (Septiembre- Octubre 1978)

A N E X O 1

$$n = \frac{n^\circ}{1 + (n^\circ - 1) / N} = \frac{n^\circ}{1 + (n^\circ / N)}$$

$$Y \quad n^\circ = \frac{t^2 \quad pq}{d^2} = \frac{pq}{v} \quad \text{si} \quad v = \frac{d^2}{t^2}$$

Donde:

N= es el universo de estudio

n= es el tamaño de muestra necesario para el estudio.

n°= es una primera estimación del tamaño de muestra, que en muchos casos es satisfactorio pero que debe ser ajustado cuando se trata de poblaciones (N) finitas y la fracción de muestreo (n / N) es despreciable.

p= es una estimación de P, y representa la proporción de sujetos que presentan la característica de interés, en este caso una respuesta pirogénica.

q= es el complemento de p: q= (1- p) en una distribución binomial.

t= es un valor de probabilidad de la distribución t de Student que responde al nivel de error tipo 1 o que se considera admisible y que representa la probabilidad de rechazar una hipótesis si ésta verdadera.

d= es un valor de la precisión que se desea obtener, por ejemplo si se desea que el valor estimado oscile entre 2.5 % por arriba y 2.5 % bajo el p estimado, el valor " d " será de 5 %, o sea, 0.05 (3)

A N E X O 2

Fecha: _____

Nombre del paciente: _____

Sexo: _____ Edad: _____ Registro: _____

Servicio: _____ No.Cuna: _____ Dx.Provisional: _____

No. del Lote del Suero: _____ No.Correlativo: _____

T°Rectal antes de la administración del Suero: _____

T°Rectal 1 hora después de administrado el Suero: _____

T°Rectal 2 horas después de administrado el Suero: _____

T°Rectal 3 horas después de administrado el Suero: _____

Cultivos Bacteriológicos: Suero _____ Materiales _____

Cultivos Micóticos : Suero _____ Materiales _____

Prueba Biológica:

" INVESTIGACION DE PIROGENOS EN SUERO "

T°Rectal inicial de los conejos: a _____

b _____

c _____

T°Rectal 1 hora después de inyectado el suero a _____

b _____

c _____

T°Rectal 2 horas después de inyectado el suero: a _____

b _____

c _____

T°Rectal 3 horas después de inyectado el suero: a _____

b _____

c _____

Continuación:

INVESTIGACION DE PIROGENOS EN MATERIAL DE VENOCCLISIS:

T° Rectal inicial de los conejos: x _____
y _____
z _____

T° Rectal 1 hora después de inyectado el suero: x _____
y _____
z _____

T° Rectal 2 horas después de inyectado el suero: x _____
y _____
z _____

T° Rectal 3 horas después de inyectado el suero: x _____
y _____
x _____

A N E X O 3

En futuros estudios, se podrían aplicar las bases del teorema Bayes para estimar las tasas de error del método; las fórmulas aplicar serían:

$$P_{f+} = P(\bar{B} / A) = \frac{P(A/\bar{B})P(\bar{B})}{P(A)} = \frac{P(A/\bar{B})}{P(A)} \left[1 - P(B) \right]$$

donde P_{f+} representa la tasa de falsos positivos, o sea la proporción de personas que estando sanas (\bar{B}) resultan positivas

$$y \quad P_{f-} = P(B/\bar{A}) = \frac{P(\bar{A}/B)P(B)}{P(\bar{A})} - \frac{[1 - P(A/B)]P(B)}{1 - P(A)}$$

Donde P_{f-} es la proporción de falsos negativos y representa la personas que estando enfermas (B) resultaron con prueba negativa (\bar{A}). En una tabla del siguiente tipo:

Reacción pirogénica	+ (A)	- (A)	Total
Presente (B)	a	b	a + b
Ausente (\bar{B})	c	d	c + d
	a + c	b + d	(N)

$$\text{sensibilidad} = P(A/B) = a / N$$

$$\text{Especificidad} = P(\bar{A}/\bar{B}) = c / N \quad (6)$$