

11237  
209  
96

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**TRANSFUSION DE SANGRE TOTAL EN LA SEPTICEMIA  
Y COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA  
EN EL PACIENTE PEDIATRICO**

**análisis y presentación de casos**

que para obtener el título de especialidad de

Pediatría Médica presenta:

la Dra. María del Pilar Palet Ocariz.



Profesor Titular del Curso:

**DR. ENRIQUE MENDIZABAL RUIZ**

Asesor:

**DR. JORGE F. ROBLES ALARCON**



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1984



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.

# I N D I C E

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

II. O B J E T I V O

III. M A T E R I A L Y M E T O D O

IV. R E S U L T A D O S

V. D I S C U S I O N

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

## I. INTRODUCCION

### A. CONCEPTO GENERAL

En el curso de procesos patológicos generalmente severos de una amplia variedad, tales como infecciones, hipoxia, estado de choque, cardiopatías congénitas, insuficiencia renal aguda, enfermedades autoinmunes y la administración de algunos tóxicos, se produce un desequilibrio del mecanismo de la hemostasis que determina el predominio de la actividad de la coagulación sobre los depositos fisiológicos que en el sujeto normal circunscriben la coagulación solo a una zona lesionada de los vasos. (1) Todo esto lleva a un consumo generalizado de plaquetas y proteíñas de coagulación que como resultante se depositan sobre los vasos de la microcirculación. La Coagulación Intravascular Diseminada (CID), es usualmente acompañada por una respuesta fibrinolítica compensatoria, ya que se genera la enzima proteolítica plasmina y se degradan coagulos de fibrina. Esta inapropiada activación de la coagulación de la sangre esta mediada por diversas circunstancias tales como la liberación de tromboplastina por los tejidos, endotoxina circulante y complejos inmunes. Este evento es usualmente secundario a un proceso septicémico severo. (2).

### B. HISTORIA

Desde la antigüedad, las infecciones y principalmente el proceso de putrefacción ha sido considerado como un factor de enfermedad en el hombre y los animales; desde 1808, el francés Bernard Gaspar, emprendió los primeros experimentos importantes sobre esta materia, que fueron publicados hasta 1822 y 1824. Gaspar inyectaba bajo la piel, en el peritoneo o en las venas de diferentes animales, pus o materias orgánicas en descomposición y observaba los trastornos ocasionados, como vómitos, convulsiones, disnea y diarrea. Demostró también que la sangre de un perro que padeciera "intoxicación pútrida", podía ocasionar idénticos síntomas, una vez inyectada a otro perro. Estas observaciones fueron confirmadas por Magendie en 1823, quien comprobó que la sangre pútrida no es tóxica por vía digestiva y que esta toxicidad disminuye al filtrarla. Demostró así mismo que los efluvios de las sustancias pútridas, no ejercen ninguna acción nociva sobre los animales suspendidos sobre éstas últimas, lo que descartaba la existencia de los pretendidos miasmas, que en aquel entonces eran aceptados.

En 1837 Piorry creó el término "septicemia", para designar la intoxicación pútrida sanguínea y el de "piemia", para

caracterizar la introducción de pus en la sangre, discutiéndose durante mucho tiempo si se trataba de dos enfermedades o de una sola. D'Arcet en 1842, consideraba que la infección purulenta es el resultado de dos factores: un obstáculo mecánico a la circulación y un estado general sumamente grave, originado por el desarrollo en el organismo de materias pútridas sui generis, que actuaban probablemente a la manera de un fermento, es decir, de forma que podían ocasionar en la sangre tales modificaciones y que la acción deletérea inicial persistiera y prosiguiera su influencia.

Por otra parte, el célebre patólogo alemán Rudolph Virchow, que había repetido las experiencias de Gaspar y Magendie y que comprobó sus resultados, mostró en un importante artículo titulado "Embolie und infection", en 1856, el papel de la embolia, es decir, la obstrucción de un vaso sanguíneo por un elemento transportado por la sangre.

Fué el sabio danés Peter Ludwig Panum (1820-1885), discípulo de Claude Bernard, quien al fin demostró en 1856 que la septicemia era producida por venenos químicos, cuya acción comparó a la del curare y fué en 1863 que Pasteur estableció que la putrefacción es causada por bacterias del género *Vibrio*.

De esta forma, fué tomando cuerpo la idea del papel patógeno de las bacterias (3).

Por cuanto se refiere a los trastornos hemorrágicos, en el siglo pasado, Roux y Yersin encontraron que la infusión intravenosa de bacilos diftéricos o de toxina diftérica, producía hemorragias en conejos, alteración de la coagulación de la sangre y cambios vasculares. Sanarelli, encontró que la inyección intravenosa de toxina tifoídica o de *vibrio* colérico, seguida de 48 horas más tarde de la inyección del mismo producto o endotoxina de *Proteus* o *E. coli*, daba lugar a choque, hemorragias y púrpura. Shwartzman encontró que la inyección intracutánea de un filtrado de cultivo de bacilo tífico, seguida de una inyección del mismo material 24 horas después, producía necrosis hemorrágica de la piel en el sitio donde se había aplicado la primera inyección.

En 1933 Apatz informó del acúmulo de plaquetas y leucocitos en los capilares afectados. Stetson hizo una nueva descripción minuciosa de los eventos en venas pequeñas y capilares después de la aplicación desencadenante del fenómeno y a los 15 minutos, encontró obliteración de la luz vascular por trombos que consistían principalmente de plaquetas y un número variable de neutrofilos; notando a las dos horas, cambios degenerativos y necróticos en las paredes vasculares y a las 24 horas, hemorragia, dilatación marcada de las arteriolas y capilares y presencia de un gran número de eritrocitos extravasados. Encontró así mismo, disminución de las plaquetas de la circulación general, paralela al acúmulo de las mismas en la microcirculación.

Schneider en 1951, McKay en 1953 y Hardaway, demostraron que los trombos de fibrina y la incoagulabilidad de la sangre, eran manifestaciones del proceso de CID. A la caída de plaquetas, fibrinógeno y protrombina, factores V y VIII, denominó Lasch, Coagulopatia por Consumo. Good y Thomas, demostraron que la heparina prevenía completamente la oclusión de la microvasculatura y finalmente Rodríguez Erdman demostró que la endotoxina activaba el factor XIII esto es, que la endotoxina podía activar el mecanismo de la coagulación y actuar al mismo tiempo sobre las plaquetas y otros factores de la coagulación llamados de contacto (1).

### C. EPIDEMIOLOGIA

La septicemia sin un curso aparente de infección, ocurre frecuentemente en recién nacidos o en pacientes pediátricos con estado de salud comprometido. La bacteremia primaria, sin embargo, ocurre en el recién nacido y en niños mayores, y la frecuencia precisa aún no ha sido establecida por estudios prospectivos apropiados; se cuenta con información adecuada que sugiere que es un evento común. Así tenemos que la bacteremia en niños inmunológicamente normales, sin focos obvios de infección, es debida frecuentemente a *N. meningitidis*, *S. neumoneae*, estafilococo piógeno, *E. coli* y salmonella.

En las unidades de cuidados intensivos, la bacteremia por estafilococo es tan frecuente como 15.3%, sin embargo, los bacilos gram negativos son los patógenos mas comunmente encontrados en las infecciones adquiridas de hospital. En algunos hospitales son responsables de un 70% de infecciones hospitalarias y se ha encontrado a la *Klebsiella* en un 25% del total de las infecciones reportadas.

En cuanto a la sepsis en sí, se tienen tasas de incidencia de 1 a 5 casos por 1,000 nacidos vivos, en cuanto se refiere a neonatos; tal parece que ha habido cambios de incidencia en los últimos 40 años, aunque los indices de enfermedad difieren significativamente de una institución a otra y de un país a otro, habiendo diferentes patrones de microorganismos causales. Así por ejemplo, durante los últimos 5 años, la sepsis neonatal es 20 veces mas frecuente en recién nacidos polinesios, en comparación con los recién nacidos europeos (11/1,000 versus 0.6/1,000 nacidos vivos). En cuanto a los lactantes, la incidencia de bacteremia es del 4 a 10% en otros países; y respecto a la septicemia, ésta es mas frecuente en ellos y de letalidad mas elevada. En México, en el año de 1976, se registraron 456 casos de septicemia, de los cuales 37 corresponden a lactantes, con una letalidad del 39.5%.

Entre otras causas de septicemia se ha reconocido especial

mente en los grupos de neonatos, al *Mycoplasma hominis* y a *Yersinia enterocolitica*. En los lactantes y escolares, que generalmente tienen alguna enfermedad debilitante como diabetes mellitus y discrasias sanguíneas, al *Estafilococo aureus*, que ataca generalmente huesos inmunodeprimidos, especialmente los pacientes con neoplasias. El *Estreptococo beta hemolítico*, recientemente ha sido reportado como causa de septicemia en el neonato, y los cambios patológicos predominantes aparecen confinados a pulmones, llevando al paciente a neumonías fatales con depósitos de fibrina alveolar; tal parece que el período de supervivencia es menor que en aquellos pacientes con septicemia no estreptococcica. La septicemia por estreptococo del grupo G, representa el 10.8%, y el 0.3% de todas las septicemias estudiadas entre 1970 y 1980 en la Clínica Mayo. En su mayoría, la puerta de entrada de este germen fué la piel en pacientes postoperados, radiados o con neoplasias. El estafilococo coagulasa negativo, se ha considerado como una de las principales causas de bacteremia, tanto en pacientes inmunodeprimidos, como en recién nacidos de alto riesgo. Raramente *Franciella tularencis*, *Brucella* y *Yersinia pestis* causan bacteremia y septicemia. (4)

#### D. FISIOPATOLOGIA

De los problemas hematológicos, la anormalidad más frecuentemente encontrada en la septicemia, es la trombocitopenia. Corrigan y cols., han encontrado anormalidades adicionales que incluyen prolongación del TP y del TPT, con disminución del factor V, en todos aquellos pacientes con sepsis y que cursaron con hipotensión y choque. Este consumo de plaquetas y de factores coagulantes con sepsis, fué corroborado por Easa, principalmente en pacientes neonatos. Durante la fase de recuperación, los recién nacidos demostraron elevación de la actividad del factor VIII, con acortamiento del TPT.

Mediante estudios experimentales, se ha comprobado que la endotoxina activa leucocitos circulantes mediante un factor tisular, con esta actividad procoagulante, los leucocitos son capaces de activar el factor X en presencia del factor VII y calcio. La infusión de endotoxina, produce activación de los leucocitos y CID fulminante. Las infecciones virales también se han asociado a este proceso (5).

Aunque los recién nacidos con sepsis frecuentemente caen en CID, la trombocitopenia también puede ocurrir en ausencia de anomalías del sistema de coagulación y éstas se encuentran en el 50 a 60% de los pacientes sépticos; puede prolongarse hasta 10 días, con un promedio de 5 y desarrolla rápidamente, usualmente, 2 o 3 días después de establecida la infección, y aunque a veces la trombocitopenia es severa, el sangrado es raro y el paciente infectado so-

lo tiene evidencia mínima de consumo de factores. La CID en este caso se desarrolla si hay presencia de colapso cardiovascular y se piensa que el incremento de la destrucción de plaquetas es responsable de la trombocitopenia. En este caso, la respuesta a la transfusión plaquetaria es pobre. Esta trombocitopenia en la septicemia, puede ser el resultado de la destrucción por consumo, y se han encontrado la presencia de niveles altos de plaquetas asociadas a IgG, sugiriendo una base inmunológica para esa trombocitopenia.

La producción disminuida de las plaquetas, por la médula osea, también ha sido postulada. Generalmente la transfusión de plaquetas en este caso, no es necesaria, hasta que la CID se desarrolle, y debe reservarse para los pacientes con sangrado activo (6).

A medida que ha mejorado el conocimiento de la coagulación de la sangre, se han empezado a examinar entidades clínicas asociadas con hemorragia, en las que la trombosis representa un dato mayor y los trastornos tromboticos se asocian a hipercoagulación, donde el factor de las plaquetas y la antitrombina III, para el control de la trombosis, son definitivas.

Al analizar las bases de la coagulación, se conoce que la red vascular tiene capacidad de reaccionar a lesiones así como a sustancias humorales liberadas por las plaquetas, efectuando contracción de la luz del vaso haciendo lento el curso de la sangre; las plaquetas responden rápidamente cuando se exponen al endotelio lesionado, para formar un tapón. La liberación de sustancias vasoactivas por las plaquetas (serotonina y tromboxano A<sub>2</sub>), y de agentes que estimulan la coagulación, factor III transferible, factor VIII y calcio, ocurre casi al mismo tiempo en plazo de 3 a 10 minutos después de la adhesión, y va seguido de una fase mas lenta de formación del coágulo, en la que intervienen los procoagulantes plasmáticos.

Se han desarrollado diversos esquemas de la coagulación que reconocen la interacción compleja entre varios inhibidores de proteasa; sin embargo, los aspectos importantes pueden describirse observando la formación de coagulos y la reconstrucción de los acontecimientos que la originan. Estas etapas de la coagulación acaban con: 1) formación y desintegración de fibrina y van precedidos por 2) Formación del factor Xa y trombina y 3) activación del factor XII, incluyendo interacciones con los demas factores activantes de contacto.

La formación del coagulo de fibrina, Fig 1, tiene lugar rápidamente en presencia de pequeñas cantidades de trombina, que rompen los péptidos A y B de las cadenas alfa y beta del dímero de fibrinógeno de tres cadenas. La ruptura inicial produce un monómero que, si queda libre, forma un gel o agregado con otros monómeros, pero frecuentemente se une al fibrinógeno, o a los productos de desintegración lítica del fibrinógeno. En presencia de factor XII, una transamidasa, el monómero establece enlaces cruzados y forma un coágulo estructurado



do. La plasmina (fibrinolisisina) ataca a la fibrina, igual que al fibrinógeno fragmentando los dos en productos de desintegración específicos; las formas mas voluminosas se identifican como X y Y, y las menores D y E.

Inhibidores circulantes, antitrombina III y antiplasmina, son capaces de inactivar progresivamente las proteasas adecuadas en el plazo de unos minutos, controlando el proceso de formación y lisis del coágulo, evitando así la activación continuada de ambos sistemas.

El factor Xa, en presencia del factor V, calcio y fosfolípidos de las plaquetas, representa la vía final para la formación de trombina a partir de la protrombina Fig 2A. La activación del factor X puede iniciarse de diversas maneras. El factor VII por ejemplo, en presencia de factor V y de calcio, fosfolípidos y tromboplastina, activa al factor X pasandolo a factor Xa Fig 2B. Esta reacción representa el sistema extrínseco de la coagulación, que necesita una sustancia tisular, tromboplastina (extrínseca para la sangre). La activación del factor X también tiene lugar en presencia de factor VIII y fosfolípido IX o en presencia de formas activadas de factor XII. Estos dos últimos sistemas constituyen la vía intrínseca Fig 2C. Todos los coagulantes existen normalmente en la sangre.

La antitrombina III representa la contrabalanza del control de la coagulación y tiene la capacidad de inactivar grandes cantidades de trombina, así como factores Xa, XIIa y IXa, pero no el factor VIIa.

La sangre de la interfase vascular superficial puede iniciar la coagulación directamente por activación de contacto Fig 3. Está comprobado el papel del factor XII Hageman y el factor Fletcher (precalicreína), y el factor Fitzgerald (cininógeno de peso molecular alto) en la coagulación, así como en procesos inflamatorios. La fijación del factor Hageman y Fitzgerald a superficies con carga negativa provoca un cambio de forma en las moléculas y en presencia de una pequeña cantidad del factor Fletcher activado (calicreína), se produce la forma activa de factor XII (XIIa), que luego puede activar el factor Xa directa o indirectamente, transformando el factor XI en su forma activa, seguido de iniciación de la reacción intrínseca. Los efectos adicionales del factor XIIa sobre el complemento y la fibrinolisisina también influyen en la formación del trombo. (7)

El efecto anticoagulante de la heparina es esencialmente inmediato y se produce in vitro e in vivo. La heparina actúa directamente por medio de un cofactor plasmático. El cofactor de la heparina o antitrombina III, es una alfa 2 globulina y un inhibidor de la proteasa que neutraliza varios factores coagulantes activados: XIIa, calicreína (factor Fletcher activado), XIa, Xa, IXa, IIa y XIIIa. Aunque se creía que la antitrombina III era la única macromolécula capaz de inactivar la trombina, se sabe ahora que otras proteínas

plasmáticas poseen proteasas alfa 1, antitripsina y alfa 2 macroglobulina. La antitrombina III forma complejos irreversibles con la trombina y en consecuencia ambas proteínas son inactivadas. La heparina acelera marcadamente la velocidad, pero no el grado de esta reacción. Un complejo ternario se forma entre la heparina, la antitrombina III y los factores de coagulación. Bajas concentraciones de heparina aumentan la actividad de la antitrombina III, particularmente contra el factor Xa y la trombina; esta es la base de la administración de dosis bajas de heparina como régimen terapéutico.

Los pacientes que reciben tratamiento intermitente o continuo con heparina sufren reducción progresiva de la actividad de la antitrombina III hasta valores aproximados a un tercio de lo normal. De este modo una reducción inducida por la heparina de la actividad de la antitrombina III puede aumentar paradójicamente la tendencia trombótica en el hombre. Los regímenes comunes de tratamiento de las enfermedades tromboembólicas pueden necesitar modificaciones para minimizar la depleción de antitrombina III durante el tratamiento con dosis convencionales o altas de heparina (8).

La antitrombina III controla el mecanismo de la coagulación por su capacidad de inactivar la mayor parte de las proteasas activas que intervienen en la formación de trombina. Una ligera disminución de este inhibidor progresivo permite que las proteasas sigan activas por mayor tiempo, resultando en una rápida formación de trombina. La administración de plasma y sangre para aumentar los niveles de antitrombina III, puede ser útil para tratar los episodios trombóticos agudos (7).

Las células fagocíticas de la sangre, constituyen un sistema crucial en defensa del huésped; su papel constante en la homeostasis se manifiesta espectacularmente por el rápido desarrollo de una sepsis bacteriana siderante, muchas veces mortal, en cuanto hay diferencias cuantitativamente intensas de neutrofilos, monocitos o ambos, ya sea por consecuencia de baja producción medular o por destrucción periférica, aunque también existen anomalías cualitativas, de las cuales no nos ocuparemos en esta revisión. (7)

La cuenta leucocitaria del neonato, provee una información objetiva del estado de defensas del huésped y se ha convertido en uno de los parámetros más importantes en la detección de las alteraciones de las células blancas y la infección. El entendimiento de los usos y limitaciones de la cuenta leucocitaria neonatal y su diferencial, es importante para el clínico.

La septicemia neonatal, continúa representando un mayor grado de sofisticación en sus métodos de diagnóstico clínico, terapéutica antimicrobiana y cuidados de sostén en áreas regionalizadas de terapia intensiva. Así mismo, una cantidad inadecuada de granulocitos funcionantes, puede ser la principal deficiencia, anticuerpos inadecuados y complemento, pueden contribuir también a la gran susceptibilidad del neonato a la infección.

La transfusión de granulocitos es usada comunmente en niños y adultos severamente granulocitopénicos, portadores de bien documentadas sepsis bacterianas por gram negativos. Otras situaciones en las cuales se ha investigado la administración de leucocitos polimorfonucleares, incluyen: 1) pacientes granulocitopénicos con infecciones localizadas (neumonías, abscesos) y / o sepsis por gram positivos; 2) infecciones por hongos; y 3) profilaxis para pacientes en alto riesgo de infección. La eficacia de la transfusión granulocítica, sin embargo, ha sido establecida unicamente para pacientes con granulocitopenia y sepsis por gram negativos.

La aplicación de transfusión de granulocitos a neonatos sépticos, ha sido evaluada en estudios con animales. Santos demostró una disminución marcada en la mortalidad posterior a la administración intraperitoneal de leucocitos polimorfonucleares humanos lavados en ratas neonatas infectadas con estreptococos del grupo B. La depleción de las reservas de neutrófilos que ha sido demostrada que ocurre en la sepsis neonatal verdadera y experimental, coloca al neonato enfermo en riesgo para el desarrollo de neutropenia y deficiente destrucción bacteriana. En los cachorros caninos sépticos con neutropenia y depleción de las reservas de neutrofilos, la administración de granulocitos permitió su supervivencia.

Laurenti y cols., reportó el exitoso tratamiento con transfusiones con granulocitos de un prematuro con sepsis por Klebsiella antibiotico-resistente en 1978, y en 1981 reportó la respuesta significativa de 20 neonatos con sepsis predominantemente por gram negativos, quienes recibieron transfusión de granulocitos. La mayor sobrevida se encontró en el subgrupo de pacientes mayores de 1,500 g, con un índice de mortalidad entre 10 y 91% en el grupo transfundido y no transfundido, respectivamente.

Christiensen y cols., estudió en forma controlada el efecto de la transfusión granulocitaria en una población de recién nacidos sépticos neutropénicos, con depleción severa de las reservas de neutrofilos de la médula osea. El promedio de la cuenta total de neutrofilos para esta población, fué de 1,230/mm<sup>3</sup>, con un rango de 90 a 2,900/mm<sup>3</sup>. La cuenta total de neutrofilos entraría en la definición de neutropenia, como se delinea según el criterio de Manroe, mas que la definición usual de neutropenia (CTN - o = a 500/mm<sup>3</sup>), en el niño mayor y en el adulto. Los agentes etiológicos incluyeron al estreptococo del grupo B, E. coli, Haemophilus influenzae, estreptococo alfa, bastones gram negativos no identificados y difteroides. De los 9 neonatos que no recibieron granulocitos, el único sobreviviente fué un infante con sepsis por difteroides, lo cual pudo haber sido una contaminación. La tasa de mortalidad en los pacientes no transfundidos, fué de 89%. Ninguno de los 7 neonatos quienes recibieron una sola transfusión granulocítica murieron (mortalidad 0%). El anti cuerpo opsónico específico y el complemento encontrado en el plasma fresco o congelado, son importantes para la defensa contra ciertos agentes infecciosos, tales como los estreptococos del grupo B. Es de hacer notar que Christiensen y cols., no administraron un volumen

igual de plasma de donador granulocíticamente depletado, que pudo también haber tenido eficacia terapéutica. Santos y cols., utilizando un modelo de rata neonata, para infección de estreptococo del grupo B, demostró que ambos sueros contenían anticuerpo opsonico específico y leucocitos polimorfonucleares lavados de adulto, probaron una eficacia igual en la disminución en la tasa de mortalidad. Durante observaciones limitadas en infantes con infecciones estreptococcicas del grupo B, se notó una mejoría en la sobrevivencia después de la transfusión de sangre total que contenía anticuerpo opsonico comparada con la transfusión de sangre carente de anticuerpo opsonico al organismo infectante. Debido a que los componentes séricos pueden ser parcialmente responsables de un desenlace favorable (posiblemente por inducción de la función normal de granulocitos neonatales), y debido al pequeño número de pacientes que solo reciben una transfusión granulocítica, estudios prospectivos adicionales bien controlados del beneficio de la transfusión granulocítica en neonatos sépticos, especialmente en aquellos con neutropenia severa y depleción de la reserva neutrofilica, son necesarios.

Los anticuerpos obtenidos durante las transfusiones, pueden potencialmente causar neutropenia, así como desarrollar auto anticuerpos neutrófilo-específicos después de transfusiones sanguíneas repetidas. La neutropenia transitoria puede también presentarse después de exsangüíneotransfusiones debido a que los neutrofilos son removidos y diluidos por el procedimiento que usa sangre deficiente en granulocitos. Si se usó sangre fresca, para la exsangüíneotransfusión, el paciente puede tener una acumulación neta de leucocitos. (9).

Desde el punto de vista de la fórmula roja, las infecciones van a menudo unidas a anemias mas o menos acentuadas. El proceso por el cual se constituye dicha anemia es diferente en cada caso, pero el hecho común es que la infección desencadena el proceso, y practicamente son todos los siguientes mecanismos los involucrados: 1) acortamiento de la duración de la vida media de los eritrocitos, la mayoría de las veces se produce hemolisis poco intensas que apenas tienen importancia, aunque en los procesos sépticos graves, pueden llegar a alcanzar un nivel considerable; en ocasiones, una infección puede conducir a la anemia hemolítica por la formación de autoanticuerpos. 2) Transtornos del metabolismo del hierro; durante una infección, el sistema reticuloendotelial se apodera del hierro y puede descender su nivel sérico, de esta forma, la síntesis de hemoglobina dispone de menor cantidad del metal para su desarrollo, además puede también estar alterada la inclusión del hierro en el hem. 3) Inhibición de la eritropoyesis a causa de transtornos todavía no definidos en el metabolismo intermedio y también en la absorción, por ejemplo, vitaminas que actúan sobre la eritropoyesis. 4) Transtornos agudos en la mitosis de los eritroblastos (crisis aplásica). En ocasiones se presentan precisamente en las infecciones generalizadas. (7).

Por otro lado, poca ha sido la atención que se le ha puesto al transporte de oxígeno y la entrega del mismo por la sangre a los tejidos durante el estado de septicemia y choque en el niño, esto ha sido estudiado y se han obtenido resultados diversos en relación a las derivaciones de la curva de disociación de la hemoglobina y sus alteraciones en la presencia de hidrogeniones o diversos factores con los niveles de 2-3 difosfoglicerato (2-3 DPG).

Es sabido que la mayor cantidad de oxígeno que se transporta en la sangre va unida a la hemoglobina; si consideramos que el transporte de oxígeno y la entrega del mismo depende de la afinidad de la hemoglobina por este gas, ésta tiene variables, es decir, puede haber mayor o menor afinidad, y según la misma, será la facilidad con la que se entregue el oxígeno o se retenga; la representación gráfica de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, es la curva de disociación de la hemoglobina, la cual se obtiene en función de la presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) disuelto en el plasma, expresada en mm Hg, necesaria para llevar la saturación de la hemoglobina hasta 100%. La forma típica sigmoidea de esta curva, se debe a la resistencia inicial que tiene como característica especial la molécula de hemoglobina para captar el oxígeno hasta llegar rápidamente a la saturación completa, según incrementa la cantidad de oxígeno en el plasma.

Las desviaciones de la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha, dependen de una disminución de la afinidad de la misma por el oxígeno, cuya resultante más importante es la que implica una mayor liberación de oxígeno a los tejidos. La P50 es la cantidad de oxígeno expresada en presión parcial del gas (mm Hg) necesaria para saturar el 50% de la hemoglobina; conociendo su valor normal, cualquier desviación de la curva hacia la izquierda, se traducirá en una P50 con un número menor, y cualquier desviación a la derecha, se traducirá en un número mayor. Muchos son los factores que afectan la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y por ende la P50; los que creemos importante señalar en esta revisión, es la acidosis, la cual disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, por lo que la curva se desvía hacia la derecha y aumenta la P50, con menor entrega de oxígeno a los tejidos.

Gueste demostró en 1942 que la disminución de 2-3 DPG aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, por lo que desvía la curva hacia la izquierda. En algunos estudios de pacientes con choque séptico, se demostró que los niveles de 2-3 DPG disminuyen con la acidosis; estos autores encontraron que en ocasiones la afinidad de la hemoglobina disminuía, lo que determinaba la desviación de la curva hacia la derecha y mayor entrega de oxígeno a los tejidos por efecto de acidosis, pero en ocasiones, la curva se desviaba a la izquierda por efecto de la disminución de 2-3 DPG; esto último coincidía con el agravamiento del estado del paciente. Este efecto fue estudiado ya en edades pediátricas y se ha concluido que el 2-3 DPG se encuentra disminuido en el paciente en estado séptico

por efecto de acidosis; éste desvía la curva hacia la izquierda si predomina su efecto sobre la acidosis, además la elevación de la P50 por efecto del incremento de 2-3 DPG, puede ser índice de buen pronóstico. La desviación de la curva de disociación hacia la izquierda, con disminución de los niveles de 2-3 DPG, puede ser dato de mal pronóstico; así mismo, la P50 con saturación medida y calculada, tiene diferencias importantes y da falsas desviaciones de la curva (10).

Los niveles de 2-3 DPG son regulados mediante fosfato inorgánico, pero en el tema que nos ocupa, consideramos a la sangre total como principal regulador de la fuente de 2-3 DPG, ya que la diferencia de la concentración de los niveles de 2-3 DPG en las transfusiones, puede resultar clínicamente significativa; sin embargo, debe tomarse en cuenta que el aumento progresivo de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en la sangre almacenada, es secundario a la disminución de la concentración de 2-3 DPG, y que el citrato-fosfato, man tiene mas altos los niveles de 2-3 DPG que el ácido-citrato, de lo que se concluye que las transfusiones administradas no deben rebasar los 3 días, para tener un buen efecto de transporte de oxígeno (11).

En general la sangre total, provee de presión coloidosmótica, electrolitos y aumenta la capacidad de arrastre de oxígeno; se utiliza para reponer la pérdida sanguínea, exsanguineotransfusiones y circulación extracorporea. El paquete eritrocitario, se utiliza en lugar de la sangre total en la mayoría de las reposiciones por hemorragia. Duplica aproximadamente la capacidad de arrastre de oxígeno, evitando las sobrecargas y las reacciones hemolíticas. Las propiedades coloidosmóticas de la sangre total, son muchas y principalmente se utiliza como prevención o tratamiento de la hipovolemia y choque. El paquete eritrocitario, tiene una vida media mas corta que la sangre total y por lo tanto pueden destruirse mas células en ellos.

La sangre fresca total, retiene activos los factores V y VIII, al fibrinógeno y las plaquetas, aunque éstas últimas se deterioran con el almacenaje; por lo tanto, la sangre total es usada cuando hay consumo por coagulopatía.

Aunque la sangre total ha sido considerada el expansor plasmático de volumen ideal, hay muchos problemas asociados con su uso, esto ha sido bien documentado por Collins. La sangre total transmite agentes infecciosos tales como el virus de la hepatitis, citomegalovirus, Epstein Barr y varios virus respiratorios y parásitos como el de la malaria. Se ha especulado sobre la transmisión de un virus causante de tumores. Con el almacenamiento de la sangre total, los factores de coagulación y las plaquetas decrecen rápidamente en horas. La transfusión de grandes cantidades de sangre almacenada, puede llevar a anomalías de la coagulación por hemodilución de los factores de coagulación endógena y de las plaquetas. Con el almacenamiento, hay una disminución de los niveles de 2-3 DPG, lo que ya hemos mencionado anteriormente.

En el paciente común, la transfusión de pequeñas cantidades de sangre no causa acidosis, sin embargo, en pacientes que reci

ben cantidades masivas de sangre y que estaban hipotensos, la acidosis puede desarrollarse. En general cuando dichos pacientes tienen una perfusión tisular adecuada, la acidosis es mínima y transitoria y no está indicada la administración rutinaria de bicarbonato; cuando la acidosis no se resuelve, la hipoperfusión usualmente es la causa.

Con la transfusión de grandes cantidades de sangre, la acidosis transitoria puede ir seguida por una alcalosis metabólica, causada por el metabolismo del citrato y del lactato, aproximadamente 135 mEq de citrato, son necesarios para producir una alcalosis moderada; esta cantidad de citrato, está contenida en aproximadamente 4,000 ml de sangre total. La alcalosis metabólica severa, se ha reportado en pacientes que se han sometido a hemodialisis y a quienes se ha administrado grandes cantidades de sangre y que son incapaces de excretar el exceso de citrato o bicarbonato en la orina.

Las cantidades relativamente altas de citrato en la sangre, pueden también causar hipocalcemia sintomática, esto generalmente ocurre solamente con una transfusión rápida de grandes volúmenes de sangre citratada, particularmente en hipotensión, enfermedad hepática o hipotermia. La hipotermia puede resultar de la transfusión de grandes cantidades de sangre no calentada, por lo que tiende a incrementarse el consumo de energía y oxígeno, empeorando el metabolismo del citrato y del lactato, promoviendo el intercambio extracelular de potasio y disminuyendo la disociación de oxihemoglobina. La sangre debe ser calentada cuidadosamente debido al peligro de hemólisis por exceso de calor.

La microembolia pulmonar puede ocurrir por la considerable cantidad de detritus y coágulos, los cuales pasan a través de los filtros. Se ha sugerido que a veces estos embolos pueden contribuir a la hipoxia.

El trifosfato de adenosina (ATP), disminuye en los eritrocitos almacenados, al mismo tiempo que las células cambian a una forma más esférica y rígida. Se ha especulado que esto puede empeorar el movimiento de los eritrocitos a través de los capilares. El ATP se regenera rápidamente después de la transfusión, y no se sabe por qué de todas maneras, la rigidez de los eritrocitos es un problema clínico en los pacientes transfundidos.

El potasio plasmático aumenta progresivamente con el almacenamiento; puede incrementarse de 12 mEq/l a los 7 días de almacenamiento con citrato-acido-dextrosa a 4°C, hasta 40 mEq/l a los 28 días. El promedio de potasio plasmático en la sangre transfundida, es de 10 a 25 mEq/l. Sin embargo, esto representa solamente 6 a 15 mEq de potasio en un litro de sangre total; y cuando el volumen sanguíneo se expande por transfusión, el exceso de potasio solamente es de 2 a 11 mEq/l. Además el potasio tiende a penetrar a los eritrocitos después de la transfusión. Es evidente que la hipokalemia es más común que la hiperkalemia después de transfusiones masivas debido a la alcalosis que a menudo se desarrolla. En pacientes con pobre perfusión tisular, acidosis metabólica, lesiones de tejidos blandos, catabolismo acentuado o insuficiencia renal, la hiper

kalemia es mas frecuente que ocurra. La combinación de hipocalcemia producida por citrato e hipercalcemia, es peligrosa por sus efectos adversos en el corazón.

Los niveles de amonio plasmático, se incrementan marcadamente en la sangre almacenada de 50 mcg/dl al principio del almacenamiento hasta 680 mcg/dl a los 21 días. Algunos investigadores recomiendan sangre fresca para pacientes con enfermedad hepática avanzada para minimizar la hiperamonemia.

Con el almacenamiento de la sangre por 3 semanas, el fosfato plasmático puede incrementarse también hasta 9 mg/dl y el sodio plasmático puede caer de 150 a 142 mEq/l. La hemolisis durante el almacenamiento, puede tener efectos adversos. La hemoglobina plasmática puede incrementarse de 0 a 10 mg/dl hasta 100 mg/dl por hemolisis. La hemoglobina libre, parece ser bien tolerada, pero los lípidos del estroma de los eritrocitos pueden llevar a coagulación intravascular. Con los métodos modernos de banco de sangre, la hemolisis generalmente es mínima y no es un problema clínico.

Además de la transfusión de eritrocitos incompatibles, granulocitos y plaquetas, se ha considerado que la transfusión de sangre almacenada puede causar efectos adversos dependientes de sustancias vasoactivas como la serotonina y proteíñas desnaturalizadas, alteración de la función reticuloendotelial y reacciones del huesped contra los linfocitos administrados.

Por muchos años la sangre para transfusión ha sido preparada con citrato-acido-dextrosa (ACD). En general, el citrato es para anticoagulación, la dextrosa provee sustrato para la utilización de energía, y la acidificación con acido cítrico, retarda la glucolisis. Recientemente, el preservador de fosfato cítrico de dextrosa, ha sido utilizado para sustituir al citrato-acido-dextrosa, por las siguientes razones: el fosfato cítrico de dextrosa contiene 20% menos de citrato, tiene mayor pH, prolonga la sobrevivencia del eritrocito y hay menor salida de potasio del mismo. La sangre total, se mantiene viable por 21 días de almacenamiento con ACD y 28 días con CPD.

Las soluciones cristaloides, son usualmente administradas al principio de la transfusión y a menudo existe alguna mezcla de estas soluciones con la sangre. Solamente la solución salina y la dextrosa al 5% con solución salina, deberían ser usadas para empezar la transfusión sanguínea. Cuando se administra con dextrosa al 5% en agua, la precipitación y hemolisis pueden ocurrir; con Ringer lactado, se pueden formar pequeños coágulos (12).



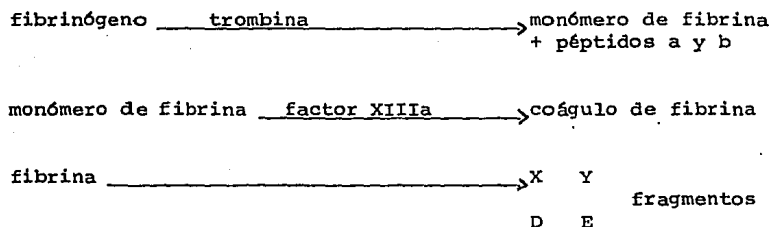
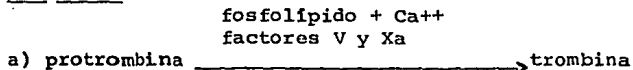
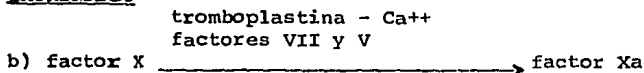


Fig. 1. FORMACION DE FIBRINA Y FIBRINOLISIS.

VIA FINAL



EXTRINSECO



INTRINSECO

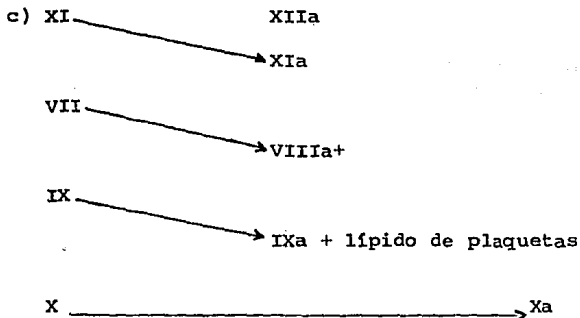


Fig. 2. FORMACION DE TROMBINA Y ACTIVACION DE FACTOR X POR LAS VIAS EXTRINSECA E INTRINSECA.

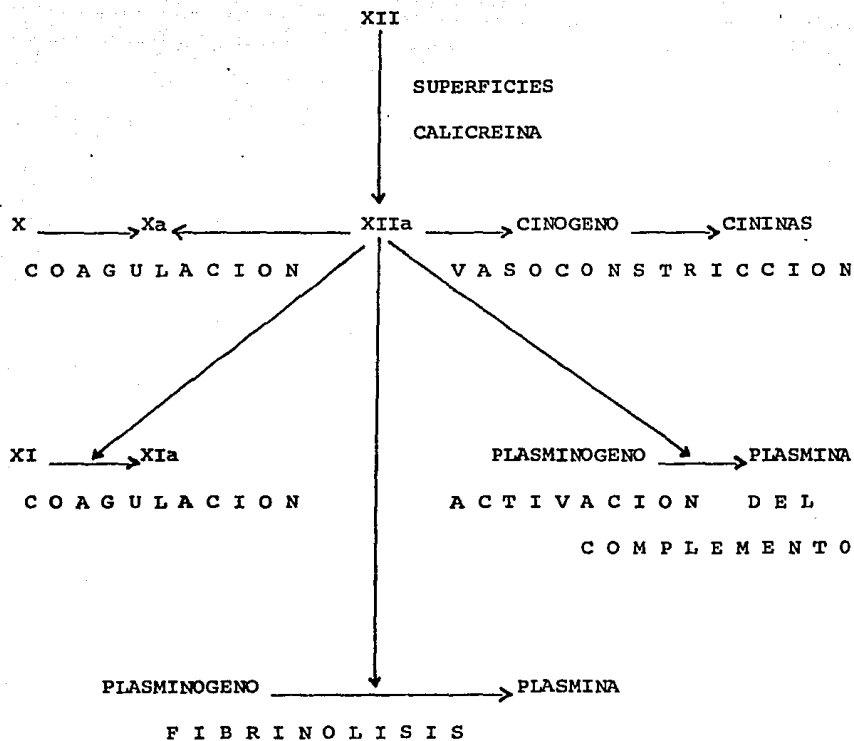


Fig. 3. Activación de contacto: formación de factor XIIa y reacciones relacionadas.

## II. O B J E T I V O

El objetivo del presente estudio, es el de analizar los resultados de la transfusión en un grupo de pacientes pediátricos en los que se desarrollo septicemia o coagulación intravascular diseminada secundarios a diferentes procesos infecciosos, considerando que nuestro hospital carece de la tecnología para fraccionar los derivados sanguíneos, se pretenden evaluar los beneficios de la administración de sangre total, tomando en cuenta que de acuerdo a lo revisado, ésta es útil en dichas patologías, siempre y cuando se administre en forma temprana.

Se analizan los resultados, evaluando la mortalidad así como desición del manejo apoyandose en el número de datos clínicos y de laboratorio.

## III. MATERIAL Y METODO

Se revisaron los expedientes clínicos del servicio de Infectocontagiosos del Area Pediátrica del Hospital "General Ignacio Zaragoza" del I.S.S.S.T.E., en el período comprendido entre Junio y Diciembre de 1983, todos ellos con diagnóstico de septicemia y / o coagulación intravascular diseminada. En 32 pacientes se logró obtener porcentajes por grupos de edades y sexos y se clasificó el cuadro clínico obteniendo promedios de los síntomas y signos que prevalecieron. Se analizaron también los datos de laboratorio, especialmente hemogramas y tiempos de coagulación, de donde se obtuvieron promedios. Se analizó el tratamiento establecido, considerando la transfusión primordialmente, obteniendo porcentajes para el análisis estadístico, utilizando la prueba de  $X^2$  para dos variables, para obtener significancia estadística en el grupo total de pacientes que fué de 55. Se dividieron en dos grupos (I y II) a los pacientes transfundidos y no transfundidos respectivamente y se tomó como prueba de significancia si sobrevivieron o no. Los datos obtenidos se presentan en tablas para su análisis y correlación.

## IV. RESULTADOS

Del análisis realizado en nuestro grupo de pacientes, ob tuvimos por cuanto respecta a edades un porcentaje mayor para el grupo de niños de 1 mes a 1 año; en cuanto a sexo, predominó el masculino con un porcentaje de 62.5% sobre el femenino con 37.5% (ver tablas I y II).

El promedio de síntomas y signos presentados para el grupo I fué de 8 datos clínicos y para los pacientes fallecidos en este mismo grupo fué de 13. En cuanto a datos de laboratorio, fué de 7 y 6 respectivamente. Para el grupo II, se obtuvo para el cuadro clínico 8 datos y 11 para los fallecidos en ese mismo grupo; para laboratorio se obtuvieron 8 y 9 de promedio respectivamente para el grupo de 32 pacientes (ver tabla III).

En cuanto a la significancia estadística se encontró una discrepancia (D) de 0.27 con una P mayor de 0.5 para hipótesis alternativa, no estadísticamente significativo en el grupo de 55 pacientes.

**TABLA I. CLASIFICACION POR GRUPOS DE EDADES.**

edad	número de pacientes	porcentaje
0 - 1 mes	6	18.75%
1 mes - 1 año	22	68.75%
1 año - 2 años	0	00.00%
2 años - 4 años	0	00.00%
4 años - 8 años	0	00.00%
8 años - 12 años	2	6.25%
12 años - 14 años	2	6.25%

**TABLA II. PORCENTAJE DE SEXOS DEL TOTAL DE CASOS.**

sexo	número de pacientes	porcentaje
M A S C U L I N O	42	71.10%
F E M E N I N O	17	28.80%

TABLA III. PROMEDIO DE SIGNOS CLINICOS Y PARAMETROS DE LABORATORIO  
OBTENIDOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS ESTUDIADOS.

grupo	promedio cuadro clinico	promedio datos laboratorio	número pacientes
GRUPO I Pacientes no transfundidos fallecidos	13	6.5	2
GRUPO I Pacientes no transfundidos vivos	8.3	7	11
GRUPO II Pacientes transfundidos fallecidos	11.2	9	5
GRUPO II Pacientes transfundidos vivos	8.1	8.5	14

TABLA IV. PORCENTAJE Y NUMERO DE PACIENTES SOMETIDOS Y NO SOMETIDOS  
A TRANSFUSION.

grupo	número de pacientes	porcentaje del total	porcentaje en el grupo
<b>G R U P O I</b>			
Pacientes no transfundidos vivos	13	23%	60%
Pacientes no transfundidos fallecidos	9	16%	40%
<b>G R U P O I I</b>			
Pacientes transfundidos vivos	23	41%	70%
Pacientes transfundidos fallecidos	10	18%	30%

(D) = 0.27

P > 0.5



## V. D I S C U S I O N

El análisis realizado en nuestro grupo de pacientes, enfatiza la posibilidad de encontrar una respuesta favorable de todos aquellos pacientes que presentan septicemia y / o coagulación intravascular diseminada a la transfusión sanguínea. La revisión realizada, por cuanto respecta al consumo de los diferentes derivados sanguíneos, efectivamente muestra que cada uno de ellos es utilizado en las diferentes fases por las que atraviesa el proceso patológico tanto infeccioso como la misma coagulopatía de consumo, y en donde no solo se están utilizando factores de coagulación sino otros elementos sanguíneos, especialmente PMN y en menor medida sustrato metabólico de hemoglobina, con las diversas consecuencias hemodinámicas y fisicoquímicas que esto representa.

Es indispensable, aunque no determinante, el conocer el estado hematológico durante cada una de las fases del proceso, preferentemente con apoyo de laboratorio, ya que la clínica aunque es útil, no nos proporciona el estado real de la alteración del sistema. Lo anterior se manifiesta en nuestro grupo de pacientes ya que aunque a simple vista, los pacientes estudiados parecerían haber respondido favorablemente a la transfusión de sangre total, el estudio estadístico nos indica que ésta no es determinante en dicha respuesta, pero tampoco puede ser debido al azar, sino que solo faltan analizar y controlar otros parámetros que en el presente estudio no fueron tomados en cuenta. Es muy probable, desde un punto de vista inferencial, y ya que lo revisado en la literatura así lo demuestra, que las diferentes fracciones hemáticas se consuman en forma desordenada y sea ésta la razón por la que en un momento dado, la administración de sangre total no proporcione los elementos que en ese momento se están requiriendo. Por otro lado, si es evidente que esto está relacionado directamente con el estado clínico del paciente, lo cual se puede apoyar en el hecho de que el grupo de pacientes transfundidos que presentaban cuadro clínico menos severo, desde el punto de vista clínico y de laboratorio, sobrevivieron en mayor proporción que el grupo que presentaba un estado séptico y de coagulopatía mas comprometido. De lo anterior se podría deducir que en estados tempranos de ambos, tanto procesos sépticos como de coagulopatía, la administración de sangre total si es efectiva y que conforme avanza el compromiso patológico, el consumo de los elementos sanguíneos se lleva a cabo en forma desordenada y es indispensable en ese momento conocer en forma mas precisa cual de cada uno de esos elementos se encuentra depletado para poder seleccionar específicamente la corrección del mismo, ya sea administrando plasma fresco, plasma plaquetas, granulocitos, paquete globular, etc..

Finalmente se debe considerar el estudio como un apoyo para normar el manejo temprano de un paciente en estado séptico o con coagulopatía de consumo, no sin dejar de tomar en cuenta que

un paciente en dicho estado presenta múltiples alteraciones, tanto hemodinámicas, bioquímicas y metabólicas que deben corregirse si multáneamente, por lo que en todo caso, deberá individualizarse a cada paciente y simplemente apegarse a los lineamientos generales de manejo, estando éstos siempre sistematizados. Considerando las desventajas con las que nuestro hospital trabaja, debemos insistir en que el pediatra debe mantenerse alerta y reconocer con apoyo en el conocimiento pleno de la fisiopatología del paciente séptico y con coagulopatía, los estados tempranos de dicho proceso para poder así obtener óptimos resultados del manejo que se establezca, especialmente reconocer el momento en que debe transfundirse.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Briones L., Dorantes S.: Coagulación intravascular diseminada. Bol. Hosp. Inf. 33:(2):245-265,1976.
2. Levin D., Morriss F.: A practical guide to pediatric intensive care. 1a ed., C. V. Mosby 90-91,1979.
3. Lain P.: Historia de la Medicina. 1a ed. Salvat IV:177,1974.
4. Ruiz J.: Tesis profesional Pediatría Médica Hospital General Ignacio Zaragoza I.S.S.S.T.E., 1984.
5. McDonald M., Hathaway W.: Neonatal hemorrhage and thrombosis. Sem. Perinat. 7:(3):213-225,1983.
6. Gill F.: Thrombocitopenia in the newborn. Sem. Perinat. 7:(3):201-212,1983.
7. Penner J.: Hipercoagulación y trombosis. Clin. Med. Nort. 4:733-749,1980.
8. Goodman, Gilman: Bases farmacológicas de la terapéutica. 6a ed., Panam. 1318-1319,1982.
9. Gabig T.: Anormalidades de los leucocitos. Clin. Med. Nort. 4:639-658,1980.
10. Engle W., Schreiner R.: Neonatal white blood cell disorders. Sem. Perinat. 7:(3):184-200,1983.
11. MacDowell K., Segal M.: Asistencia respiratoria. 1a ed. Salvat 221,1980.
12. Maxwell M., Kleeman C.: Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. 3a ed. Mc Graw Hill 486-488,1980.