



Intervenciones farmacológicas para manejo del sangrado perioperatorio en niños

Dr. Juan Manuel Rodríguez Zepeda*

* Secretario de la Sociedad Mexicana de Anestesia Pediátrica.

Una de las principales causas de morbilidad prevenible en el paciente pediátrico es el sangrado perioperatorio masivo debido a cirugía mayor o trauma. El sangrado no quirúrgico o coagulopático puede ser producido por varias causas como un trastorno de la coagulación congénito o adquirido no detectado antes de la cirugía, o por disturbios en la cascada de la coagulación producidos en el acto quirúrgico.

Las dos principales causas de sangrado perioperatorio son el sangrado quirúrgico por falta del control del sangrado en los vasos sanguíneos; y el no quirúrgico o sangrado hemostático que se manifiesta por sangrado generalizado en los sitios de venopunción, en bordes de la herida quirúrgica y hematuria. El sangrado perioperatorio es un péndulo que oscila hacia el sangrado durante la cirugía y hacia la coagulación en el postoperatorio. Se define a la pérdida sanguínea masiva como la pérdida de una volemia en 24 horas, la pérdida del 50% de ésta en 3 horas, pérdida mayor de 1.5 mL/kg/min durante 20 minutos o transfusión mayor de 40 mL/kg de glóbulos rojos.

Con respecto a la población pediátrica hoy se sabe que los factores de la coagulación materna no atraviesan la barrera placentaria. Todos los factores de la coagulación y sus inhibidores son cualitativamente normales en el nacimiento, y difieren de los de los adultos solamente en cantidad. Al nacimiento, los niveles plasmáticos de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) y los factores de contacto (XI, XII, precalicreína y cininógeno) están disminuidos en un 50% del valor de los adultos, y sólo después del sexto mes de vida alcanzan el 80% del valor. Esto lleva a una leve prolongación del TPT, TP, INR hasta los tres a seis meses de edad. El factor VIII y el factor de Von Willebrand permanecen elevados en los primeros meses de vida, comparados con los valores de los adultos y los niveles plasmáticos de los inhibidores de la coagulación –antitrombina III (ATIII), proteína C y proteína

S, inhibidor del factor tisular (TFPI)– están reducidos entre el 15 y el 50% del valor de los adultos y permanecen así hasta los primeros tres a seis meses de vida. La concentración de proteína C y el TFPI se encuentran disminuidos hasta la adolescencia. Con respecto al fibrinógeno sus valores son similares en neonatos y adultos, aunque hay evidencias que en neonatos es cualitativamente disfuncional y permanece en su forma fetal hasta el primer año de vida; éste tiene diferentes cargas eléctricas y mayor fósforo. El plasminógeno tiene diferencias cuantitativas y cualitativas, se encuentra disminuido en un 50% del valor de los adultos hasta los primeros seis meses de vida; el inhibidor del activador del plasminógeno se encuentra en valores normales o aumentados en la etapa neonatal esto nos lleva a una disminución en la generación de la plasmina y a una disminución de la actividad fibrinolítica en los neonatos.

En ocasiones la detección de un TPT prolongado puede ser secundario a la presencia de un anticoagulante lúpico desencadenado por anticuerpos que surgen transitoriamente en asociación con infecciones virales, sin que se asocie con sangrado⁽¹⁾.

La causa de los cambios hemostáticos durante la cirugía mayor pediátrica y el traumatismo es multifactorial y puede estar relacionada con la coagulopatía dilucional, la hiperfibrinólisis, la complejidad quirúrgica con aumento de la pérdida de sangre y la pérdida consecutiva de factores de coagulación. El fibrinógeno es el primero en presentar valor crítico bajo durante la pérdida masiva de sangre, la lesión tisular puede producir activadores tisulares (activador del plasminógeno tisular, uroquinasa y calicreína) y activar la plasmina del plasminógeno, que puede causar un cambio de la fibrinólisis fisiológica a la hiperfibrinólisis disminuyendo la estabilidad del coágulo con aumento en el consumo de fibrinógeno y fac-

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

tores de coagulación. Es importante mencionar que expertos de las Sociedades Científicas Españolas de Anestesiología y Reanimación (SEDAR), Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y de Trombosis y Hemostasia (SETH) crean «Documento Multidisciplinario de manejo de la Hemorragia Masiva-Documento HEMOMAS» en el que se recogen las recomendaciones desde el diagnóstico precoz hasta el último escalón de manejo de las medidas terapéuticas para su control en general; en esta ocasión y tomando en cuenta toda la bibliografía consultada mencionaremos algunas con respecto a los hemostáticos utilizados^(2,3).

Antifibrinolíticos: el ácido tranexámico y el ácido épsilon aminocaproico son análogos sintéticos de la lisina que se une competitivamente de forma reversible al plasminógeno inhibiéndolo en el sitio de unión a la lisina, evitando así la unión de la plasmina a la fibrina y la posterior degradación de la fibrina. El TXA ha demostrado superioridad en el control del sangrado en relación al EACA, se recomienda la administración precoz (en las tres primeras horas) de ácido tranexámico en pacientes con hemorragia masiva secundaria a trauma. La administración más tardía (más de tres horas después) no se recomienda por el incremento de mortalidad asociado con hemorragia, también se ha observado su uso en prevención de resangrado en hemorragia subaracnoidea, tratamiento de trastornos menstruales e incluso en trastornos congénitos de la coagulación. En 2010, CRASH-2 (*Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage-2*) demostró que reduce de forma segura el riesgo de muerte en traumatismo (edad ≥ 16 años). Con respecto a la población pediátrica los efectos adversos son muy raros, entre éstos, efectos gastrointestinales, hipotensión con inyección intravenosa rápida, mareos, dolor de cabeza, espasmos musculares y convulsiones postoperatorias con altas dosis durante la cirugía cardíaca. El riesgo de trombosis no se ha identificado en la cirugía cardíaca y espinal. Dado que los niños suelen tener sistemas vasculares más saludables que los adultos y que la principal preocupación es el tromboembolismo, no existe una razón clara para imponer un límite de edad inferior a este fármaco; en adolescentes, su sistema de coagulación ha madurado y sus patrones de lesiones se parecen a los de los adultos. El Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil en el Reino Unido emitió una declaración de evidencia en noviembre de 2012 titulado «Traumatismo mayor y el uso de TXA en niños» que propone su uso para todos los niños⁽²⁻⁵⁾.

La dosis en bolo para mayores de 12 años es de 20 mg/kg e infusión continua de 10 mg/kg/h menores de 12 años, la dosis de carga se estimó pragmáticamente a 15 mg/kg (dosis máxima de 1 g) seguida de una infusión de 2 mg/kg/h durante al menos ocho horas o hasta que cesa el sangrado y una dosis de carga de 10 mg/kg durante 15 min seguida de una infusión de mantenimiento de 5 mg/kg/h para craneosinostosis⁽³⁻⁵⁾.

Desmopresina: un análogo sintético de vasopresina, aumenta la concentración plasmática del factor VIII y del

VWF por la inducción de la liberación de factor de VWB de los cuerpos de Weibel Palade en el endotelio vascular y tiene efecto en la actividad plaquetaria por medio de su adhesión a la pared vascular. Aumenta los niveles del VWF y el factor VIII de 3 a 5 veces manteniéndolos elevados hasta 10 horas. Se debe tener mucha precaución en los niños menores de dos años por riesgo de hiponatremia; es recomendado disminuir el 66% de los requerimientos basales de líquidos, evitar la dextrosa, líquidos hipotónicos y monitoreo de Na, se evita en niños con lesiones en el SNC, incluyendo un tumor cerebral, antecedentes de irradiación del SNC, neurocirugía reciente o traumatismos del SNC y en adultos mayores. Entre 80 y 90% de los niños con enfermedad de von Willebrand son respondedores, es el más adecuado para el sangrado de los procedimientos quirúrgicos, que cesa en dos a tres días. Cuando el sangrado continúa más allá de este período, como puede ocurrir con algunos procedimientos ortopédicos, el Humate P (o Alphanate o Koate DVI) puede evitar una taquifilaxis. Cuando excede el 200%, el factor VIII predispone a la trombosis venosa profunda postoperatoria a la embolia pulmonar. Se ha utilizado para tratar la coagulopatía asociada con uremia y cirrosis y puede reducir la hemorragia en cirugía cardíaca y fusión vertebral.

Indicaciones: trastornos congénitos: enfermedad de Von Willebrand: tipo 1, (contraindicada tipo 2 B, inefectiva en la tipo 3, hemofilia A leve). Trastornos congénitos de la función plaquetaria (síndrome de Bernard Soulier), trastornos vasculares (Enlher Danlos, síndrome de Marfan), trastornos adquiridos (síndrome de Von Willebrand adquirido, tumor de Willms, enfermedades mielo- y linfoproliferativas, hipotiroidismo, cardiopatías congénitas); hemofilia A adquirida (neoplasia) en enfermedad hepática, uremia o disfunción plaquetaria por aspirina. Su dosis: 0.3 mL/kg (máximo 20 µg, una preparación subcutánea disponible en Europa) intranasal también es efectivo, pero su aparición es menos rápida^(4,6).

Factor VII recombinante: inicialmente el factor VII fue aprobado para los episodios de sangrado en pacientes hemofílicos que desarrollan anticuerpos contra el factor VIII y el factor IX hemofilia congénita A o B. Posteriormente fue aprobado para pacientes con trastornos plaquetarios como la enfermedad de Glazmann y actualmente ha sido utilizado con indicaciones *off label* para el manejo del sangrado en los pacientes pediátricos, idealmente su uso debería ser limitado a sangrado quirúrgico o traumático refractario e incontrolable donde hay opciones limitadas de tratamiento, se ha observado que posee la capacidad para reversión de coagulopatía por cumarínicos pero se desaconseja su uso rutinario. Ha sido descrito como útil para el control de la hemorragia grave en los procedimientos cardíacos y neuroquirúrgicos en niños, sin embargo, aún existen dudas para usarlo como terapia profiláctica y de rutina en hemorragia masiva, una dosis de 90 µg/kg cada 2 horas hasta el cese del episodio hemorrágico⁽²⁻⁴⁾.

Concentrado de fibrinógeno: el fibrinógeno es el factor cuya concentración disminuye más precozmente tras una hemorragia grave aunque sea el más abundante. Sus indicaciones son diátesis hemorrágica en alteraciones congénitas como hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia, afibrinogenemia, hipofibrinogenemias adquiridas, aumento del consumo intravascular e hiperfibrinólisis. En estudios retrospectivos Rahe-Meyer demostró que en cirugía de válvula aórtica y el reemplazo de la aorta ascendente, la administración fue efectiva, así como se ha observado que en niños sometidos a cirugía cardíaca reduce el sangrado perioperatorio sin comprometer los resultados^(2,4,7).

Se recomienda el método de determinación de fibrinógeno por el método de Clauss o mediante FIBTEM en el ROTEM o el *Functional Fibrinogen* en el TEG para finalidades diagnósticas o cuando se deban tomar decisiones del manejo clínico de pacientes en el contexto de una hemorragia masiva. La tendencia a la hemorragia aumenta cuando la concentración de Fb es inferior a 1.5-2.0 g/L, se necesita un umbral mínimo de 2 g/L para alcanzar la tasa óptima de formación del coágulo.

En cirugía pediátrica como en pacientes politraumatizados una máxima firmeza del coágulo en el FIBTEM entre 7-10 mm se asocia con niveles plasmáticos de 1.5-2 g/L. Se considera que la FIBTEM-MFC menor de 7mm revela alteración de la polimerización de fibrina y disminución por debajo de 1.5-1.8 g/L. El cálculo de los niveles de Fb mediante el TEG muestra un rango de valores normales del *Functional Fibrinogen Level* (FLEV) entre 2 y 4.45 g/L, dado que la adecuada firmeza del coágulo sólo parece lograrse a partir de una concentración plasmática superior a 2 g/L, se recomienda administrarlo cuando no se alcance dicho umbral por el método de Clauss, que la FIBTEM-MFC en el ROTEM sea inferior a 7 mm o, por equivalencia, la amplitud máxima del FLEV sea inferior a 10 mm con una dosis inicial de 25-50 mg/kg⁽⁸⁾.

La dosis se calcula: dosis de Fb (g) = incremento de Fb deseado (g/L) × volumen plasmático o por tromboelastometría rotacional: dosis de Fb (g) = objetivo de FIBTEM-MFC (mm) – actual FIBTEM-MFC(mm) × peso (kg)/140. Cuando la hemorragia en 5 min. es de 60-250 g, se puede administrar una dosis calculada para alcanzar una FIBTEM-MFC de aproximadamente 22 mm, equivalente a un nivel plasmático de 3.6 g/L o dosis de 30 a 50 mg/kg^(2,4).

De manera profiláctica, se ha publicado un estudio aleatorizado en cirugía coronaria en el que se administraron 2 g de Fb en los pacientes con un nivel plasmático preoperatorio inferior a 3.8 g/L, reducía el sangrado postoperatorio. Se tienen dos revisiones sistemáticas y otra de la Cochrane que concluyen que el tratamiento con Fb disminuye las necesidades transfusionales y el sangrado postoperatorio. Sin embargo, en

pacientes quirúrgicos se ha observado que los incrementos son de corta duración, y a las 24 horas de la cirugía los niveles de Fb son similares a los de los pacientes que no lo recibieron⁽²⁾.

Complejo protrombínico: contiene factor II, VII, IX, X, factores anticoagulantes como proteína S, proteína C y trazas de heparina, su indicación primaria es para reversión de warfarina y tratamiento de sangrado en hemofílicos con inhibidores y deficiencia de factores de coagulación específicos y en sangrado perioperatorio refractario al uso de plasma fresco congelado, plaquetas y crioprecipitado⁽⁴⁾.

Se recomienda que antes de administrar una nueva dosis de CCP se valore el INR: si el INR es inferior a 1.5, se sugiere no administrar otra dosis y determinar el nivel plasmático de fibrinógeno por método funcional coagulométrico (Clauss) o viscoelastométrico (Fibtem con ROTEM o *Functional Fibrinogen* con TEG), con el fin de asegurar la efectividad del complejo protrombínico, dado que un nivel de fibrinógeno inferior a 2 g/L en esta situación clínica no asegura una buena hemostasia. Se pueden utilizar los CCP si el paciente presenta signos de TACO o tiene riesgo de padecer TRALI⁽⁹⁾.

No se recomienda usar complejo protrombínico activado en la hemorragia masiva, puesto que éste tiene indicaciones específicas en hemofilia congénita con inhibidor y hemofilia adquirida. Sólo en pacientes con hemorragia masiva que amenaza la vida o tienen que ser intervenidos de cirugía urgente no demorar y que presentan alto riesgo trombótico, sugiriéndose como dosis máxima 20-25 UI/kg⁽²⁾.

La dosis es de 20 a 30 UI/kg hasta 50 UI/kg asociado a dosis de vitamina K 10 mg, calculado con el factor II.

Protamina: es un polipéptido fuertemente básico utilizado en la reversión de la heparina no fraccionada. Se une a las moléculas de heparina altamente ácidas para formar una sal estable que carece de propiedades anticoagulantes, por sí misma es un anticoagulante débil, con efectos sobre el factor V, las plaquetas y la fibrinólisis. Las dosis inadecuadas o excesivas pueden provocar un sangrado excesivo. No es eficaz para la reversión de heparina de bajo peso molecular. Las reacciones pueden incluir liberación de histamina y vasoconstricción anafiláctica, anafilactoidea y pulmonar. Se recomienda la administración lenta para prevenir algunas de estas reacciones.

Vitamina K: la warfarina actúa inhibiendo la gamma-carboxilación dependiente de la vitamina K de los factores II, VII, IX y X, así como las proteínas C y S. Los efectos de la warfarina se pueden revertir mediante la administración de vitamina K y se observan en cuatro a seis horas si se administra por vía intravenosa. La administración oral requiere hasta 24 horas para el efecto completo. *The American College of Chest Physicians* recomienda la adición de 5 a 10 mg IV de vitamina K, además de la transfusión de plasma para la reversión rápida⁽¹⁰⁾.

REFERENCIAS

1. Zuluaga M. Sangrado perioperatorio en niños aspectos básicos. Revista Colombiana de Anestesiología. 2013;41:44-49. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2011.12.001>
2. Llau J, Acosta F, Escolar G, Fernández-Mondéjar E, Guasch E, Marco P. Documento multidisciplinar de consenso sobre el manejo de la hemorragia masiva (documento HEMOMAS) Revista Española Anestesiología Reanimación. 2016;63:e1-e22. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.11.002>
3. Goobie SM, Haas T. Perioperative bleeding management in pediatric patients. Curr Opin Anesthesiol. 2016;29:352-358. URL: www.co-anesthesiology.com
4. Zuluaga M. Manejo del sangrado perioperatorio en niños. Revisión paso a paso. Revista Colombiana de Anestesiología. 2013;41:50-56. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2012.07.011>
5. Beno S, Ackery A, Callum J, Rizoli S. Tranexamic acid in pediatric trauma: why not? Crit Care. 2014;18:313. URL: <http://ccforum.com/content/18/4/313>
6. Coté C, Grabowski E, Stowell C. A practice of anesthesia for infants and children. strategies for blood product. Management and reducing transfusions. Chapter 10, 5th edition. 2013, pp. 198-220.
7. Galas FE, De Almeida JP, Fukushima JT, Vincent JL, Osawa EA, Zeferino S, et al. Hemostatic effects of Fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in children after cardiac surgery: a randomized pilot trial perioperative management. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;4:1647-1655. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.04.029>
8. Macconochie I, Soe A, Vant W. Evidence statement. Major trauma and the use of tranexamic acid in children. Royal college of paediatrics and chil health. 2012; pp. 1-4.
9. Hardikar W, Poddar U, Chamberlain J, Teo S, Bhat R, Jones B, et al. Evaluation of a postoperative thrombin inhibitor replacement protocol to reduce haemorrhagic and thrombotic complications after paediatric liver transplantation. Thromb Res. 2010;126:191-194. URL www.elsevier.com/locate/thromres
10. Mancera G. Sangrado masivo en pediatría ¿cómo tratarlo? Anestesiología en Pediatría. Revista Mexicana de Anestesiología. 2013;36:S223-S226. URL: <http://www.medigraphic.com/rma>