

11224



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA "RAZA"  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**

**USO DE HEMODERIVADOS Y SU  
IMPACTO CLINICO EN LA UCI**

**TESIS DE POSGRADO**

**ESPECIALIDAD: MEDICINA DEL ENFERMO  
ADULTO EN ESTADO CRÍTICO**

**P R E S E N T A :**

**AUTOR: DR. RAFAEL ABRAHAM JANCONA BALAM**



**ASESORES:**

**DR. FERNANDO MOLINAR RAMOS  
DRA. MARÍA INÉS VÁZQUEZ HERNÁNDEZ  
DR. JOSÉ ÁNGEL BALTAZAR TORRES**

1-A

2003

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

Universidad Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Centro Médico Nacional La Raza  
Hospital de Especialidades

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

USO DE HEMODERIVADOS Y  
SU IMPACTO CLINICO EN LA UCI

Tesis de Postgrado  
Especialidad: Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico

Autor: Dr. Rafael Abraham Ancona Balam

Asesores:

Dr. Fernando Molinar Ramos  
Dra. María Inés Vázquez Hernández  
Dr. José Angel Baltazar Torres

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas  
UNAM a difundir en formato electrónico e impr  
contenido de mi trabajo.

NOMBRE: Rafael Abraham Ancona Balam

FECHA: 03-04-2003

FIRMA: [Firma]



~~Dr. Jesús Arenas Osuna~~  
Jefe de la División de Educación e Investigación Médicas  
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social

~~Dr. Fernando Molinar Ramos~~

~~Titular del Curso de Especialidad Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico  
Director del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social~~

TRAMITE CON  
FALLA DE ORIGEN

*Rafael Balam*

~~Dr. Rafael Abraham Ancona Balam~~  
~~Médico Residente de Cuarto Año~~  
~~Especialidad Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico~~  
~~Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza~~  
~~Instituto Mexicano del Seguro Social~~



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

## INDICE

Presentación.....	1-2
Resumen.....	4
Summary.....	5
Antecedentes científicos.....	6-12
Material y método.....	13-14
Resultados.....	15-20
Discusión.....	21-22
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24-25

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

### Título:

Uso de hemoderivados y su impacto clínico en la UCI.

### Objetivo:

Analizar la práctica clínica del uso de hemoderivados en los pacientes críticamente enfermos.

### Material y Métodos:

Se incluyeron pacientes que durante su estancia en la UCI recibieron transfusión de hemoderivados durante el periodo comprendido del 15 de agosto al 15 de noviembre del 2002. Se evaluó el impacto clínico de cada hemoderivado mediante la comparación de las pruebas hematológicas de laboratorio pre y postransfusión. Las variables se expresan en porcentaje, promedio  $\pm$  DS. Se utilizó la prueba T de Student y un valor de  $P < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

### Resultados:

Se reporto un total de 359 transfusiones (PG: 157, PFC: 173, CP:21, CR: 8), el impacto clínico pretransfusión vs postransfusión de PG es el siguiente: Hb ( $9.1 \pm 1.1$  vs  $10.6 \pm 1.7$ ,  $p=0.000$ ), Ht ( $27.5 \pm 5.7$  vs  $31.8 \pm 5.6$ ,  $p=0.000$ ), SaO<sub>2</sub> ( $95.1 \pm 3.5$  vs  $95.3 \pm 3.2$ ,  $p=0.646$ ), CaO<sub>2</sub> ( $12.9 \pm 2.7$  vs  $13.8 \pm 2.5$ ,  $p=0.000$ ), DavO<sub>2</sub> ( $3.3 \pm 1.2$  vs  $3.4 \pm 1.1$ ,  $p=0.095$ ), IDO<sub>2</sub> ( $673.5 \pm 315.3$  vs  $670.264.4$ ,  $p=0.901$ ), IV02 ( $149.5 \pm 17.8$  vs  $150.7 \pm 20.8$ ,  $p=0.093$ ). El impacto clínico pretransfusión vs postransfusión de PFC es el siguiente: TP ( $18.7 \pm 13.5$  vs  $16.4 \pm 4.2$ ,  $p=0.21$ ) y un TPT ( $47.9 \pm 35.5$  vs  $40.4 \pm 28.5$ ,  $p=0.012$ ); el impacto clínico del valor de paquetas pretransfusión vs postransfusión es el siguiente:  $50.419 \pm 38.676.7$  mm<sup>3</sup> vs  $66.774.8 \pm 46.855$  mm<sup>3</sup> ( $p=0.0032$ ).

### Conclusiones:

La transfusión de PG mejora los valores de Hb, Ht y CaO<sub>2</sub>. La transfusión de PFC mejora el TP y el TPT. La transfusión de plaquetas mejora la cuenta plaquetaria. Ningun paciente presento reacciones adversas severas inmediatas a la transfusión sanguínea.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## SUMMARY

### Title:

Hemoderive use and their clinical impact in the UCI.

### Objective:

To analyze the clinical practice of the hemoderive use in the critically sick patients.

### Material and Methods:

They were included patient that during their stay in the UCI received hemoderive transfusion during the understood period from August 15 to November 15 the 2002. The clinical impact of each hemoderive was evaluated by means of the comparison of the tests hematologic of laboratory before and transfusion-later. The variables are expressed in percentage, average  $\pm$  DS. The test was used T of Student and a value of  $P < 0.05$  were considered statistically significant.

### Results:

You reports a total of 359 transfusions (PG: 157, PFC: 173, CP:21, CR: 8), the impact clinical transfusion-before vs transfusion-later of PG is the following one: HB ( $9.1 \pm 1.1$  VS  $10.6 \pm 1.7$ ,  $P=0.000$ ), HT ( $27.5 \pm 5.7$  VS  $31.8 \pm 5.6$ ,  $P=0.000$ ), SAO<sub>2</sub> ( $95.1 \pm 3.5$  VS  $95.3 \pm 3.2$ ,  $P=0.646$ ), CAO<sub>2</sub> ( $12.9 \pm 2.7$  VS  $13.8 \pm 2.5$ ,  $P=0.000$ ), DAVO<sub>2</sub> ( $3.3 \pm 1.2$  VS  $3.4 \pm 1.1$ ,  $P=0.095$ ), IDO<sub>2</sub> ( $673.5 \pm 315.3$  VS  $670 \pm 264.4$ ,  $P=0.901$ ), IVO<sub>2</sub> ( $149.5 \pm 17.8$  VS  $150.7 \pm 20.8$ ,  $P=0.093$ ).

The impact clinical transfusion-before vs transfusion-later of PFC is the following : TP ( $18.7 \pm 13.5$  vs  $16.4 \pm 4.2$ ,  $p=0.21$ ) and a TPT ( $47.9 \pm 35.5$  vs  $40.4 \pm 28.5$ ,  $p=0.012$ ); the clinical impact of the value of platelet transfusion-before vs transfusion-later is the following one:  $50,419 \pm 38,676.7$  mm<sup>3</sup> vs  $66,774.8 \pm 46,855$  mm<sup>3</sup> ( $p=0.0032$ ).

### Conclusions:

The transfusion of PG improves the values of Hb, Ht and CaO<sub>2</sub>. The transfusion of PFC improves the TP and the TPT. The platelet transfusion improves the bill platelets. No patient presents immediate severe adverse reactions to the sanguine transfusion.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La transfusión de sangre y sus componentes forma parte de la práctica clínica cotidiana en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y es indiscutible su beneficio. En los pacientes críticamente enfermos con frecuencia existe la necesidad de optimizar el transporte de oxígeno (O<sub>2</sub>) y la perfusión a los tejidos periféricos. Por otro lado, es frecuente la pérdida de sangre como resultado de trauma, herida quirúrgica, monitoreo invasivo y toma de muestras sanguíneas. Adicionalmente, muchos de ellos desarrollan desordenes hemostáticos o cursan con una inadecuada función de la médula ósea. Todos estos factores con frecuencia hacen necesaria la transfusión de hemoderivados como glóbulos rojos, plasma, plaquetas o crioprecipitados (CR) <sup>(1, 2, 3)</sup>.

En los Estados Unidos de América (EUA), más de 22 millones de hemoderivados se transfunden cada año <sup>(2)</sup> y muchos pacientes que ingresan a la UCI requieren la administración de uno o más hemoderivados durante su estancia <sup>(1, 4, 5)</sup>.

Las tres principales razones para administrar hemoderivados propuestas en la literatura son: a) incrementar la capacidad de transporte de O<sub>2</sub>, b) restaurar el volumen circulante y c) revertir las deficiencias de proteínas de la coagulación o plaquetas <sup>(6)</sup>. En la actualidad, los criterios para transfundir son más estrictos; los hemoderivados se usan más que la sangre total y sólo se transfunden los componentes necesarios para cubrir las necesidades específicas del paciente <sup>(4, 5)</sup>. En 1994, la American Society of Anesthesiologist desarrolló los lineamientos basados en la evidencia para la administración de glóbulos rojos, plaquetas, plasma fresco congelado (PFC) y CR en el preoperatorio y periparto <sup>(2, 4, 7, 8, 9)</sup>. En el 2001 el Comité de Medicina Transfusional de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A. C. (AMEH) emitió las Recomendaciones para la Terapia Transfusional de Sangre y sus Componentes <sup>(7)</sup>. Las guías para transfusión sanguínea recomiendan que no se debe transfundir sangre en forma profiláctica y sugieren que en un paciente que no este críticamente enfermo, el límite para la transfusión debe ser un nivel de hemoglobina (Hb) de 7 a 8 gr/dL <sup>(2, 8, 9, 10, 11, 12, 13)</sup>.

Es difícil evaluar si el uso de hemoderivados en pacientes con hemorragia que son vistos en las salas de urgencias, unidades de trauma, salas de operaciones y UCIs es apropiado. La literatura mundial muestra que entre 20 y 40% de las transfusiones aplicadas pueden ser innecesarias o estar inadecuadamente fundamentadas <sup>(5, 13, 14)</sup>.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Por otro lado, algunos estudios han encontrado que la transfusión de menos del 5% de los paquetes globulares (PG) fue injustificada <sup>(15)</sup>. La razón para esta frecuencia tan baja es que los indicadores clínicos para la transfusión son muy amplios. Además, se ha encontrado que no existe información documentada en los expedientes médicos que explique porque se decidió la transfusión en el paciente. Menos de la tercera parte de los casos tiene una explicación de la indicación para transfusión <sup>(8, 9)</sup>.

Como se comentó previamente, los pacientes críticamente enfermos con frecuencia requieren la optimización del transporte de  $O_2$  y de la perfusión a los tejidos periféricos. La entrega de  $O_2$  a todo el cuerpo u órganos específicos varía de acuerdo al producto del gasto cardiaco (GC) y el contenido arterial de  $O_2$  ( $CaO_2$ ). Los determinantes del transporte de  $O_2$  son la concentración de Hb, la saturación arterial de  $O_2$  ( $SaO_2$ ) y el GC. La transfusión de PG aumenta la capacidad de transporte de  $O_2$  en pacientes con Hb y hematocrito (Ht) bajos con mecanismos compensadores fisiológicos adecuados <sup>(7)</sup>. Asumiendo un GC de 5 L/min y Hb de 15 gr/dL, la entrega de  $O_2$  es de aproximadamente 1000 mL por minuto con el correspondiente consumo de  $O_2$  ( $VO_2$ ) de 200 a 300 mL por minuto. Asumiendo Hb de 10 gr/dL, la entrega de  $O_2$  se aproxima a 680 mL por minuto y para una Hb de 5 gr/dL la entrega de  $O_2$  es de aproximadamente 340 mL por minuto. Evidencias clínicas sugieren que la entrega crítica de  $O_2$  para los tejidos es de 4 a 10 mL por Kg. de peso corporal <sup>(11, 12, 13, 14)</sup>. En los últimos años se han acumulado datos que sugieren que niveles de Hb por debajo de 10 gr/dL son adecuados en el paciente quirúrgico grave y que niveles entre 7 y 8 gr/dL son fisiológicamente bien tolerados <sup>(8, 13, 18, 19)</sup>.

En los EUA se transfunden aproximadamente 12 millones de unidades de PG al año <sup>(2)</sup>. El PG es una unidad fraccionada a partir de la sangre total que contiene mayoritariamente eritrocitos. Sin solución aditiva debe tener Ht entre 65 y 80% y volumen de  $280 \pm 50$  mL y con solución aditiva debe tener Ht entre 50 y 70% y volumen de  $380 \pm 50$  mL <sup>(7)</sup>.

La AMEH propone las siguientes indicaciones para la transfusión de PG <sup>(7)</sup>: a) anemia con signos y síntomas de hipoxia tisular no susceptible de tratarse por otros medios, b) Hb preoperatoria menor de 8 gr/dL en pacientes con alto riesgo preoperatorio de sangrado y c) Hb menor de 10 gr/dL en pacientes con enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular y edad mayor de 70 años. La dosis a administrar

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

varía según la necesidad pero no debe administrarse a más de 40 gotas por minuto. El incremento de la Hb por unidad transfundida es de 1 gr/dL y de 3 a 4% de Ht. La principal contraindicación para la transfusión de PG es la anemia susceptible de corrección por otros recursos terapéuticos (hierro, ácido fólico, vitamina B12, eritropoyetina, etc.).

Además de los problemas de transporte y  $VO_2$  antes mencionados, otras de las alteraciones frecuentes en los pacientes en estado crítico son las que corresponden a la coagulación. El aporte de las proteínas de la coagulación necesarias para la corrección de coagulopatías específicas puede proporcionarse mediante la administración de plasma. El plasma es el componente líquido de una unidad de sangre total obtenido por centrifugación, sedimentación o aféresis. Una unidad de PFC tiene un volumen de 150 a 180 mL si es fraccionado de unidades de sangre total y de 450 a 470 mL si es obtenido por aféresis. La Norma Oficial Mexicana establece que por lo menos un 75% de las unidades estudiadas al límite de su vigencia deben contener 60 gr/L de proteínas, 1 U/mL de factor VIII y 160 mg/dL de fibrinógeno. También contiene todos los factores de la coagulación y de la fibrinólisis (incluyendo antitrombina III, proteína C, proteína S y otros), así como otros elementos (agua, electrolitos, albúmina, inmunoglobulinas, etc.). Se recomienda que el contenido de eritrocitos sea menor a  $6 \times 10^6$  por litro y que el de plaquetas sea menor a  $50 \times 10^6$  por litro <sup>(7)</sup>. Existen algunas variantes del plasma: a) plasma fresco (PF), denominado así el que se obtiene en el lapso de las primeras 6 horas después de la recolección; b) PFC, que corresponde al plasma fresco que es congelado dentro de las primeras 6 horas de la recolección y almacenado a temperatura inferior a  $-18^\circ\text{C}$ ; c) plasma envejecido (PE), que es el plasma congelado que ha llegado al término de su periodo de vigencia, el que se ha obtenido después de las primeras 6 horas de extraído o el que se mantuvo a temperaturas mayores a  $-18^\circ\text{C}$  y d) plasma desprovisto de CR (PDC), también llamado pobre en factor VIII o criosobrenadante y que corresponde al remanente después de haberse obtenido el CR, es pobre en factor VIII, factor XIII, factor de Von Willebrand, fibrinógeno y fibronectina <sup>(7)</sup>.

Aproximadamente 2 millones de unidades de PFC son transfundidas en un año en EUA <sup>(2)</sup>. Las indicaciones para la transfusión de plasma son las siguientes <sup>(7)</sup>: a) el PFC debe ser únicamente usado para tratar episodios de sangrado y bajo ciertas situaciones para preparar pacientes para cirugía o procedimientos invasivos; b)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

corrección de la deficiencia de un factor de la coagulación asociada a sangrado y del cual no exista disponibilidad de un concentrado específico o combinado (deficiencia de factores II, V, VII, IX, X, XI y XII) y reemplazo de anticoagulantes naturales (deficiencia de antitrombina III, proteína C y proteína S); c) para revertir en forma inmediata el efecto de los anticoagulantes orales asociado a sangrado o la necesidad de un procedimiento invasivo o quirúrgico de urgencia; d) coagulación intravascular diseminada en la cual la deficiencia de factores esté asociada a sangrado; e) microangiopatías trombóticas como síndrome hemolítico urémico y púrpura trombocitopénica trombótica; f) transfusión masiva; g) enfermedad hepática y h) índice de coagulación mayor a 1.5 en pacientes que serán sometidos a cirugía. La dosis de administración es de 10 a 20 mL por Kg. de peso corporal, con lo cual se logra elevar la concentración de los factores entre 25 y 50%. Para lograr una elevación cercana al 100% se deben administrar 40 mL por Kg. de peso corporal, tomando en cuenta que cada unidad de PFC contiene 200 UI de cada factor <sup>(7)</sup>. Las contraindicaciones para la transfusión de plasma son: a) hipovolemia; b) procedimientos de recambio plasmático, excepto para tratamiento de microangiopatía trombótica; c) poyo nutricional; d) hipoalbuminemia; e) tratamiento de inmunodeficiencias y f) prolongación de tiempos de coagulación en pacientes asintomáticos o cuando la coagulopatía pueda ser corregida con tratamiento específico <sup>(7)</sup>.

La fracción protéica del PFC a temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$  que se mantiene precipitado al descongelarse en condiciones controladas se conoce como CR. Este contienen un volumen de entre 5 y 25 mL y un mínimo de 80 U de factor VIII, de 150 a 250 mg de fibrinógeno, del 20 al 30% del factor XIII y del 40 al 70% del factor de Von Willebrand, además de fibronectina, en al menos el 75% de las unidades estudiadas. Los CR permiten la corrección de la deficiencia de los factores antes mencionados <sup>(7)</sup>.

En EUA, al menos 1 millón de unidades de CR se transfunden al año <sup>(8)</sup>. Las indicaciones para la transfusión de CR son: a) tratamiento de la hemofilia A cuando no se tenga disponibilidad del liofilizado de factor VIII, b) tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand tipos I, II y III cuando no se tenga disponibilidad de desmopresina, c) fibrinógeno  $<100$  mg/dL con sangrado activo o  $<200$  mg/dL en pacientes postoperados con sangrado activo, d) disfibrinogenemia, e) deficiencia de factor XIII y f) uremia y sangrado cuando no se tenga disponibilidad de desmopresina. La dosis dependerá de la situación clínica, considerando que 10 unidades de CR incrementan el nivel de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

fibrinógeno entre 80 y 100 mg/dL. La principal contraindicación para el uso de CR es la necesidad de reponer factores de la coagulación no contenidos en este componente <sup>(2)</sup>.

En ocasiones, las alteraciones de la coagulación en los pacientes críticamente enfermos incluyen la disminución de la cuenta plaquetaria o bien la disfunción de las plaquetas. Las plaquetas actúan en la primera fase de la coagulación. Son fragmentos celulares circulantes que en caso de hemorragia se adhieren, agregan y retraen el coágulo para realizar la hemostasia. A pesar de que las plaquetas almacenadas a temperatura ambiente pueden requerir hasta 24 horas luego de la transfusión para adquirir una función normal in vivo, su vida media es de 8 días. Sin embargo, se considera que las plaquetas almacenadas a 4°C por más de 18 horas tienen mejores propiedades hemostáticas y una vida media de solo 48 horas, por lo que las plaquetas almacenadas a temperatura ambiente pueden ser más efectivas para transfusiones profilácticas en pacientes con médula ósea hipoplásica, en tanto que los enfermos con hemorragia activa pueden tener mayor beneficio con plaquetas almacenadas a temperatura de 4°C <sup>(15)</sup>. Los concentrados de plaquetas (CP) pueden obtenerse por tres mecanismos: a) obtenerse de la sangre total. En estos, el volumen es de 45 a 60 mL con concentración mínima de plaquetas de  $5.5 \times 10^{10}$  por unidad; b) por el sistema botón plaquetario, en el cual las plaquetas se separan por centrifugación adicional y tienen concentración de plaquetas mínima de  $5.5 \times 10^{10}$  por unidad y c) por aféresis, las cuales se obtiene de un solo donador, tienen una concentración mínima de plaquetas de  $3 \times 10^{11}$  por unidad y volumen de 200 a 250 mL <sup>(7)</sup>.

Más de 7 millones de unidades de CP son transfundidas cada año en EUA <sup>(2)</sup>. Las indicaciones para uso profiláctico de plaquetas son las siguientes: a) cuenta plaquetaria  $<10,000 \text{ mm}^3$  en pacientes estables; b) cuenta plaquetaria  $<20,000 \text{ mm}^3$  en pacientes con fiebre o infección y c) cuenta plaquetaria  $<50,000 \text{ mm}^3$  en pacientes que van a ser sometidos a procedimientos invasivos o cirugía. Las indicaciones para el uso terapéutico son: a) cuenta plaquetaria  $<50,000 \text{ mm}^3$  en pacientes con leucemia, linfoma, síndrome mielodisplásico o sangrado; b) cuenta plaquetaria  $<50,000 \text{ mm}^3$  en caso de transfusión masiva con sangrado microvascular difuso y c) en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y circulación extracorpórea con sangrado microvascular difuso. La dosis de administración puede ser de 5 a 8 unidades de CP por transfusión o bien una unidad por cada 10 Kg. de peso corporal <sup>(2)</sup>. En un adulto normal de 70 Kg., una unidad

TRFCS CON  
FALLA DE ORIGEN

de CP debe incrementar la cuenta plaquetaria en 5,000 a 10,000 mm<sup>3</sup>. Los productos obtenidos mediante aféresis equivalen a 6 unidades de CP <sup>(18)</sup>. Las contraindicaciones para su uso son las siguientes: a) trombocitopenia inducida por heparina; b) púrpura trombocitopénica trombótica; c) síndrome hemolítico urémico; d) hemorragia secundaria a trastornos de la coagulación y e) púrpura trombocitopénica idiopática sin sangrado grave <sup>(7)</sup>.

Los hemoderivados pueden considerarse drogas, porque ejercen potente respuesta terapéutica y también son capaces de causar efectos adversos significantes entre los que se encuentran la transmisión de enfermedades infecciosas, reacciones hemolíticas, aloimmunización, inmunosupresión y otras <sup>(4, 20, 21, 22, 23, 24)</sup>. De hecho, la Administración para Alimentos y Drogas (FDA) de los EUA es el organismo que regula la preparación, pruebas y administración de hemoderivados en ese país <sup>(2, 4, 23, 24)</sup>. En México, la AMEH es el organismo que tiene dichas funciones. La Tabla I muestra las reacciones adversas asociadas a la transfusión de hemoderivados y su frecuencia.

Reacciones Adversas	Frecuencia Estimada por Unidad
Hemólisis aguda	1/12,000
Hemólisis tardía	1/1,000
Anafilaxia	1/150,000
Reacción febril no hemolítica	1/100-200
Alergia/urticaria	1/200
Lesión pulmonar aguda	1/5000
VIH	1/650,000
Hepatitis	1/150,000
Sepsis	Raro
Aloimmunización con PG	1/100
Enfermedad de injerto contra huésped	Raro (¿?)
Otros (hipotensión, hipotermia, hiperkalemia, anomalidades ácido base, sobrecarga circulatoria)	Frecuente

Nuestra UCI es una unidad polivalente en un hospital de enseñanza de tercer nivel que funciona como un centro de referencia. Recibe pacientes tanto médicos como quirúrgicos en los cuales la transfusión de hemoderivados es utilizada con mucha

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

frecuencia. El presente estudio tiene la finalidad de analizar nuestra práctica clínica con el uso de hemoderivados y el impacto clínico que tienen en los pacientes críticamente enfermos, lo cual en el futuro nos ayudará a optimizar la utilización de la sangre y sus componentes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, comparativo y transversal del 15 de agosto al 15 de noviembre de 2002, en una UCI polivalente de un Hospital de enseñanza de tercer nivel. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 17 años, ingresados a la UCI y que durante su estancia en la misma recibieran al menos una transfusión de hemoderivados. Se registraron las siguientes variables demográficas y clínicas: género, edad, diagnóstico, indicación para la transfusión, tipo de hemoderivado, número de eventos transfusiones (para el caso de PG y PFC se consideró como un evento transfusional la administración de una unidad. Para el caso de plaquetas y CR se consideró un evento transfusional la administración de 10 unidades), impacto clínico y efectos adversos de la transfusión. El uso de hemoderivados se indicó en base al criterio del médico tratante.

El impacto clínico de la transfusión se evaluó mediante las pruebas hematológicas de laboratorio. Se consideraron valores pretransfusión de las pruebas aquellos en base a los cuales se indicó la transfusión y se consideraron valores posttransfusión los primeros en reportarse posterior a la misma. El tiempo transcurrido entre los resultados pretransfusión y el inicio de la transfusión del hemoderivado, así como el tiempo entre el fin de la transfusión y los resultados posttransfusión también se dejaron a criterio del médico tratante.

Las pruebas hematológicas de laboratorio evaluadas en cada evento transfusional dependieron del hemoderivado transfundido. Para la transfusión de PG se registró Hb, Ht, SaO<sub>2</sub>, CaO<sub>2</sub>, calculado mediante la fórmula:  $(Hb \times 1.34 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0.0034)$ ; diferencia arteriovenosa de O<sub>2</sub> (DavO<sub>2</sub>), calculada mediante la fórmula:  $CaO_2 - CvO_2$ , en donde CvO<sub>2</sub> es el contenido venoso de O<sub>2</sub> calculado mediante la fórmula  $(1.34 \times Hb \times SvO_2) + (PvO_2 \times 0.0034)$ , y en donde PvO<sub>2</sub> es la presión venosa de O<sub>2</sub>, índice disponible de O<sub>2</sub> (IDO<sub>2</sub>), calculado mediante la fórmula:  $IC \times CaO_2 \times 10$ , en donde IC es índice cardiaco, e índice de consumo de O<sub>2</sub> (IVO<sub>2</sub>), calculado mediante la fórmula:  $IC \times DavO_2 \times 10$ . Para conocer el IC se calculó previamente el GC mediante la siguiente fórmula:  $(125 \times SCT) / (DavO_2 \times 8.5)$  y se dividió entre la superficie corporal total (SCT), la cual se estimó mediante la fórmula:  $(Peso \times 4 + 7) / (Peso + 90)$ . Para la transfusión de CP se registró el valor de la cuenta

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



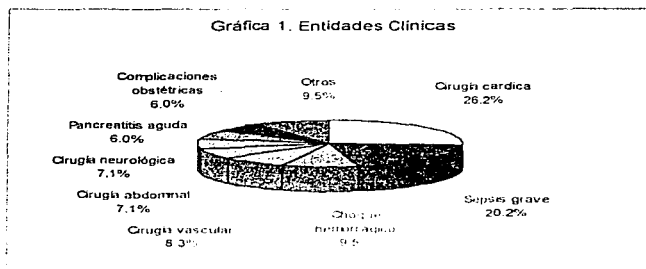
plaquetaria. Para la transfusión de plasma se registró TP y TPT y para CR se registró el TP, TPT y fibrinógeno.

Los valores de las variables nominales se expresan como porcentaje y los de las variables numéricas como promedio  $\pm$  desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 10.0. Se utilizó la Prueba T de Student pareada para comparar las medias de los valores pre y postransfusión de las pruebas hematológicas de laboratorio. Un valor de  $P < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

Ochenta y cuatro de 196 pacientes (42.9%) que ingresaron a la UCI durante el período de estudio recibieron al menos una transfusión durante su estancia en la misma. Treinta y nueve (46.4) fueron hombres y 45 (53.6%) mujeres, con edad promedio de  $49.75 \pm 17.24$  años (rango de 17 a 92 años). Cincuenta y cinco (65.5%) fueron pacientes quirúrgicos y 29 (34.5%) médicos. Las entidades clínicas se muestran en la Gráfica 1.



En los 84 pacientes se realizaron un total de 359 transfusiones, con promedio de  $4.27 \pm 4.35$  transfusiones por paciente (rango de 1 a 28 transfusiones por paciente). Diecisiete (4.7%) eventos transfusionales no estaban indicados o la indicación no estaba registrada en el expediente clínico. La frecuencia del uso de hemoderivados se muestra en la Tabla II.

**Tabla II. Frecuencia del Uso de Hemoderivados**

Hemoderivado	N	%
Paquete globular	157	43.7
Plasma fresco congelado	173	48.2
Plaquetas	21	5.8
Crioprecipitados	8	2.2
Total	359	100

La Tabla III muestra el número de pacientes que recibieron un hemoderivado y el promedio y rango de unidades del hemoderivado utilizadas por paciente.

Hemoderivado	Pacientes: N (%)	Unidades por Paciente (Promedio $\pm$ DS)	Rango
Paquete globular	72 (85.7%)	2.9 $\pm$ 1.7	1-8
Plasma fresco congelado	69 (82.1)	2.5 $\pm$ 2.8	1-20
Plaquetas	16 (19.0)	1.3 $\pm$ 0.5	1-2
Crioprecipitados	6 (7.1)	1.3 $\pm$ 0.8	1-3

Los pacientes médicos recibieron 169 (47.1%) transfusiones, con promedio de  $5.8 \pm 6.1$  transfusiones por paciente (rango de 1 a 28 transfusiones por paciente), mientras que los pacientes quirúrgicos recibieron 190 (52.9%) transfusiones, con promedio de  $3.5 \pm 2.8$  transfusiones por paciente (rango de 1 a 15 transfusiones por paciente). La Tabla IV muestra el uso de hemoderivados de acuerdo al tipo de paciente.

No. transfusiones	Médicos N = 29			Quirúrgicos N = 55		
	Paciente: N (%)	Unidades por Paciente (Promedio $\pm$ DS)	Rango	Paciente: N (%)	Unidades por Paciente (Promedio $\pm$ DS)	Rango
PG	23 (79.3)	3.1 $\pm$ 2.3	1-8	43 (89.1)	1.6 $\pm$ 1.2	1-6
PFC	24 (82.6)	3.5 $\pm$ 4.2	1-20	45 (81.8)	2.0 $\pm$ 1.5	1-6
Plaquetas	10 (34.5)	1.3 $\pm$ 0.5	1-2	6 (10.9)	1.3 $\pm$ 0.5	1-2
Crioprecipitados	1 (3.4)	1.0 $\pm$ 0	1	5 (9.1)	1.4 $\pm$ 0.9	1-3

PG = paquete globular, PFC = plasma fresco congelado

La entidad clínica que más consumió hemoderivados fue la sepsis grave: 116 transfusiones en total, con promedio de  $6.8 \pm 7.4$  transfusiones por paciente (rango de 1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

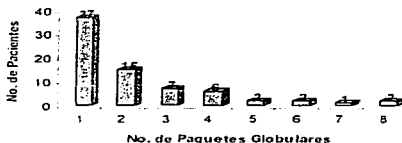
a 28 transfusiones por paciente). La Tabla V muestra las demas entidades clinicas que recibieron algún hemoderivado.

Entidad Clínica	No. de Unidades de Hemoderivado N (%)						Transfusiones por Paciente Promedio ± DS	Rango
	PG (N = 157)	PFC (N = 173)	Plaquetas (N = 21)	Crioprecipitados (N = 8)	Total (N = 359)			
Coronaria (N = 22)	27 (17.2)	22 (12.7)	1 (4.8)	3 (37.5)	53 (14.8)	2.4 ± 1.1	1-5	
Sepsis grave (N = 17)	38 (24.2)	70 (40.5)	4 (19.0)	4 (50.0)	116 (32.3)	6.8 ± 7.4	1-28	
Choque hemorrágico (N = 5)	26 (16.6)	15 (8.7)	2 (9.5)	0	43 (12.3)	5.4 ± 3.5	1-11	
Cirugía vascular (N = 7)	11 (7.0)	7 (4.0)	1 (4.8)	0	15 (5.3)	2.7 ± 1.3	1-5	
Cirugía abdominal (N = 6)	11 (7.0)	9 (5.2)	5 (23.8)	1 (12.5)	25 (7.2)	4.3 ± 3.0	1-8	
Cirugía neurológica (N = 6)	6 (3.8)	10 (5.8)	0	0	15 (4.5)	2.7 ± 2.2	1-7	
Pandemias aguda grave (N = 5)	15 (8.3)	14 (8.1)	2 (9.5)	0	29 (8.1)	5.8 ± 3.7	1-10	
Complicaciones obstétricas (N = 5)	11 (7.0)	11 (6.4)	2 (9.5)	0	24 (6.8)	4.8 ± 2.7	2-9	
Cirujas (N = 6)	14 (5.5)	15 (8.7)	4 (19.0)	0	33 (9.2)	4.1 ± 5.2	1-16	

PG = paquete globular PFC = plasma fresco congelado

Ciento cincuenta y siete eventos transfusionales correspondieron a la transfusión de PG. La mayoría de los pacientes recibieron sólo una unidad. Los pacientes que recibieron más de una unidad se muestra en la grafica 2.

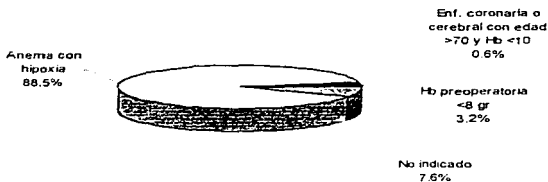
Grafica 2. Número de Unidades de PG por Número de Pacientes



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La indicación principal para la transfusión de PG fue la anemia con hipoxia (139). Otras indicaciones se muestran en la Gráfica 3. Doce (7.6%) de las transfusiones no tuvieron indicación.

Gráfica 3. Indicaciones Para Transfusión de PG



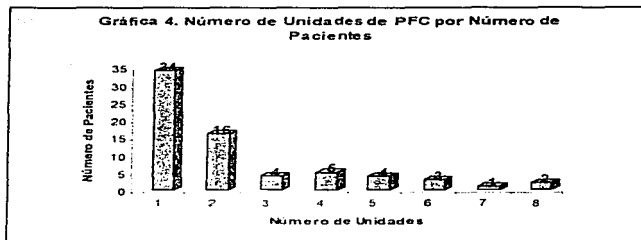
El impacto clínico de la transfusión de PG se evaluó a través de la determinación de las siguientes variables: Hb, Ht, SaO<sub>2</sub>, CaO<sub>2</sub>, DavO<sub>2</sub>, IDO<sub>2</sub> e IVO<sub>2</sub>. Solamente la Hb, el Ht y el CaO<sub>2</sub> mostraron mejoría estadísticamente significativa. La Tabla VI muestra los promedios ± DS de éstas variables, la diferencia promedio entre los valores pre y postransfusión y el valor de P de dichas diferencias.

Tabla VI. Impacto Clínico de la Transfusión de Paquete Globular

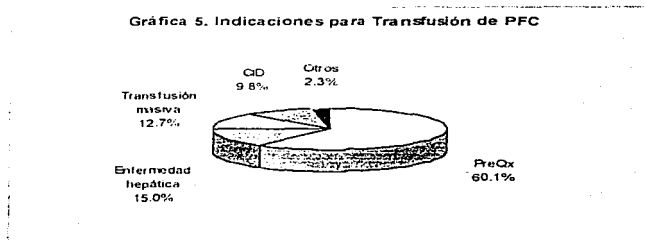
Variable	Valor Pretransfusión	Valor Postransfusión	Diferencia	P
Hb	9.1 ± 1.1	10.6 ± 1.7	1.5	0.000
Ht	27.5 ± 5.7	31.8 ± 5.6	4.3	0.000
SaO <sub>2</sub>	95.1 ± 3.5	95.3 ± 3.2	0.2	0.646
CaO <sub>2</sub>	12.9 ± 2.7	13.8 ± 2.5	0.9	0.000
DavO <sub>2</sub>	3.3 ± 1.2	3.4 ± 1.1	0.1	0.095
IDO <sub>2</sub>	673.5 ± 315.3	670.6 ± 264.4	-2.9	0.901
IVO <sub>2</sub>	149.5 ± 17.8	150.7 ± 20.8	1.2	0.093

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Ciento setenta y tres eventos transfusionales correspondieron a la transfusión de PFC. La mayoría de los pacientes recibieron sólo una unidad. La Gráfica 4 muestra el número de pacientes que recibieron dos o más unidades de PFC.



La principal indicación para la transfusión de PFC fue previo a cirugía y sólo 3 (1.7%) de las transfusiones no tuvieron indicación. La Gráfica 5 muestra las indicaciones más frecuentemente encontradas para el uso de PFC.



CID = coagulación intravascular diseminada, PreQx = Precirugía

El impacto clínico de la transfusión de PFC se evaluó mediante la determinación de TP y TPT. Ambos parámetros mostraron mejoría estadísticamente significativa. El

ESTA TESIS NO SALI  
 TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

TP disminuyó de  $18.7 \pm 13.5$  segundos antes de la transfusión, a  $16.4 \pm 4.2$  segundos después de la misma, con  $P = 0.021$ . El TPT disminuyó de  $47.9 \pm 35.5$  a  $40.4 \pm 28.5$  segundos ( $P = 0.012$ ).

Veintiún eventos transfusionales correspondieron a la transfusión de plaquetas. Once (52.4%) pacientes recibieron una transfusión de CP y los otros 5 recibieron 2 transfusiones. La indicación más frecuente para la transfusión de plaquetas fue una cuenta plaquetaria  $<100,000 \text{ mm}^3$  con 12 (57.1%) eventos, seguida por una cuenta plaquetaria  $<20,000 \text{ mm}^3$  con 5 (23.8%). La realización de procedimientos invasivos en un paciente con cuenta plaquetaria  $<50,000 \text{ mm}^3$  y la transfusión previo a cirugía fueron la indicación para CP en una ocasión (4.8%) en cada paciente. Dos (9.5%) eventos transfusionales no tuvieron indicación. La cuenta plaquetaria mostró mejoría estadísticamente significativa posterior a la transfusión. El valor pretransfusión fue de  $50,419.1 \pm 38,676.7 \text{ mm}^3$  y se incrementó a  $66,724.8 \pm 46,855.0 \text{ mm}^3$  posterior a la transfusión ( $P = 0.032$ ).

Ocho eventos transfusionales correspondieron a la transfusión de CR. Cinco pacientes recibieron una transfusión y 1 paciente recibió tres transfusiones. En 7 (87.5%) eventos la indicación fue fibrinógeno  $<200$  en el postquirúrgico inmediato con sangrado activo y en 1 (12.5%) se administró previo a la cirugía. Para el análisis del impacto clínico de la transfusión de CR no se tuvieron resultados completos del fibrinógeno postransfusión, por lo que se analizan solamente TP y TPT. Ninguno de ellos mostró mejoría estadísticamente significativa. El TP pretransfusión fue de  $17.9 \pm 4.2$  segundos y disminuyó a  $16.8 \pm 4.7$  segundos ( $P = 0.75$ ), mientras que el TPT prácticamente no se modificó:  $34.6 \pm 5.3$  segundos antes de la transfusión, contra  $34.8 \pm 5.5$  segundos posterior a la misma ( $P = 0.936$ ).

Ningún paciente presentó reacciones adversas graves inmediatas a la transfusión de hemoderivado y no fue posible confirmar si la aparición de escalofríos y fiebre fue causado por el evento transfusional o como manifestación clínica de su patología

TECIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSION

Un alto porcentaje, 42.9%, de los pacientes que ingresaron a nuestra UCI recibieron transfusión de hemoderivados. A la mayoría de ellos (85.7%) se les transfundió PG, lo cual representa una proporción muy alta comparada con la de un estudio canadiense publicado en 1995 <sup>(4)</sup>, en el cual se encontró que 28% de 4,875 pacientes ingresados a la UCI recibieron transfusión de PG. A pesar de que PG fue transfundido a la mayoría de los pacientes, el hemoderivado más frecuentemente utilizado fue el PFC, el que se usó en 173 (48.2%) eventos transfusionales.

Sólo 4.7% de los eventos transfusionales no tenían indicación o la indicación no estaba fundamentada en el expediente clínico, lo que representa un porcentaje muy bajo, ya que en la literatura se han reportado porcentajes tan altos como 20% a 40% <sup>(4, 10)</sup>. Posiblemente esto ocurre debido a que, como este estudio fue abierto, esto haya motivado a que en la mayoría de los casos se estableciera explícitamente la indicación para la transfusión. La principal indicación para la transfusión de PG fue la anemia (Hb <8 gr/dL) con hipoxemia (88.5%), a diferencia del estudio canadiense <sup>(4)</sup>, en el cual las principales indicaciones fueron hemorragia aguda (35%) y para tratar de incrementar el aporte de O<sub>2</sub> (25%).

Como es de esperarse, los pacientes quirúrgicos recibieron más transfusiones (190, 52.9%) que los pacientes médicos (169, 47.1%). Sin embargo, es necesario considerar que proporcionalmente, los pacientes médicos consumieron más hemoderivados, debido a la diferencia en el número de pacientes en cada grupo. Mientras que 29 pacientes médicos recibieron 169 transfusiones, 55 quirúrgicos recibieron 190 transfusiones. Además, cada paciente médico recibió en promedio más unidades de PG y PFC que los pacientes quirúrgicos. Esto pudiera estar en relación con la patología específica en cada grupo de pacientes, así como al tiempo de estancia en UCI, el que es más prolongado en los pacientes médicos. Prácticamente no hay diferencias en cuanto a la cantidad de transfusiones de CP y CR entre estos grupos.

La entidad clínica que más hemoderivados consumió fue la sepsis grave, utilizándose para este grupo de enfermos todos los tipos de hemoderivados, pero sobre todo PFC. Quizá esto se debe a que las alteraciones de la coagulación son frecuentes en esta entidad. Los pacientes con sepsis grave, cirugía cardiaca y choque hemorrágico fueron los que más consumieron PG. Los CP se utilizaron más en los pacientes con

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



cirugía abdominal, mientras que los CR se utilizaron más en los pacientes con sepsis grave, posiblemente por la razón antes mencionada.

La transfusión de PG impactó significativamente los niveles de Hb, el porcentaje de Ht y el  $\text{CaO}_2$ , sin embargo no modificó sustancialmente las variables de transporte y consumo de  $\text{O}_2$ . Estos hallazgos son en parte similares a los reportados por Lorente et al <sup>(6)</sup> quienes encontraron que el incremento en 2 gr/dL en el nivel de Hb, no modificó el  $\text{VO}_2$  pero sí un incremento significativo en el  $\text{IDO}_2$  a diferencia de nuestro estudio en el que prácticamente no hubo diferencia.

La transfusión de PFC incidió significativamente en las variables estudiadas, con disminución tanto de TP como del TPT. De igual manera, la transfusión de al menos 10 unidades de CP mejoró significativamente la cuenta plaquetaria.

No obtuvimos valores de fibrinógeno ni de tiempo de trombina posterior a la transfusión de CR, por lo que no es posible analizarlo.

No se registraron reacciones adversas graves inmediatas con la transfusión de hemoderivados, sin embargo, debido al tiempo de seguimiento del estudio, no es posible descartar algunas complicaciones infecciosas e inmunológicas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONCLUSIONES

Una grán proporción de pacientes que ingresan a la UCI requieren la transfusión de hemoderivados.

Un número pequeño de transfusiones no tienen una indicación fundamentada.

El hemoderivado más frecuentemente utilizado es el PFC.

Los pacientes médicos consumen más hemoderivados en comparación con los pacientes quirúrgicos.

La entidad clínica que más hemoderivados consume es la sepsis grave.

La transfusión de PG mejora los valores de Hb, Ht y CaO<sub>2</sub>, pero no los de SaO<sub>2</sub>, DavO<sub>2</sub>, IDO<sub>2</sub> e IVO<sub>2</sub>.

La transfusión de PFC mejora el TP y el TPT.

La transfusión de plaquetas mejora la cuenta plaquetaria.

No se presentaron reacciones adversas graves inmediatas a la transfusion.

TRIPS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Transfusión Medicine. McCullough Jeffrey. MD. Mcgraw Hill. 1998: 337-85.
- 2.- Practice Guidelines for Blood Component Therapy. Areport by the American Society of Anesthesiologist Task Force. Anesthesiology. 1996; 84: 732-47.
- 3.- Guidelines for Blood Utilization Review. American Association of Blood Banks Transfusion. Practices Quality Assurance Committee. 1992-93.
- 4.- Transfusión Therapy : Clinical Principles and Practice. Mintz Paul D. MD. AABB Press. 1999.
- 5.- Klein H , Higgins M. Use of Blood Components in the Intensive Care Unit. Critical Care Medicine. Principles of Diagnosis and management in the adult. Parrillo Joseph E. MD. Mosby, 2ªedic. 2001:1416-35.
- 6.- Lorente J; Landin L; De Pablo R ; et al. Effects of Blood Transfusion on Oxygen Transport Variables in Severe Sepsis. Crit Care Med 1993;21: 1312-18.
- 7.- Recomendaciones para la terapia transfusional de sangre y sus componentes. Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología. Consenso de expertos en medicina transfusional 2001.
- 8.- Hébert P. Weil G. Morris Ph; et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusión Requeriments in Critical Care. N Engl J Med 1999; 340:409-17.
- 9.- Forst H. Haller M. AdleyM. Effects of transfusión on systemic oxygen up take in. Update in intensive care and emergency medicine. Vol 8. Vincent JL(ed). Berlin, Springer-voelag. 1989:215-23
- 10.- Esper R. Hernandez J; Vega H; et al. Impacto de la extracción sanguínea n el paciente grave. Medicina critica y terapia intensiva. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 1998.12: 130-35
- 11.- Stephen D; Surgenor; Marus J, et all. Is blood transfusion good for the heart?. Crit Care Med 2001; 29: 189-91.
- 12.- Fransen E ; Maessen J; Dentener M; et al. Impact of Blood Transfusión on Inflammatory Mediator release in patient undergoing cardiac Surgery. Chest 1999; 116: 1233-42
- 13 - Goskowicz Randall,MD. The Complications of Massive blood Transfusion. Anesth Clin Nort Am 1999;17:959-73.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 14.- Casullt M; Seifert B; Pasch T; et al. Factors influencing the individual effects of blood transfusion on oxygen delivery and oxygen consumption. Crit Care Med. 2001;29:173-79.
- 15.- Mcfarland J. Perioperative blood transfusion indication and options. Chest 1999; 115:113-20.
- 16.- Cassut M, Sceifert B, Pash T, Schmid E. Et al. Factors influencing the individual effects of blood transfusion on oxygen delivery and oxygen consumption. Crit Care Med 1999;27:2194-2200.
- 17.- Carson J; Poses R; Berlin J ; et al. Effect of Anemia and Cardiovascular Disease on Surgical Mortality and Morbidity. Lancet. 1996, 348: 1055-59 .
- 18.- Baron B; Baron J. Productos hematológicos y plasmáferesis. may-Smidt-wood: Cuidados intensivos. Mc Graw Hill Interamericana, 2ª edic. Vol II; 1998: 1121-33.
- 19.- Hebert P; Yetisir E, Martín C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular disease?. Crit Care Med. 2001; 29: 181-88.
- 20.- Goodnough L; Brecher M; Kanter M; et al. Blood Transfusión ; N Engl J Med 1999; 11: 438-446.
- 21.- Goodnough L; Brecher M; Kanter M; et al. Blood Transfusión ; N Engl J Med 1999;340 525-33.
- 22 - Surgenor SD; Hampers MJ; Corwin HL. Optimizing Red Blood Cell Transfusion Practice. Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine. Berlin, Springer; 2001: 309-15.
- 23 - Saxena S; Weiner J, Ranowitz A; et al. Transfusión Practice in Medical Patients. Arch Intern Med; 1993; 153: 2575-80.
- 24 - Critical Care Medicine " the essentials". Marini J; Wheeley A. William y wilkins. 2ª edic 1997:241-50.

TRICIA GON  
FALLA DE ORIGEN