

## Sección: Comunicación breve

### Posible utilidad de la transfusión de crioprecipitado en recién nacidos con sepsis.

Fabio D. Pereira, M.D.<sup>1</sup>, Luis Eduardo Aguilar, M.D.<sup>2</sup> y Reynaldo Miranda P., M.D.<sup>3</sup>

#### RESUMEN

Se realizó un estudio exploratorio en la Sala de Recién Nacidos del Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, para evaluar el efecto de adicionar transfusiones de crioprecipitado como fuente de fibronectina al tratamiento de la sepsis neonatal, enfermedad que produce una alta morbilidad y mortalidad. Los niños que recibieron crioprecipitado tuvieron una mortalidad menor y la recuperación de los sobrevivientes fue más rápida.

La sepsis neonatal representa un problema común en los recién nacidos (RN) especialmente en las unidades de cuidado intensivo, donde produce altas tasas de mortalidad. El desarrollo de la sepsis depende de numerosos factores como madurez, riesgos perinatales, mecanismos de defensa, diagnóstico temprano y tratamiento apropiado. Entre otros factores inmunológicos se ha encontrado que los RN tienen deficiencia en la opsonización de bacterias y en parte este defecto se puede deber a niveles bajos de fibronectina que se relacionan directamente con la madurez. Como el crioprecipitado es una buena fuente de fibronectina se realizó este estudio exploratorio para evaluar el beneficio que puede producir adicionar transfusiones de crioprecipitado al tratamiento convencional del RN con sepsis.

#### MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron niños menores de 28 días de vida admitidos en la Unidad de Cuidado Intensivo de RN del Hospital Uni-

versitario del Valle (HUV) de la ciudad de Cali, entre abril, 1985 y enero, 1986 con signos sugestivos de sepsis o que tenían cultivos positivos, en un estudio prospectivo para recibir alternativamente manejo médico convencional con o sin transfusiones de crioprecipitado.

Los pacientes se asignaron a cada grupo en orden de llegada. Una vez hecho el diagnóstico de sepsis se asignó alternativamente al grupo con crioprecipitado o sin crioprecipitado. Los cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre se tomaron antes de iniciar antibióticos. Cada paciente tuvo un hemocultivo inicial. Los métodos de monitorización fueron iguales para ambos grupos y los niños ingresaron al cuidado rutinario de la Sala de Recién Nacidos.

Los criterios para incluir los pacientes en el estudio se describen en el Cuadro 1. Como mínimo se necesitaba uno de los siguientes: hemocultivo positivo, cultivo positivo en LCR, radiografía de tórax con neumonía o cuadro clínico de enterocolitis necrotizante (ECN). Además los neonatos con deterioro clínico y por lo menos con 2 criterios mayores de sospecha de sepsis (hipotensión, letargia, apnea, piel grisácea, leucopenia leucocitosis, granulaciones tóxicas y vacuolas en los neutrófilos o trombocitopenia), también se incluyeron en el estudio. Se analizaron 2 grupos de 15 pacientes cada uno. Los miembros del primer grupo recibieron transfusión de crioprecipitado a razón de 15 ml/kg/día en 7 días y los del segundo grupo no fueron transfundidos. La administración de antibióticos se hizo de acuerdo con las dosis usuales y el soporte ventilatorio se inició cuando fue necesario en ambos grupos. El proyecto se presentó a los miembros de la unidad de neonatología quienes dieron su aprobación al considerar su carácter exploratorio.

#### RESULTADOS

Las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de los grupos fueron similares. Los valores clínicos pretratamiento como hipotensión, letargia, apneas y signos de ECN tampoco muestran diferencia en los grupos; los datos de laboratorio son similares. Hubo cultivos positivos en 21 de los

1. Profesor Titular, Departamento de Pediatría, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Jefe de Residentes, Departamento de Pediatría, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Profesor Asociado, Departamento de Pediatría, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

**Cuadro 1**  
**Criterios para Entrar en el Estudio**

Neonato severamente enfermo y por lo menos con uno de los siguientes criterios:

- Hemocultivo positivo.
- Cultivo de LCR positivo.
- Neumonía en la radiografía de tórax.
- Cuadro clínico o radiológico de enterocolitis necrotizante.

Además, deterioro clínico y dos criterios mayores de sospecha de sepsis:

- Hipotensión.
- Letargia.
- Apnea.
- Piel grisácea.
- Leucocitos. menos de 5000/dl.
- Leucocitos por encima de 10 000/dl o cayados > 10%.
- Granulaciones tóxicas y vacuolas en neutrófilos.
- Trombocitopenia.

**Cuadro 2**  
**Hallazgos Positivos en Cultivos Bacterianos**

Microorganismos aislados	Con transfusión de crioprecipitado (N-15)	Sin transfusión de crioprecipitado (N-15)
<i>Klebsiella</i>	5	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	4
<i>Enterobacter</i> sp	2	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1
<i>Enterobacter hafnie</i>	1	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1
<i>Citrobacter freundii</i>	0	2
<i>Escherichia coli</i>	1	0
<i>Acinetobacter wolffii</i>	0	1

30 RN y en los que estaban en el grupo que fue transfundido, se encontró *Klebsiella* en una tercera parte de los pacientes (Cuadro 2). El choque séptico se evidenció en 9 neonatos; 6 de ellos pertenecían al Grupo 1. Los demás datos patológicos fueron homogéneos en ambos grupos.

La sobrevida fue 87% (13/15) y 73% (11/15) respectivamente. Los dos pacientes que murieron del primer grupo presentaron choque séptico. Los niños que murieron del Grupo 2 tenían, respectivamente, choque séptico, herida quirúrgica infectada de corrección de onfalocele y síndrome de vena cava superior, neumonía por ductus arterioso patente con falla cardíaca y el otro enfermedad de membrana hialina.

El tamaño de la muestra es demasiado pequeño para indicar significancia estadística, pero la impresión de los miem-

bros de la Sala de RN sobre la mejoría clínica y los hallazgos de laboratorio observados parecen sugerir un efecto terapéutico marcado. Se justifica la realización de un ensayo clínico controlado a fin de confirmar esta hipótesis terapéutica.

## DISCUSION

En los Estados Unidos de Norteamérica la sepsis neonatal se presenta en 1 a 10 niños por 1000 RN vivos<sup>1,2</sup>. En 1964 fue 25.8% de los diagnósticos de egreso de la Unidad de Cuidado Intensivo del RN en el HUV de Cali, Colombia<sup>3</sup>.

El desarrollo de la sepsis neonatal depende de numerosos factores que incluyen madurez y estado fisiológico del RN en el momento del examen y la presencia de condiciones perinatales que predisponen a la infección. El diagnóstico temprano, la iniciación de la terapia antibiótica apropiada y el manejo de los problemas metabólicos y respiratorios pueden afectar notoriamente la evolución de la sepsis neonatal.

La mortalidad de los niños con sepsis que varía entre 20% y 75%, depende del microorganismo y las complicaciones asociadas en el momento del diagnóstico<sup>1</sup>. Aun en sitios muy especializados la mortalidad puede ser muy alta y alcanzar cifras de 25%<sup>5</sup>.

La inmunidad en el RN<sup>5,6</sup> juega un papel importante y contribuye a incrementar la susceptibilidad a la infección bacteriana. La disminución en los anticuerpos específicos derivados de la madre<sup>7,8</sup>, los bajos niveles de complemento, la subsecuente capacidad para opsonizar bacterias<sup>9</sup> y la disfunción en los neutrófilos y monocitos que incluyen quimiotaxis y citotoxicidad<sup>10</sup> son factores importantes como mecanismo de defensa.

La administración de fibronectina humana purificada se ha propuesto recientemente como una inmunoterapia adicional en neonatos infectados<sup>10,11</sup>. La fibronectina es una macromolécula (440 000 daltons) glucoproteica, producida por varias células, especialmente por los hepatocitos. Los RN a término tienen disminuida la concentración plasmática de fibronectina (220 mg/dl) en comparación con el adulto normal (350 mg/dl). Los prematuros tienen menor concentración de fibronectina circulante que los RN a término, pues aumenta con la progresión de la edad gestacional<sup>12</sup>. Ciertas condiciones clínicas como sepsis<sup>13</sup> y desnutrición se asocian con mayores bajas en la concentración de fibronectina plasmática. La fibronectina puede disminuir la adherencia bacteriana a las mucosas. En los neutrófilos y monocitos hay receptores que facilitan su adherencia<sup>14</sup> a superficies y sirven como un factor de ataque, pues aumentan la fagocitosis del sistema reticuloendotelial (SRE) de bacterias, complejos inmunes y restos celulares<sup>15</sup>. No se sabe si en los RN la función disminuida del SRE depende de la fibronectina que circula<sup>15,16</sup> pero la función opsonizante del SRE, se puede mejorar con infusiones de fibronectina<sup>10</sup>.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar el efecto de unir las transfusiones de crioprecipitado al tratamiento convencional en RN con sepsis, teniendo en cuenta la deficiencia natural de los RN en fibronectina, agente opsonizante que se encuentra en buena cantidad en el crioprecipitado. Como en los cuadros de sepsis no siempre es posible obtener

los criterios de selección se establecieron por evidencia presuntiva de infecciones cuando no se pudo cultivar el germen.

Debido al carácter exploratorio del estudio, se programaron solamente 15 pacientes de cada grupo. Aunque al hacer los análisis matemáticos, el tamaño de la muestra no permite conclusiones de significancia estadística, sin embargo el grupo que recibió crioprecipitados mostró una mortalidad menor y un tiempo de recuperación más rápido de su estado séptico.

En conclusión, se puede decir que las transfusiones de crioprecipitados fueron un factor terapéutico importante en los RN con sepsis pues acortaron el tiempo de duración de tan grave enfermedad. Los autores piensan que se justifica un estudio en gran escala para probar definitivamente el valor de este producto.

**SUMMARY**

An exploratory investigation in the Neonatal Intensive Care Unit of the Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, was carried out to evaluate the effects of adding transfusions of cryoprecipitate as a source of fibronectin, to the standard therapy of neonatal sepsis, a disease which produces high degrees of morbidity and mortality. Children receiving cryoprecipitate had less mortality and their recuperation was shorter.

**REFERENCIAS**

1. Siegel, J. & McCracken, G.: Sepsis neonatorum. *N Engl J Med*, 1981, **304**: 642-647.
2. Lewin, E.B. & Amstey, M.S.: Natural history of group B *Streptococcus* (GBS). Colonization and its therapy during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1981, **139**: 512-515.

3. Aguilar, L.E. & Rey, H.: Morbimortalidad en la unidad de cuidado neonatal del Hospital Universitario del Valle en Cali, Colombia. *Colombia Med*, 1986, **17**: 127-131.
4. Cairo, M.S., Rucker, R., Bennetts, G.A. et al: Improved survival of newborns receiving leucocyte transfusions for sepsis. *Pediatrics*, 1984, **74**: 887-892.
5. Miller, M.E. & Stiehm, E.R.: Immunology and resistance to infection. Pp. 27-68, in: Remington, J.S., Klein J.O. (eds). *Infectious disease of the fetus and newborn infant*, Philadelphia, W.B. Saunders, 2nd ed, 1983.
6. Wilson, C.B.: Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. *J Pediatr*, 1986, **108**: 1-12.
7. Vogel, L., Boyer, K. & Godzala, C.: Prevalence of type specific group B streptococcal antibody in pregnant women. *J Pediatr*, 1980, **96**: 1047-1051.
8. McCracken, N., Sarff, L., Robbins, J., Glode, M., Kaiser, B. & Hanson, L.: Ontogeny of serum and secretory KI antibodies (Abstract N° 601). *Pediatr Res*, 1976, **10**: 401.
9. McCracken, G. & Eichenwald, M.: Leucocyte function and development of opsonic and complement activity in the neonate. *Am J Dis Child*, 1971, **121**: 120-126.
10. Harris, M.C., Leavitt, J., Douglas, S.D. & Polin, R.A.: The role of fibronectin in neutrophil adherence in newborn infants (Abstract N° 962). *Pediatr Res*, 1984, **18**: 256A.
11. Yoder, M.C. & Polin, R.A.: Fibronectin transfusion for neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*, 1986, **33**: 486-497.
12. Yoder, M.C., Douglas, S.D., Gordes, J., Kline, J. & Polin, R.A.: Plasm fibronectin in healthy newborn infants: respiratory distress syndrome and perinatal asphyxia. *J. Pediatr*, 1983, **102**: 777-780.
13. Gerdes, J.S., Yoder, N.C., Douglas, S.D. & Polin, R.A.: Decreased plasm fibronectin in neonatal sepsis. *Pediatrics*, 1983, **72**: 877-881.
14. Van der Water, L., Destree, A.T. & Hynes, R.O.: Fibronectin binds to some bacteria but does not promote their uptake by phagocytic cells. *Science*, 1983, **220**: 201-204.
15. Saba, T.M., Blumenstock, F.A., Shah, D.M. et al.: Reversal of fibronectin and opsonic deficiency in patients. *Ann Surg*, 1984, **199**: 87-96.
16. Freedman, R.M. Johnston, D., Mahoney, M.J. & Pearson, H.A.: Development of splenic reticuloendothelial function in neonates. *J Pediatr*, 1980, **96**: 466-468.

UNIVERSIDAD DEL VALLE  
 DEPTO. DE BIBLIOTECAS