

Sangrado masivo en pediatría ¿cómo tratarlo?

Dr. Gabriel Mancera-Elías*

* Departamento de Anestesiología, Instituto Nacional de Pediatría.

La pérdida masiva de sangre es una condición que pone en peligro la supervivencia de los pacientes y que constituye un reto no sólo en su reconocimiento rápido y preciso, también lo constituye el manejo adecuado de esta pérdida importante de volumen, así como para los servicios que proveen los productos sanguíneos.

El sangrado masivo usualmente es definido como la pérdida de un volumen sanguíneo en un período de 24 h, el volumen sanguíneo circulante normal constituye aproximadamente el 7% del peso ideal en adultos y el 8 al 9% en niños;⁽¹⁻³⁾ otras definiciones incluyen a la pérdida del 50% del volumen sanguíneo en 3 h o una tasa de 150 mL/min⁽¹⁾, o 1.5 kg/min por más de 20 min⁽³⁾. Bravo⁽⁴⁾ define al sangrado masivo como la pérdida del 20% del volumen; estas pérdidas importantes en su gran mayoría pueden verse asociadas a trauma^(1,4), aunque también pueden asociarse a procedimientos quirúrgicos (cardiovasculares, procedimientos ortopédicos [cadera, rodilla, cirugía espinal, etc.], oncológicos y de trasplantes, entre otros). El sangrado crítico se caracteriza por la hemorragia masiva y la consecuente falla circulatoria; en cualquier caso la transfusión tendrá un papel importante para salvar la vida del paciente. En el caso de la hemorragia aguda y del choque hemorrágico se atienden dos prioridades; la primera, detener la hemorragia, y la segunda, la reposición de las pérdidas hemáticas. La primera se realiza corrigiendo la fuente de sangrado y la coagulopatía acompañante, mediante el uso juicioso de los productos sanguíneos⁽¹⁾, mientras que la restitución del volumen comprende la intención de mejorar la oxigenación tisular^(1,4).

La transfusión masiva es definida como la transfusión de 10 o más concentrados eritrocitarios, lo que equivale aproximadamente al recambio de un volumen sanguíneo en 24 horas o de un volumen o más en el paciente pediátrico^(4,5).

Los pacientes que requieren transfusión masiva pueden desarrollar coagulopatía profunda; tradicionalmente, la restitución del volumen sanguíneo circulante inicialmente es

realizada con la rápida infusión de cristaloideos o coloides a través de grandes vías periféricas^(1,5); pero existe debate sobre cuál es la solución adecuada para la restitución hídrica en estas condiciones, entre cristaloideos y coloides, e incluso, entre los mismos coloides, albúmina^(1,3). Sin embargo, el objetivo de la restitución pretende mantener la estabilidad hemodinámica con el menor volumen de hemoderivados⁽³⁾; la reposición mediante cristaloideos produce una expansión leve del volumen intravascular (se redistribuye en el líquido intersticial, su función primaria es restaurar la deshidratación ocurrida en los compartimentos extracelulares); el exceso de los mismos puede provocar edema visceral, pulmonar y de tejidos blandos⁽³⁾. Por su parte, las soluciones hipertónicas se caracterizan por su gran capacidad de expansión, su concentración de solutos permite un movimiento osmótico del espacio intracelular al intravascular; sin embargo, efectos como la posibilidad de hemólisis, hipernatremia, hiperosmolaridad y acidosis hiperclorémica entre otras han limitado parcialmente su uso⁽⁶⁾. Por su parte, los expansores plasmáticos tienen efectos indirectos sobre la coagulación, la hemostasia y la función plaquetaria a más posibilidad de reacciones alérgicas, como es sabido⁽³⁾. El uso de la albúmina tiene la limitante de venir en frasco de vidrio, por lo que, en caso de una emergencia, su presentación no es presurizable y su uso en la corrección de la hipovolemia no ha mostrado ventajas en la sobrevivencia al ser comparada con otras soluciones de restitución; por otra parte, no se ha demostrado que su uso reduzca la mortalidad; en pacientes con traumatismo craneoencefálico se ha observado un incremento en la mortalidad con el uso de albúmina⁽⁷⁾, esta estrategia ha llegado a asociarse con la aparición de coagulopatía; de hecho, en la última década se ha observado que las alteraciones de la coagulación en los pacientes con trauma son más que sólo el resultado del consumo de los factores de la coagulación en los sitios de las lesiones, de la dilución provocada por los cristaloideos, así como el uso de paquetes globulares^(2,8), esta

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

coagulopatía puede verse agravada por factores como hipotermia (temperatura central $<34^{\circ}\text{C}$), acidosis ($\text{pH} < 7.1$), deterioro de la función hepática inducida por el choque, coagulación intravascular diseminada secundaria a daño tisular; estudios han confirmado que los pacientes con trauma severo tienen activación de la vía de la proteína C, que resulta en una efecto anticoagulante (8), este efecto deriva en una inactivación del factor V y VIII, y depresión de la fibrinólisis; la proteína C se activa por la trombina, la trombomodulina y el receptor endotelial de la proteína C; la hipoperfusión, se cree, resulta en el incremento de la expresión de la trombomodulina en la superficie de las células endoteliales; la trombomodulina enlaza a la trombina y el complejo activa a la proteína C; la proteína C activada proteolíticamente inactiva los factores V y VIII resultando en deterioro de la generación del coágulo; más aún, la proteína C disminuye el factor inhibidor del plasminógeno, que puede resultar en la lisis del coágulo; adicionalmente, la plasmina puede degradar el fibrinógeno y posteriormente disminuir las reservas del mismo^(8,9). En términos generales, esta deficiencia de fibrinógeno adquirida puede resultar en una inadecuada síntesis, incremento de la pérdida o disfunción de la molécula de fibrinógeno comprometiendo su polimerización en fibrina⁽¹⁰⁾; la disminución de la capacidad hemostática en el sangrado masivo puede ser causada por factores múltiples como el consumo por pérdida o dilución de los factores, así como por plaquetas u otras células sanguíneas en la regulación total de la homeostasis. La tendencia al sangrado puede verse agravada por anemia, hipotermia y acidosis⁽¹⁰⁾; esta tríada, a menos de que sea tratada, puede resultar rápidamente en deterioro y muerte de los pacientes sino es detenida la hemorragia y las anomalías corregidas⁽¹¹⁾.

La hipotermia en el paciente multitransfundido se puede presentar a efecto de varias situaciones como la infusión de líquidos y productos sanguíneos fríos. La hipotermia tiene múltiples consecuencias, como vasoconstricción periférica, acidosis metabólica, coagulopatía, infección y alteraciones cardíacas. Ésta puede asociarse a complicaciones serias, aunque no únicamente⁽¹¹⁾: 1) disminución del metabolismo del citrato, 2) disminución del metabolismo hepático, 3) disminución del aclaramiento de los medicamentos, 4) disminución de la síntesis proteica en su fase aguda, así como a 5) disminución en la producción de los factores de la coagulación.

Existe una reducción del 10% en la actividad de los factores de coagulación por cada grado de temperatura que cae, disminuye también la capacidad para formar coágulos estables, circunstancia que es de importancia crítica en los pacientes traumatizados con hemorragia. La hipotermia puede evitarse mediante: a) elevar la temperatura del quirófano, b) aumentar la temperatura del paciente mediante mantas térmicas, lámparas calientes, c) utilizar gases inspirados húmedos y calientes para la ventilación y d) utilizar entibiadores de líquidos y sangre para todos los líquidos empleados.

Parte de las alteraciones en la homeostasis vistas en los pacientes que reciben paquetes globulares de manera masiva, se incluye la coagulopatía por dilución y por consumo^(2,11,12); Shaz⁽⁹⁾ define a la coagulopatía inducida por trauma como un evento temprano y primario que se aplica a la coagulopatía por trauma, y recientemente a la coagulopatía por choque; destaca también la importancia de la hipotermia en la génesis de esta alteración y destaca dos teorías en la génesis de esta alteración: 1) la generación de un factor tisular que lleva al incremento de la trombina, generando un estado de coagulopatía similar a la coagulación intravascular diseminada con patrones alterados de fibrinólisis y 2) que la hipoperfusión tisular lleve a la activación de la proteína C con anticoagulación sistémica, como lo descrito por Callum⁽⁸⁾.

Durante la restitución de la volemia en un sangrado masivo luego de la reposición de dos veces la volemia, es frecuente alcanzar disminuciones del recuento plaquetario hasta $50,000 \mu\text{L}$, lo que es más frecuente en la cirugía electiva debido a que las catecolaminas endógenas liberadas en el trauma estimulan la liberación de plaquetas a la circulación desde el bazo y los pulmones durante el sangrado masivo: en el caso del trauma quirúrgico controlado, la coagulopatía está asociada con la disminución del fibrinógeno, de tal suerte que la necesidad de restitución plaquetaria es más tardía que la de fibrinógeno y de factores de la coagulación⁽³⁾. La capacidad de transfusión para mantener las concentraciones normales de plaquetas y factores de la coagulación con el uso de paquetes globulares desaparece con el progreso del sangrado. Lo anterior ocurre debido a que el proceso habitual de separación de paquetes globulares, plaquetas y plasma fresco congelado de la sangre total resulta en pérdida plaquetaria y dilución de los componentes preservados⁽¹¹⁾.

Las alteraciones electrolíticas asociadas a la transfusión masiva abarcan principalmente al potasio, calcio y magnesio. Las concentraciones de potasio observadas pueden variar de 7 a 77 mEq/L con altas concentraciones observadas a mayor tiempo de almacenamiento, esto es en parte debido a la inactivación de la bomba de ATPasa celular. Las concentraciones de potasio pueden incrementarse por la radiación y disminuir con el lavado eritrocitario. Una vez transfundidos los eritrocitos, la bomba de ATPasa es restaurada y los glóbulos inician su metabolismo intracelular y comienzan a captar el potasio; los problemas clínicos asociados a la hiperkalemia son menos comunes en los adultos que en neonatos y niños⁽¹¹⁾. La hiperkalemia usualmente se asocia a pacientes con insuficiencia renal, lesión tisular severa, rhabdomiólisis y mionecrosis; las trasfusiones rápidas exceden los $100\text{--}150 \text{ mL/min}$, es común que ocurra hiperkalemia, y si es a través de un catéter venoso central, esto se asocia con paro cardíaco hiperkalemico en poblaciones susceptibles. La hipokalemia se ha asociado a la administración de grandes volúmenes de plasma fresco congelado y una renal normal. Puede ocurrir de manera secundaria a múltiples mecanismos^(11,12): 1) restauración de la bomba ATPasa, permitiendo la reentrada del potasio a los hematíes; 2) liberación de

aldosterona, hormona antidiurética y catecolaminas; 3) alcalosis metabólica resultante de la reducción del potasio sérico por la administración de citrato, y 4) administración concomitante de soluciones bajas en potasio, incluyendo cristaloideos, plaquetas y plasma fresco congelado.

La sangre almacenada, a saber, es anticoagulada con citrato, ya que se enlaza al calcio; las tasas de transfusión mayores a una unidad cada 5 min o casos en los que se altera la función hepática como la hipotermia o la enfermedad hepática preexistente pueden llevar a hipocalcemia; los signos de toxicidad por citrato incluyen intervalo QT prolongado, disminución en la contractilidad cardíaca, hipotensión, pulso estrecho, presiones ventriculares izquierdas elevadas y presión venosa central elevada; estos pacientes pueden desarrollar hipocalcemia severa que puede presentar signos como (Shiller 2): 1) intervalos QT prolongados en el electrocardiograma, 2) depresión circulatoria, debido a disminución en la contractilidad de los ventrículos, 3) hipotensión, debido a disminución de las resistencias vasculares periféricas, 4) temores musculares y 5) actividad eléctrica sin pulso, pudiendo aparecer fibrilación ventricular.

El almacenaje de sangre en solución PDA (fosfato dextrosa adenina) lleva a un pH de 7 a los paquetes globulares, mismos que pueden reducirse aún más de 6.6-6.8 cuando están almacenados por períodos de 21-35 días, en parte relacionado con la concentración de CO₂. Conforme el citrato se metaboliza a bicarbonato, es común que los pacientes desarrollen alcalosis metabólica; por tanto, en los pacientes sometidos a transfusión masiva en quienes se observa acidosis, ésta es un indicador de hipoperfusión; no se relaciona con la administración del producto. La adición de alcalinizantes para revertir la acidosis sólo constituye una medida temporal en casos severos y con inestabilidad hemodinámica o falla renal, situaciones que comprometen la capacidad para resolver la acidosis; la restauración de la perfusión tisular es vital en la reversión de la acidosis láctica.

La acidosis exacerba, la coagulopatía y la reducción del pH de 7.4 a 7.0 reducen la actividad del factor VIIa más del 90%; el factor VIIa/complejo de factor tisular a 55% y factor Xa/Va (protrombinasa) a 70% adicionalmente inhiben la generación de trombina; a través de la tromboelastografía se han observado deterioros por arriba del 168% de los niveles de control de la formación de coágulos y la polimerización cuando hay un decremento del pH de 7.4 a 6.8⁽¹¹⁾.

Existen otros factores no favorables que se asocian a la transfusión masiva como la falla orgánica múltiple postlesión; también se ha asociado a un incremento en la respuesta infla-

matoria sistémica, llegando a observarse un incremento de dos a seis veces la respuesta inflamatoria en pacientes con trauma, y casi cuatro veces en la unidad de cuidados intensivos; como consecuencia de la respuesta inflamatoria postraumática existe la inducción de la anemia postraumática debida a deterioro de la función de la médula ósea al bloquear la respuesta a la eritropoyetina, con deterioro de la eritropoyesis, al igual que la reducción en la disponibilidad del hierro con la supresión y egreso de las células progenitoras eritrocíticas, reduciendo la vida media de los glóbulos rojos. También se ha observado inmunosupresión relacionada a inmunomodulación, ésta puede manifestar un potencial incremento del riesgo de recurrencia de cáncer así como incremento en la frecuencia de infecciones postoperatorias bacterianas⁽¹¹⁾.

La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI) puede manifestarse como estrés respiratorio agudo que puede aparecer durante o 6 horas posteriores a la transfusión, ésta puede manifestarse por hipoxemia, disnea, cianosis, fiebre, taquicardia e hipotensión, resultante de un edema agudo de pulmón; existen dos teorías postuladas, la primera es la interacción de los anticuerpos del donador con los leucocitos del receptor vía leucocitos anti-HLA clase 1,2 y antigranulocitos, la segunda es la teoría del segundo golpe donde el epitelio es activado resultando en secuestro de polimorfonucleares^(11,12). Otros efectos adversos incluyen la aparición de reacciones hemolíticas, reacciones no febriles, alérgicas, y las causas infecciosas, bacterias, virus, priones⁽¹²⁾.

Los esquemas de tratamiento pueden variar de acuerdo a los autores, pero se coincide en el control efectivo de la causa de la hemorragia, limitar el uso de cristaloideos, corregir la hipotensión y la hipotermia, y en la recomendación de utilizar productos sanguíneos a tasa de 1:1:1 (paquete, plasma, plaquetas); el uso de sustancias como el ácido traxenámico han reportado buenos resultados en la reducción de la necesidad de transfusión; Schulman⁽¹³⁾ reporta buenos resultados en su uso en cirugía ortopédica y cardiovascular, Castañeda⁽¹⁴⁾ reporta un estudio preliminar de 20 pacientes con factor recombinante (FVIIa) con buenos resultados, y autores como Fenger-Eriksen⁽¹⁰⁾ y Fries⁽¹⁵⁾ recomiendan el uso del fibrinógeno. Debido a lo extenso de la bibliografía en el manejo, debe considerarse revisar la literatura recomendada para profundizar.

El punto fundamental del manejo adecuado del paciente con sangrado masivo es conocer las implicaciones fisiopatológicas y diseñar un manejo adecuado para esta situación.

REFERENCIAS

1. Stainsby D, McLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth*. 2000;85:487-91.
2. Sihler KC, Napolitano LN. Massive transfusion new insights. *Chest*. 2009;136:1654-67.
3. Zunini-Fernández G, Rando-Huluk K, Martínez Pelayo FJ, Castillo-Trevizo AL. Transfusión masiva y manejo del paciente traumatizado: enfoque fisiopatológico del tratamiento. *Cir Cir*. 2011;79:473-80.

4. Bravo-Lindoro AG. Apoyo transfusional en el paciente con sangrado masivo. *Rev Hematol Mex.* 2011;12:S44-5.
5. Barcelona SL, Thompson AA, Coté ChJ. Intraoperative pediatric blood transfusion therapy: a review of common issues. Part II: transfusion therapy, special considerations and reduction of allogenic blood transfusions. *Pediatr Anesth* 2005;15:814-30.
6. Brunow de Carvahlo W. Hypertonic solutions for pediatric patients. *Pediatr (Rio J).* 2003;79:S187-S94.
7. Boldt J. Use of Albumine an update. *Br J Anaesth.* 2010;104:276-84.
8. Callum JL, Rizoli S. Assessment and management of massive bleeding: coagulation assessment, pharmacologic strategies, and transfusion management. *Hemathology.* 2012;1:522-27.
9. Shaz BH, Dente CD, Harris RS, MacLeod JB, Hillyer CD. Transfusion management of trauma patients. *Anesth Analg.* 2009;108:1760-8.
10. Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anesth.* 2008;101:769-73.
11. Sihler KC, Napolitano LN. Complications of massive transfusion. *Chest.* 2010;137:209-20.
12. Maxwell MJ, Wilson MJA. Complications of blood transfusion. *Crit Care & Pain J.* 2006;6:225-9.
13. Schulman S. Pharmacologic tools to reduce bleeding in surgery. *Hemathology.* 2012;1:517-21.
14. Castañeda-Martínez PD. Eficacia del factor VII recombinante (FVIIa) para el control del sangrado crítico coagulopático en pediatría. *Rev Mex Anestesiología.* 2007;30:S320-322.
15. Fries D, Martini ZW. Role of fibrinogen in trauma induced coagulopathy. *Br J Anesth.* 2010;105:116-21.

www.medigraphic.org.mx