



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO ÉPSILON AMINOCAPROICO EN DOS
DIFERENTES ESQUEMAS DE DOSIFICACIÓN EN CIRUGÍA DE
CRANEOSINOSTOSIS PARA DISMINUIR SANGRADO
TRANSOPERATORIO Y CONSUMO DE HEMODERIVADOS:
ESTUDIO PILOTO.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

GÓMEZ LEAÑOS MARÍA GUADALUPE

TUTOR:

DRA. ERIKA LEÓN ÁLVAREZ



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



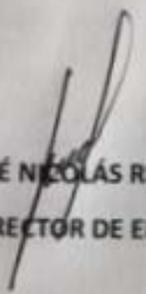
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

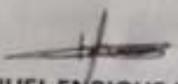
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

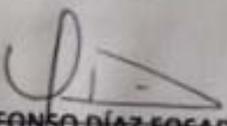
ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO EPSILON AMINOCAPROICO EN DOS
DIFERENTES ESQUEMAS DE DOSIFICACIÓN EN CIRUGÍA DE
CRANEOSINOSTOSIS PARA DISMINUIR SANGRADO TRANSOPERATORIO Y
CONSUMO DE HEMODERIVADOS: ESTUDIO PILOTO



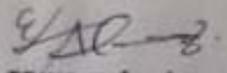
DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. LUIS ALFONSO DÍAZ FOSADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. ERIKA LEÓN ÁLVAREZ
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

Antecedentes_____	4
Planteamiento del problema_____	9
Justificación_____	10
Objetivo general_____	11
Objetivos específicos_____	11
Material y métodos_____	12
Tamaño de la muestra, reclutamiento_____	12
Población estudio_____	12
Criterios de inclusión_____	13
Criterios de exclusión_____	13
Criterios de eliminación_____	13
Ubicación del estudio_____	13
Variables_____	13
Análisis estadístico_____	13
Consideraciones éticas_____	14
Resultados_____	15
Discusión_____	20
Referencias_____	21
Anexo 1_Variables_____	24
Anexo 2_Carta de consentimiento informado_____	27
Anexo 3_Cronograma_____	31
Anexo 4_Presupuesto_____	32
Anexo 5_Instrumento de recolección de información_____	33

ANTECEDENTES

La craneosinostosis se define como el cierre prematuro parcial o total de una o múltiples suturas craneales. Cuando esto ocurre, el cráneo deja de crecer en la zona sinostosada y compensatoriamente crece más en las zonas donde las suturas aún no están osificadas, para así poder acomodar el crecimiento del cerebro subyacente.¹ Tiene una incidencia de 1/1800 nacidos vivos, y aún no se conoce la causa de esta fusión prematura. Para evitar el aumento de la presión intracraneal y el retraso en el desarrollo consecuente, así como los problemas de aprendizaje, es necesario realizar corrección quirúrgica en el primer año de vida.

Se han propuesto varias clasificaciones y en la medida que se van describiendo nuevos síndromes se han ido modificando las antiguas divisiones. Las craneosinostosis se dividen en primarias y secundarias. Las primarias se dividen a su vez, en simples: escafocefalia, trigonocefalia, plagiocefalia, oxicefalia y turricefalia; y complejas: crouzon, apert, carpenter, pfeiffer, Chotzen. Por otro lado, las secundarias pueden ser causadas por trastornos metabólicos, por meningitis u otros trastornos osteoclásticos o por hidrocefalias tratadas con válvulas de baja presión.¹

Actualmente, el único tratamiento efectivo para paliar los efectos de la craneosinostosis consiste en remodelar quirúrgicamente el cráneo en el primer año de vida, ya que uno de los aspectos más estudiados en la craneosinostosis es lo relacionado a la correlación entre el tamaño del cráneo y el peso del encéfalo. Se conoce que el cerebro al nacimiento pesa menos de 400 gramos y, se incrementa un 85% en los primeros seis meses de vida; para el primer año, aumenta en un tercio más del peso inicial, alcanzando entre los 2 y 3 años el 80% de su volumen adulto.² Es por ello la necesidad de la intervención precoz, ya que las alteraciones clínicas que pueden producirse tienen una relación directamente proporcional con la edad; a medida que aumenta el volumen del encéfalo será mayor el daño sobre el parénquima^{1,2}

Sin embargo, ésta corrección quirúrgica, se asocia con sangrado transoperatorio sustancial, que con frecuencia requiere de transfusión sanguínea. La hipovolemia producida por pérdidas sanguíneas es una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente quirúrgico pediátrico. Por lo tanto, los anestesiólogos responsables del período perioperatorio deben tener conocimiento de las principales consideraciones de manejo en este grupo poblacional.²

Los volúmenes de transfusión en pacientes pediátricos sometidos a corrección quirúrgica de craneosinostosis pueden variar desde un 20% hasta cinco veces el volumen total sanguíneo estimado; éste proceso se ha asociado con muchos eventos adversos graves incluyendo, aumento en la mortalidad de la población quirúrgica pediátrica. Al ser ésta, una cirugía de riesgo de sangrado significativo, debe calcularse la volemia del niño de acuerdo con su edad y las pérdidas sanguíneas permisibles para tener una guía de transfusión cuando ya se haya perdido el volumen sanguíneo calculado, siendo necesario el cálculo del volumen de sangre a transfundir para alcanzar el hematocrito deseado mediante las recomendaciones establecidas o a través de un cálculo para un hematocrito específico en pacientes pediátricos³. Calcular un volumen subóptimo pone en riesgo al niño al necesitar recibir, nuevamente, una transfusión sanguínea de un donante diferente.²

Han sido estudiadas numerosas técnicas para reducir el sangrado transoperatorio durante la corrección quirúrgica de craneosinostosis, incluyendo: predonación de sangre autóloga, hemodilución normovolémica y recuperación de sangre intraoperatoria. La mayoría de estas técnicas resultaron decepcionantes con pocos beneficios en cuanto a los requisitos de transfusión.^{3,17}

Por otra parte, también se han utilizado técnicas farmacológicas, uno de éstas es el uso del ácido épsilon aminocaproico (AEAC), el cual es un análogo sintético de la lisina que inhibe competitivamente la activación de plasminógeno a plasmina, la molécula responsable de la degradación de la fibrina. La acción farmacológica de ácido épsilon aminocaproico se lleva a cabo sobre el sistema enzimático fibrinolítico, mecanismo responsable de la destrucción de las mallas de fibrina y, por lo tanto, del coágulo. Sobre este sistema, el AEAC, tiene una acción inhibitoria que se desarrolla en 2 niveles; por una parte, a concentraciones más altas, inhibe la actividad de la plasmina, y a concentraciones relativamente bajas impide, por mecanismos competitivos, la acción de los activadores del plasminógeno. Este último efecto es el más importante, ya que a consecuencia de éste, el AEAC impide la destrucción del coágulo por parte de la plasmina y de esta manera evita la aparición de la hemorragia debido a una actividad excesiva del sistema fibrinolítico, con una vida media plasmática de 80 a 120 minutos y, aunque no se han publicado con exactitud las concentraciones terapéuticas efectivas, se sabe que para inhibir la fibrinólisis es necesario alcanzar concentraciones superiores a 130 µg/mL, aunque algunos autores prefieren concentraciones superiores a 200 µg/ml, el grado de unión a proteínas plasmáticas es mínimo, cerca del 75% es excretado

por el riñón en forma inalterada y la tasa de depuración es aproximadamente a la de la creatinina, su toxicidad es muy baja.

El AEAC inhibe la fibrinólisis sin suprimir la generación de trombina, lo cual ocasiona un potencial estado protrombótico, no obstante, estos riesgos posibles, no han sido sustentados en estudios controlados, sin embargo, se debe administrar con precaución en aquellos casos en los que se sospeche la existencia de trombosis o embolismo, así como en insuficiencia renal.

Los efectos adversos reportados como poco frecuentes son mareos, alteraciones de la coagulación, reacciones alérgicas y anafilactoides; y otras que son muy raras, confusión, síncope y alucinaciones.

Algunos estudios han descrito la efectividad del ácido épsilon aminocaproico para disminución de sangrado, pero en muchos de ellos, se ha comparado con placebo, por lo que aún no se han descrito con exactitud las concentraciones terapéuticas efectivas.^{4,5,16} Es así que se ha reportado que en cirugía de escoliosis al compararse la efectividad del AEAC en adolescentes, sin considerar el peso corporal, con dosis inicial de 5 g previo a la incisión de la piel seguido por la infusión continua de 1 g/hr hasta el cierre de la piel contra placebo, se concluyó que AEAC resultó ser un fármaco eficaz en la prevención de sangrado intraoperatorio en los pacientes operados.⁹ Así mismo, en una revisión de 10 años, en la que se estudió la intervención con administración de AEAC de 100 mg/kg en bolo seguida de infusión de 30 mg/kg/hr durante 72 hrs, concluyeron que el AEAC en pacientes de alto riesgo en circulación extracorpórea redujo significativamente la incidencia de sangrado del sitio quirúrgico, y que permanece como una herramienta valiosa para la prevención de la hemorragia en estos pacientes.¹⁰

En éste contexto, son diversas las publicaciones que han reportado la efectividad del uso del AEAC cuando se compara ésta intervención con un placebo, pero la evidencia disponible aún es inconsistente en cuanto a con qué esquema de dosificación se obtiene un menor sangrado transoperatorio. En una revisión sistemática publicada por la colaboración Cochrane, en los 16 ensayos que se incluyeron, la eficacia de la EACA versus placebo en cirugía cardíaca, cirugía ortopédica y cirugía hepática; los regímenes de dosis para EACA también variaron significativamente entre los estudios, la dosis de carga o bolo de EACA oscilo de 80 mg a 15 g, o 75 a 150mg/kg y la dosis de mantenimiento de EACA empleada

iba desde 1g/hr hasta 2g/hr; o también, de 12.5mg/kg/hr a 30mg/kg/hr infundidos durante distintos períodos de tiempo.⁷

Se realizó una revisión sistemática acerca del uso de antifibrinolíticos (ácido tranexámico, aprotinina, ácido aminocaproico) en cirugía pediátrica y sus implicaciones en cirugía craneofacial, cardiotorácica y espinal. Las dosis de carga de AEAC fueron de 100mg/kg, infusión posterior de 10 mg/kg/hr para cirugía espinal, dosis de carga de 75-150mg/kg con infusión de 30-100mg/kg/hr en cirugía cardiotorácica, sin embargo, hay pocos reportes de su uso en cirugía craneofacial, dentro de los resultados se menciona reducción estadísticamente significativa en el sangrado, así como disminución en los volúmenes de transfusión en relación al grupo placebo. El riesgo relativo para eventos adversos no fue estadísticamente significativo a través del análisis.¹⁹

Así mismo, se realizó otro estudio en cirugía torácica, con administración de AEAC de 100 mg/kg después de la inducción anestésica y antes de la incisión quirúrgica y esta dosis se repitió si el procedimiento duró más de 4 hrs, donde concluyen que puede ser una alternativa más en la disminución del sangrado posoperatorio en la cirugía de pulmón y contribuye a la disminución de las transfusiones homólogas en este período, con la ocurrencia de mínimos efectos adversos.⁶ Existe evidencia de estudios multicéntricos como lo reportado por Horwitz y cols, en donde evaluaron al ácido épsilon aminocaproico en la prevención de sangrado en niños que serían sometidos a circulación extracorpórea, utilizando dosis de carga 100 mg/kg seguidas de 25 mg/kg/hr por 72 hrs; concluyeron su eficacia y seguridad en neonatos con ésta dosis.¹¹

Se han tratado de formar modelos farmacocinéticos para determinar cuáles son las dosis apropiadas, las cuales sean seguras y eficaces, se ha demostrado que las infusiones mantienen concentraciones séricas terapéuticas de una mejor manera. En cirugía cardiotorácica existe un régimen que demuestra niveles plasmáticos para lograr el 95% de eficacia, el cual incluye 75mg/kg por 10 minutos, 75mg/kg en circulación extracorpórea, así como 75mg/kg/hr en infusión tras el primer bolo administrado. Esto es en un modelo bicompartimental, tomando en cuenta las variables farmacocinéticas donde se muestra que los niños requieren dosis de carga y mantenimiento mayores que las de un adulto.²⁰ En otro modelo bicompartimental publicado en 2013, establece dosis y concentración similares a las necesarias en adultos para lograr hemostasia adecuada, siendo esta: dosis de carga de 100 mg/kg seguido de infusión continua de 40 mg/kg/hr por 4 horas para mantener una

concentración en estado estable de 130 mcg/ml en 95% de los pacientes, población estudiada desde los 7.7kg hasta los 11.8kg; siendo que aproximadamente 65-75% aparecerá en orina sin cambios en orina. ²¹

En relación al estudio de ácido épsilon amino caproico (EACA) en craneosinostosis, Hsu y *co/s* reportan que EACA puede costar hasta 225 veces más barato que el ácido tranexámico por cirugía, así como el su uso se asoció a menor cálculo de sangrado, menor cantidad de sangrado por los drenajes en 24hrs (26%) y menor volumen transfundido. Hubo diferencia estadísticamente significativa en la duración del procedimiento al compararlo con placebo (233 & 210 minutos), siendo estos hallazgos consistentes con los encontrados a cirugía en cardiología. No reportaron eventos de trombosis, convulsiones o falla renal. ²²

En un estudio recientemente realizado donde se evaluaron pacientes desde 2012 a 2014, administraron una dosis de carga de 50 mg/kg seguida de infusión titulada a 25 mg/kg/hr, encontraron una relación disminución de pérdidas sanguíneas en procedimientos cortos, con una baja incidencia de eventos adversos incluso a dosis altas tanto con ácido tranexámico como con ácido aminocaproico. En neonatos reportan concentración necesaria para prevenir fibrinólisis de 44.2 - 47.8 mcg/ml *in vitro*. Se reafirma que para lograr una concentración como en el adulto de 130 mcg/ml se requiere dosis de carga y mantenimiento de 100mg/kg y 40 mg/kg/hr respectivamente. ²³

Por lo anterior, es evidente la falta de estudios que demuestre cuáles son los esquemas de dosificación que garanticen, en éste grupo poblacional, los mejores resultados y los menores efectos adversos al utilizar AEAC para disminución de sangrado transoperatorio en población pediátrica, lo que hace necesario el conocer la dosis y el esquema adecuado del AEAC.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La craneosinostosis se define como el cierre prematuro parcial o total de una o múltiples suturas craneales, tiene una incidencia de 1/1800 nacidos vivos, y aún no se conoce la causa de esta fusión prematura. Para evitar el aumento de la presión intracraneal y retraso en el desarrollo consecuente y problemas de aprendizaje, se debe realizar corrección quirúrgica en el primer año de vida. Ésta cirugía es considerada como de riesgo de sangrado significativo; los volúmenes de transfusión en pacientes pediátricos sometidos a corrección quirúrgica de craneosinostosis varían de un 20%, hasta cinco veces el volumen total sanguíneo estimado y con frecuencia requieren transfusión de eritrocitos, que se ha asociado con eventos adversos graves, incluyendo aumento en la morbi-mortalidad. Se han estudiado diversos mecanismos para evitar el sangrado intracraneal; el ácido épsilon aminocaproico se sabe es eficaz para disminución de sangrado transoperatorio, sin embargo, aún no se ha reportado evidencia consistente que describa el esquema de dosificación con el cual se obtendrán mejores resultados en éste grupo poblacional.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Habrá disminución de sangrado y uso de hemoderivados con dos vías de administración de ácido épsilon aminocaproico sin presentar eventos adversos derivados de su administración?

JUSTIFICACIÓN

La cirugía para corregir craneosinostosis se divide en cirugía temprana (3 – 6 meses) y tardía (mayor a 6 meses, entre 9 y 12 meses). En los últimos dos años correspondientes a enero de 2015 a diciembre de 2016 dentro del Instituto Nacional de Pediatría, se han intervenido treinta y siete pacientes, 21 casos y 16 respectivamente con problemas diversos de craneosinostosis, siendo un promedio de 1 a 3 casos programados por mes.

Una de las consideraciones más importantes de la craneosinostosis consiste en controlar la pérdida de sangre que se produce con este tipo de procedimientos. Este control puede ser especialmente delicado, dado que la mayor parte de estas intervenciones se practica sobre lactantes pequeños. Aunque la mayoría de los pacientes son lactantes que pesan más de 5 kg, el volumen de sangre es de 80 ml/kg. Se ha observado una pérdida sanguínea media de 91 ml, lo que es aproximadamente el 66% del volumen calculado de hematíes del paciente durante el período perioperatorio en la reparación quirúrgica de la craneosinostosis. Se conoce que hasta el 96.3% de los pacientes reciben una transfusión de hematíes, y la media de transfusión intraoperatoria ha sido de 72.1 ml, aproximadamente el 55.6% del volumen de sangre calculado.

Por lo anterior consideramos que el AEAC es una herramienta terapéutica útil para disminuir el sangrado transoperatorio y consumo de hemoderivados en este tipo de pacientes tomando en cuenta que los niños sometidos a procedimientos quirúrgicos con gran pérdida sanguínea se enfrentan a los riesgos que conlleva la transfusión sanguínea, y a las secuelas de las complicaciones relacionadas con la transfusión durante un período de tiempo más largo, aumentando así la morbi-mortalidad; además de disminuir los costos que conllevan las transfusiones sanguíneas, conociendo que el ácido épsilon aminocaproico es más económico (5 grs=1-2 dólares); aunque en niños se desconoce qué esquema de dosificación de ácido épsilon aminocaproico es más eficaz y seguro, por lo que pretendemos conducir éste estudio piloto para describir el resultado de su uso en población pediátrica, para que con los resultados de este estudio se pueda plantear un diseño con mayor gradiente de causalidad.

OBJETIVO GENERAL:

Describir la efectividad y la seguridad de dos esquemas de dosificación de ácido épsilon aminocaproico en paciente con cirugía de craneosinostosis para disminuir sangrado transoperatorio y consumo de hemoderivados.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1.- Describir el estimado de sangrado transoperatorio con los dos diferentes esquemas de dosificación de ácido épsilon aminocaproico en cirugía de craneosinostosis.
- 2.- Describir el consumo de hemoderivados en pacientes durante cirugía de craneosinostosis con el uso de ácido épsilon aminocaproico en dos diferentes esquemas de dosificación
- 3.- Describir las alteraciones en: tiempo de protrombina (TP), y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTP); con el uso de ácido épsilon aminocaproico, en los dos esquemas de dosificación en pacientes sometidos a cirugía de craneosinostosis.
- 4.- Describir la presencia de eventos relacionados al uso de antifibrinolíticos, con enfoque especial en: convulsiones, anafilaxia, eventos trombóticos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño: Estudio piloto, descriptivo, experimental, prospectivo y longitudinal para evaluar dos intervenciones, con esquemas diferentes de dosificación de ácido épsilon aminocaproico de un grupo de pacientes con diagnóstico de craneosinostosis.

Población objetivo: pacientes pediátricos con craneosinostosis dentro del instituto.

Población elegible: pacientes pediátricos con craneosinostosis que acuden al Instituto Nacional de Pediatría para tratamiento quirúrgico, dentro del período de Junio de 2017 a Noviembre de 2017.

Metodología: Previa autorización por el Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Pediatría y obtención del consentimiento bajo información de los pacientes por escrito, se realizará este estudio piloto, observacional, prospectivo, longitudinal; con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de ácido épsilon aminocaproico en dos diferentes esquemas de dosificación en cirugía de craneosinostosis para disminuir sangrado transoperatorio y consumo de hemoderivados.

Los pacientes programados a corrección de craneosinostosis y que cumplan con los criterios de inclusión, previo consentimiento informado, se asignarán a alguno de los dos grupos:

Grupo 1: se le realizará impregnación con ácido épsilon aminocaproico 100 mg por kg de peso vía intravenosa administrada en bolo al iniciar procedimiento anestésico, posteriormente 25 mg por kg de peso por hora en infusión aforados en jeringa de 20 cc de solución fisiológica 0.9% para pasar en mililitros por hora.

Grupo 2: se les administrará ácido épsilon aminocaproico 100 mg por kg de peso vía intravenosa en bolo al iniciar procedimiento anestésico y posteriormente dosis de bolo a 100 miligramos por kilogramo de peso cada 2 hrs (vida media de AEAC de 80 a 120 minutos). Los fármacos se prepararán y administrarán por médicos residentes y adscritos del servicio de anestesiología.

La asignación será enmascarada tanto al paciente como al clínico, la aleatorización será apoyada por medio de sobres opacos sellados, siendo cinco para cada método de intervención y elegido previo a la preparación del medicamento para iniciar su dosis de impregnación y continuar con su horario o infusión según sea el caso.

La medición de las variables se realizará por anestesiólogos, siendo la variable principal la medición de sangrado transoperatorio: leve (0-15% de VSC), Moderado (15-30% VSC) y severo (más del 30% VSC), las otras variables serán: consumo de hemoderivados, alteraciones en TP, TTP, Plaquetas, todas ellas medidas antes y después de la administración de ácido épsilon aminocaproico, también serán reportados eventos adversos atribuibles al medicamento (convulsiones, anafilaxia, eventos trombóticos).

Tamaño de la muestra: A pesar de que el Instituto Nacional de Pediatría es un centro de concentración, la patología en estudio (craneosinostosis) no es común comparada con otras, de antemano se conoce que para este proyecto se trabajará con una muestra pequeña de pacientes, con lo cual no sería válido suponer que tendríamos una distribución normal de nuestros datos, tampoco podríamos cumplir con el teorema del límite central ya que no se alcanzará una n de 100 por lo menos en un corto plazo.

En el Instituto Nacional de Pediatría se operan alrededor de 15-20 pacientes por año con craneosinostosis (siendo de 1-3 pacientes por mes), con estos antecedentes consideramos realizar este estudio piloto con 10 pacientes, lo que nos permitirá obtener conclusiones preliminares, por lo que el muestreo será por conveniencia.

Con los resultados de esta fase piloto se podrá realizar el cálculo de tamaño de muestra para un estudio de mayor gradiente de causalidad.

Criterios de inclusión:

Pacientes programados para craneosinostosis.

Edad de 3 meses a 3 años.

Estado físico ASA I-II.

Pacientes cuyos niveles de plaquetas, Tiempo de protrombina (TP), Tiempo parcial de tromboplastina activado (TTP), se encuentren dentro de parámetros normales.

Pacientes cuyos padres hayan firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

Paciente con riesgo para tromboembolia.

Pacientes con alteración de coagulación.

Paciente con alteraciones renales.

Paciente con patología hepática.

Criterios de eliminación:

Paciente con necesidad de uso de otros hemostáticos (desmopresina).

Pacientes con lesión vascular durante procedimiento quirúrgico.

Ubicación del estudio: El estudio se llevará a cabo en las instalaciones de quirófano del Instituto Nacional de Pediatría.

VARIABLES: Las variables de respuesta a medir son sangrado transoperatorio, con la cual se va evaluar la efectividad del ácido épsilon aminocaproico en dos diferentes esquemas de dosificación, para describir el sangrado transoperatorio y consumo de hemoderivados. Las variables de respuesta que se van a medir para evaluar seguridad, son alteraciones en la coagulación antes y después de la administración de ácido épsilon aminocaproico, las cuales serán medidas con tiempo de protrombina-TP, tiempo parcial de tromboplastina activado-TTP, y plaquetas, así como eventos adversos atribuibles a la administración de AEAC. (VER ANEXO 1).

Análisis estadístico: descriptivo. Se obtendrá la frecuencia de las variables: sexo y clasificación ASA. Se reportará la media y desviación estándar de las variables: peso, edad, sangrado transoperatorio, consumo de hemoderivados, hemoglobina, hematocrito, recuento plaquetario, TP, TTP, volumen sanguíneo circulante, si se presenta algún evento adverso y de qué tipo, descritos por grupo de intervención.

Consideraciones éticas: El presente proyecto sigue las disposiciones de la "Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud" y se ajusta a las Buenas Prácticas Clínicas; para su ejecución deberá ser aprobado por la Comisión de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría.

Participarán profesionales de la salud para cuidar de la integridad del paciente. Con respecto a la ley enunciada previamente se trata de una investigación con riesgo mínimo, prospectivo, obteniendo datos de una maniobra terapéutica de un medicamento que está aprobado para su venta, que se usa rutinariamente en otro tipo de cirugías y su rango de eventos adversos es casi nulo, evaluando dosis para su administración, definido en el artículo 17 y 65 de la misma, donde el beneficio supera al del riesgo.

La realización del estudio no afectará prestación de servicios en salud pertinentes y oportunos, incluyendo el manejo anestésico, se contará con consentimiento informado para garantizar el derecho a la autonomía de los pacientes.

En la actualidad se cuenta en el Instituto Nacional de Pediatría con el medicamento a utilizar con estos pacientes (ácido épsilon aminocaproico - AMIKAR), así como anestesiólogos capacitados en la toma de muestras e interpretación de sus resultados. La administración del fármaco no implica mayor riesgo al paciente dentro del estudio.

Adicionalmente el laboratorio clínico cuenta con los recursos necesarios para procesar los exámenes de rutina solicitados en estos pacientes (hemoglobina, hematocrito, recuento plaquetario, TP, TTP).

RESULTADOS

Contando con la autorización del Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Pediatría (INP), se llevó a cabo un estudio piloto, de tipo experimental, descriptivo, prospectivo, para evaluar la efectividad y seguridad de la administración de ácido aminocaproico en dos diferentes esquemas de dosificación en cirugía de craneosinostosis, con la finalidad de disminuir sangrado transoperatorio y consumo de hemoderivados.

Se incluyeron diez pacientes programados de forma electiva para corrección de craneosinostosis dentro del INP, con ASA I – II, edad de 3 meses a 3 años, sin alteraciones de la coagulación preoperatoria, cuyos padres firmaron de conformidad el consentimiento informado, a partir de junio de 2017, realizando el muestreo por conveniencia y asignando cinco pacientes tanto al grupo 1, como al grupo 2, predominando el género masculino dentro de la población estudiada, con un peso promedio de 7 kg (Tabla 1). El tipo de craneosinostosis predominante fue tanto de tipo sagital como metópica (Tabla 2).

Grupo 1: impregnación con ácido épsilon aminocaproico a 100mg/kg de peso, endovenoso, al iniciar el procedimiento anestésico y al menos media hora previo a la incisión quirúrgica, mantenimiento a 25 mg/kg/hr aforados en jeringa de 20cc de solución fisiológica 0.9%.

Grupo 2: se administró ácido épsilon aminocaproico a 100mg/kg de peso, endovenoso, al iniciar el procedimiento anestésico y al menos media hora antes de la incisión quirúrgica, continuando mantenimiento con bolo horario a la misma dosis cada dos horas y hasta finalizar la cirugía.

Tabla 1. Datos demográficos

PACIENTE	GRUPO	EDAD	PESO	GÉNERO	ASA
1	2	5 meses	5.3 kg	F	II
2	1	8 meses	9kg	M	I
3	2	7 meses	7 kg	M	II
4	1	8 meses	9 kg	M	II
5	2	1ª 8 meses	9.9 kg	M	II
6	1	1ª 6 meses	10 kg	M	II
7	2	1ª 1 mes	10 kg	M	II
8	1	1ª 8 meses	13.7 kg	M	II
9	2	8 meses	6 kg	F	I
10	1	5 meses	5 kg	F	II

F (Femenino), M (Masculino).

La variable principal a estudiar fue el sangrado transoperatorio, representado en mililitros, así como en porcentaje relacionado al volumen sanguíneo circulante calculado para la edad y derivado de ello, la clasificación del sangrado en: leve (0 – 15%), moderado (15 – 30%) y severo (> 30%), ubicando a la mayoría de los pacientes en categorías de moderado a severo (Gráfica 1).

Gráfica 1. SANGRADO TRANSOPERATORIO

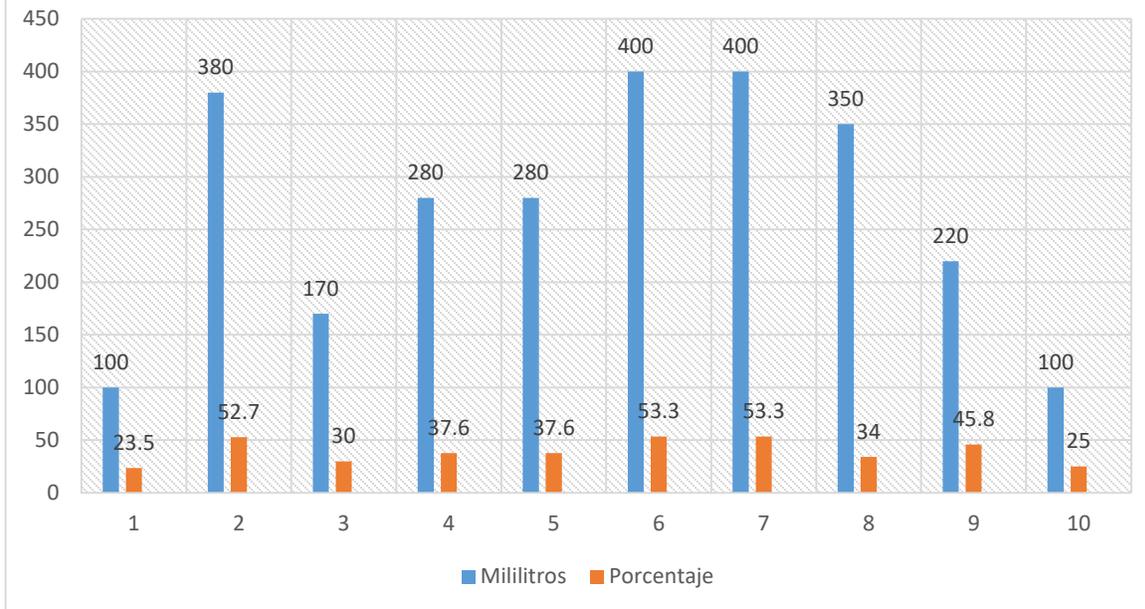
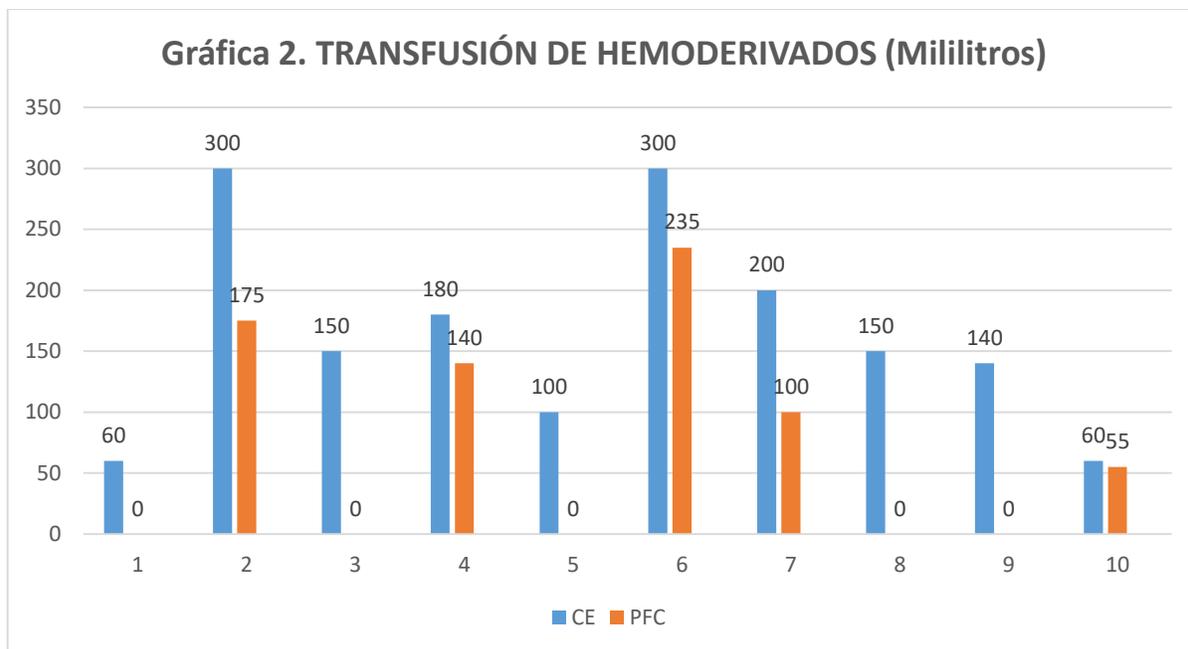


Tabla 2. Datos quirúrgicos.

PACIENTE	TIPO CRANEOSINOSTOSIS	TIEMPO ANESTÉSICO	TIEMPO QUIRÚRGICO
1	Sagital	270 min	120 min
2	Oxicefalia	320 min	186 min
3	Sagital	440 min	110 min
4	Braquicefalia	300 min	225 min
5	Metópica y coronal	285 min	145 min
6	Metópica y coronal	350 min	215 min
7	Metópica	370 min	240 min
8	Sagital	260 min	140 min
9	Bicoronal	340 min	195 min
10	Sagital	270 min	120 min

Dentro de las variables secundarias a estudiar, se incluyeron: cantidad de hemoderivados transfundidos (concentrado eritrocitario, plaquetas, crioprecipitados, plasma fresco congelado), tiempos de coagulación y determinación de plaquetas pre y postquirúrgico; muy importante, eventos adversos secundarios a la administración del medicamento (convulsiones, anafilaxia, eventos trombóticos).

Todos los pacientes incluidos en la muestra requirieron de transfusión de concentrado eritrocitario desde 10-30 mL/kg, y solo un 40% la administración de plasma fresco congelado de 10-24 mL/kg (Gráfica 2 y tabla 3).



CE (Concentrado eritrocitario), PFC (Plasma fresco congelado)

Tabla 3. Transfusión de hemoderivados

PACIENTE	GRUPO	CE mL/Kg	PFC mL/Kg
1	2	11.3	0
2	1	33	19
3	2	21.4	0
4	1	20	15
5	2	10	0
6	1	30	23.5
7	2	20	10
8	1	11	0
9	2	23	0
10	1	11	0

CE (Concentrado eritrocitario), PFC (Plasma fresco congelado).

Tabla 4. Niveles de hemoglobina y hematocrito.

PACIENTE	Hb i	Hb f	Hcto i	Hcto f
1	12.8	11.4	36.6	34.1
2	13	11.4	38	34.1
3	11.7	9.1	36.3	27.6
4	12	9.9	36.2	29
5	13.3	10.1	40.2	31.4
6	12.6	11.4	38.6	34.8
7	14.6	10.1	43.6	30.4

8	14.9	12.1	43.7	35.1
9	13.9	11.8	42.7	35.9
10	12.8	11.4	36.6	34.1

i (inicial) f (final)

Se tomaron muestras sanguíneas previo y posterior al procedimiento quirúrgico, sin encontrar alteraciones significativas en los tiempos de coagulación y en niveles de plaquetas, sin existir reporte de algún evento trombotico, o bien, por el contrario, sangrado clínico significativo que requiriera continuar con la administración de hemoderivados.

Tabla 5. Coagulación.

PACIENTE	TP i	TP f	INR i	INR f	Ptas i	Ptas f
1	11	11.4	1.03	1.06	258mil	254mil
2	14	15.9	1.21	1.38	312mil	136mil
3	10.5	12	0.94	1.06	462mil	198mil
4	9.6	12	1.12	1.1	268mil	267mil
5	12.6	13	1.12	1.14	466mil	264mil
6	11.3	12.1	1.03	1.5	456mil	229mil
7	12.7	12.7	1.05	1.09	129mil	244mil
8	11.1	12.9	0.9	1.09	303mil	206mil
9	10.4	12.7	0.9	1.06	325mil	449mil
10	11	14	1.03	1.06	258mil	254mil

i (inicial), f (final).

En ningún paciente se reportó algún evento adverso secundario a la administración de ácido épsilon aminocaproico.

Observando ambos grupos por esquema de administración, los resultados de acuerdo a la cantidad de sangrado y porcentaje representativo por peso para el grupo de edad, así como transfusión de concentrado eritrocitario no varían, los pacientes del grupo 1 (administración en infusión) recibieron de 11 - 33 mL/kg de paquete globular, siendo que los pacientes del grupo 2 (administración en bolo horario) recibieron de 10-30 mL/kg. El sangrado transoperatorio en el grupo 1 correspondió de 23.5% – 53.3% (dos pacientes tuvieron pérdidas hemáticas mayores a 50%), en el grupo 2 el sangrado fue de 25% - 53% (solo un paciente sangró más de 50%). La mayor diferencia se hace notar en la transfusión de plasma fresco congelado; los pacientes del grupo 1, cuatro de cinco incluidos, recibieron de 10 – 23.5 mL/kg; de los pacientes del grupo 2, solo uno de cinco participantes requirió la administración a 10 mL/kg.

Analizando en retrospectiva a un grupo de pacientes con características demográficas similares, y sometidos a los mismos procedimientos quirúrgicos, observamos que con respecto al sangrado (variable principal a estudiar), solo dos de ellos presentaron un sangrado correspondiente a más del 50% del volumen sanguíneo circulante (VSC), en contraste con el grupo donde no se administró antifibrinolítico, los diez pacientes presentaron sangrado severo y, el total correspondió a más del 40% del VSC estimado para la edad. Traduciendo esto en transfusión de hemoderivados, el promedio administrado de concentrado eritrocitario en pacientes con uso de AEAC fue de 19 mL/kg, siendo de 29.5 mL/kg en el grupo comparativo (sin AEAC); el promedio de plasma fresco congelado en el grupo con antifibrinolítico fue de 7.8 mL/kg, contrapuesto a una dosis más elevada en

pacientes sin AEAC, el cual fue de 16.8 mL/kg. También cabe mencionar que fue necesario la transfusión de hemoderivados en el postoperatorio de algunos pacientes del grupo sin antifibrinolítico, contrario al grupo piloto que no requirieron transfusión (Tabla 6).

Cabe mencionar que esta última descripción se hizo con la finalidad de obtener información adicional al comparar nuestro grupo piloto con un grupo histórico de mismas características, por lo tanto no se hizo un análisis estadístico formal ya que no fue objetivo del estudio.

Tabla 6. Grupo comparativo

PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
EDAD	6/12	1ª 2/12	6/12	6/12	2ª	1ª 7/12	1ª 1/12	2ª	6/12	6/12
PESO	6.1 kg	9.5 kg	7 kg	4.3 kg	11.5 kg	9.5 kg	8.2 kg	10.7 kg	5.3 kg	6 kg
GÉNERO	M	F	M	F	M	M	M	M	F	M
TIPO CX	Dolicocefalia	Plagiocefalia	Bicoronal	Sagital	Bicoronal	Bicoronal	Coronal Der	Sagital	Trigonocefalia	Dolicocefalia
VSC	488 ml	712 ml	560 ml	344 ml	805 ml	712 ml	615 ml	749 ml	424 ml	480 ml
ASA	II	I	I	I	II	II	I	II	II	II
TP basal	10.9	11.2	10	12.7	11.4	12.8	11.7	13.4	11.9	10.8
TP postqx	13.6	12	11.6	Sin muestra	12.5	Sin muestra	12.6	10.7	12.4	13.5
INR basal	0.99	0.93	0.83	1.11	0.95	1.07	1.09	1.12	0.99	0.9
INR postqx	1.29	1	0.97	Sin muestra	1.04	Sin muestra	1.17	0.98	1.03	1.2
PTAS basal	436 mil	307 mil	582 mil	264 mil	328 mil	494 mil	221 mil	298 mil	451 mil	430 mil
PTAS postqx	243 mil	165 mil	309 mil	126 mil	155 mil	188 mil	264 mil	159 mil	202mil	240 mil
Hb basal	12.6	13.2	11.6	11.6	12.5	12.5	8.6	13.2	11.1	12
Hb postqx	9.2	10	11.4	7.6	11.4	12	9.4	10.1	9.8	9
Hcto basal	35.4	39.7	35.6	34.7	36.5	38	28.9	32.8	34.3	35.4
Hcto postqx	28.7	30.2	35.8	23.3	34.6	35.8	29.7	30.9	30.4	28.7
% Sangrado	250 ml 51% Severo	450 ml 63% Severo	250 ml 44.3% Severo	200 ml 58% Severo	420 ml 52% Severo	450 ml 63% Severo	250 ml 40.6% Severo	350 ml 46.7% Severo	320 ml 75% Severo	250 ml 52% Severo
Transfusión	150 ml	300 ml	220 ml	170 ml	360 ml	300 ml	120 ml	220 ml	250 ml	250 ml
CE	24 ml/kg	31 ml/kg	31.4 ml/kg	39.5 ml/kg	31.3 ml/kg	31.5 ml/kg	14.6 ml/kg	20.5 ml/kg	47 ml/kg	25 ml/kg
Transfusión	90 ml	180 ml	210 ml	80 ml	268 ml	166	84 ml	-----	100 ml	90 ml
PFC	15 ml/kg	19 ml/kg	30 ml/kg	18.6 ml/kg	23 ml/kg	17.4 ml/kg	10.2 ml/kg		19 ml/kg	15 ml

DISCUSIÓN

Si bien, el sustento del uso de ácido épsilon aminocaproico es bueno tanto en cirugía de columna, próstata, corazón y tórax. De acuerdo con lo reportado en estudios previos, no hubo ningún evento adverso asociado a la administración del medicamento.

Comenzando con la realización de un estudio piloto dentro de nuestro Instituto, con una muestra aún muy pequeña, todos los pacientes incluidos requirieron de transfusión de hemoderivados (tanto concentrado eritrocitario como plasma fresco congelado), con sangrados estimados reportados y categorizados de moderado a severo, aunque dentro de lo registrado y como resultados de estudios exitosos anteriores, no fue necesario la transfusión en el postoperatorio, ni ir más allá de la administración de un concentrado eritrocitario y un plasma fresco congelado por paciente, teniendo en cuenta que la variabilidad clínica en el criterio transfusional disminuyó, ya que el equipo de médicos tratantes permaneció constante.

Dentro de las limitantes a mencionar, destaca que a pesar de ser un centro de concentración para craneosinostosis, el número de casos durante un año continúa siendo escaso. Además de que las concentraciones de ácido épsilon aminocaproico durante el transanestésico no fue factible medirlas para saber si son las equiparables a las reportadas como efectivas en otros procedimientos. La estimación del sangrado transoperatorio depende del criterio y experiencia del anestesiólogo, e irá en relación directa con la cantidad de hemoderivados a infundir.

Por conclusión, tenemos en cuenta que para obtener resultados contundentes, se requiere ampliar el número de pacientes en los cuales se pueda seguir administrando ácido aminocaproico; teniendo en cuenta muy importantemente que los eventos adversos, de acuerdo a bibliografía previa y como parte de la introducción del medicamento en neurocirugía, no ha mostrado un efecto indeseado mayor al beneficio que se puede obtener.

REFERENCIAS

1. Jeffrey L. Koh, y Heike Gries. Tratamiento perioperatorio de los pacientes pediátricos con craneosinostosis. *Anesthesiology Clin N Am* 2007; 25: 465–481.
2. Christophe Dadure, M.D y cols. Intraoperative tranexamic acid reduces blood transfusion in children undergoing craniosynostosis surgery. *Anesthesiology* 2011; 114: 856–61.
3. Zuluaga Giraldo. Manejo del sangrado perioperatorio en niños. Revisión paso a paso. *Rev Colomb Anestesiol* 2013; 41(1): 50–56.
4. Vilchis López R y col. Eficacia del ácido épsilon aminocaproico en la reducción de sangrado posoperatorio en cirugía cardíaca. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2010; 15(1): 27-31.
5. Shilpa Verma, MBBS, Michael Eisses, MD, Michael Richards, BM, MRCP, FRCA. Estrategias de ahorro de sangre en anestesia pediátrica. *Anesthesiology Clin* 2009; 27: 337–351.
6. Dr. Alfonso R. León Vázquez, Dra. Larisa Martínez González y Dr. Sergio A. Orizondo Pajón. Uso del ácido épsilon aminocaproico en cirugía torácica electiva. *Rev Cubana Cir* 2001; 40(2): 112-8.
7. Henry D.A y col. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD001886.
8. Schouten ES, van de Pol AC, Schouten AN, Turner NM, Jansen NJ, Bollen CW. The effect of aprotinin, tranexamic acid, and aminocaproic acid on blood loss and use of blood products in major pediatric surgery: a meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2009 Mar; 10(2): 182-90.
9. Aguado Barrena y col. Uso del ácido épsilon-aminocaproico para disminuir el sangrado en la cirugía de escoliosis. *Rev Arg Anest* 2002; 60(5): 292-298.
10. Downard, ET AL. Impact of Amicar on Hemorrhagic Complications of ECMO: A TenYear Review. *Journal of Pediatric Surgery* 2003; 38(8): 1212-1216.

11. Horwitz ET AL. A multicenter trial of 6-aminocaproic acid (Amicar) in the prevention of bleeding in infants on ECMO. *Journal of Pediatric Surgery* 1998; 33 (11): 1610-1613.
12. Kenny Galvez and Claudia Cortes. Tromboelastografía: nuevos conceptos en la fisiología de la hemostasia y su correlación con la coagulopatía asociada al trauma. *Rev Colomb Anesthesiol* 2012.
13. Michael P. Eaton, MD. Antifibrinolytic therapy in surgery for congenital heart disease. *Anesth Analg* 2008; 106: 1087–1100.
14. Christian F. Weber, Matthias Klages, and Kai Zacharowski. Perioperative coagulation management during cardiac surgery. *Curr Opin Anesthesiol* 2013; 26: 60–64.
15. Jerrold H. Levy, David Faraoni, and Roman M. Sniecinski. Perioperative coagulation management in the intensive care unit. *Curr Opin Anesthesiol* 2013; 26: 65–70.
16. Esther S. Schouten y col. The effect of aprotinin, tranexamic acid, and aminocaproic acid on blood loss and use of blood products in major pediatric surgery: A meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10(2).
17. B. Craig Weldon, MD. Ahorro de sangre en anestesia pediátrica. *Anesthesiology Clin N Am* 2005; 23: 347–36.
18. Sandeep Chauhan, Akshay Kumar Bisoi, Beeraka Heramba Rao, M Sanjeeva Rao, Nita Saxena and Panangipalli Venugopal. Dosage of epsilon-aminocaproic acid to reduce postoperative blood Loss. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2000; 8: 15–8.
19. Marten N. Basta, Paul A. Stricker, Jesse A. Taylor. A systematic review of the use of antifibrinolytic agents in pediatric surgery and implications for craniofacial use. *Pediatr Surg Int* (2012) 28: 1059-1069.
20. Ririre D, James R, James O, cols. The Pharmacokinetics of ϵ -Aminocaproic Acid in Children Undergoing Surgical Repair of Congenital Heart Defects. *Anesth Analg* 2002; 94: 44-9.
21. Striker P. A, Zuppa A. F, Fiadjoe J. E, cols. Population pharmacokinetics of epsilonaminocaproic acid in infants undergoing craniofacial reconstruction surgery. *British Journal of Anaesthesia* 110 (5): 788-99 (2013).

22. Hsu G, Taylor J. A, Fiadjoe J. E, *co/s*. Aminocaproic acid administration is associated with reduced perioperative blood loss and transfusion in pediatric craniofacial surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 60 (2016) 158-165.
23. Thompson Mark, Saadeh Charles, Watkins Phillip, *co/s*. Blood loss and transfusion requirements with epsilon-aminocaproic acid use during cranial vault reconstruction surgery. *Journal of Clinical Anesthesia* 36 (2017) 153-157.

ANEXO 1

VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable
Sangrado transoperatorio	Volumen total de sangre perdida durante el procedimiento quirúrgico	Sangrado medido durante la cirugía	Leve 0-15% del VSC Moderado 15-30% del VSC Severo más del 30% del VSC	Cualitativa Ordinal politómica
Consumo de hemoderivados transoperatorio	Es la transfusión de sangre o sus componentes sanguíneos durante procedimiento quirúrgico	Cantidad de transfusión durante procedimiento	Mililitros	Cuantitativa Continua
Hemoglobina	Concentración de hemoglobina	Cantidad de hemoglobina determinado por laboratorio	Gramos por decilitro	Cuantitativa Continua
Hematocrito	Porcentaje ocupado por glóbulos rojos del volumen total de la sangre	Determinado por laboratorio	Porcentaje	Cuantitativa Continua
Recuento plaquetario	Número de plaquetas observadas en una muestra de sangre	Determinado por laboratorio	Células/mm ³	Cuantitativa Continua
Tiempo de protrombina	Tiempo que tarda el plasma en coagularse (vía extrínseca)	Determinado por laboratorio	Porcentaje	Cuantitativa Continua
Tiempo parcial de tromboplastina activado	Tiempo que tarda la sangre en coagularse (vía intrínseca)	Determinado por laboratorio	Porcentaje	Cuantitativa Continua

Clasificación ASA	Clasificación del estado físico preoperatorio de un individuo de acuerdo a la American Society of Anesthesiologists	Se basa de acuerdo al estado físico del paciente	En estados de I al V	Cualitativa Ordinal Politómica
-------------------	---	--	----------------------	-----------------------------------

Edad	Duración de la vida de un individuo desde su nacimiento, medida en unidades de tiempo.	Mediante la determinación de la ficha de identificación del paciente	Meses	Cuantitativa Continua
Sexo	Condición orgánica masculina o femenina	Características fenotípicas a la exploración	Femenino o masculino	Cualitativa Dicotómica
Peso	Masa corporal en kgs	Determinado por instrumento de peso	Kilogramos	Cuantitativa Continua
Volumen sanguíneo circulante (VSG)	Constituye la suma total de células y plasma sanguíneo circulante en un organismo	Calculado de acuerdo a la edad por kg de peso	Mililitros	Cuantitativa Continua
Tiempo anestésico	Es el tiempo que transcurre desde el inicio de procedimiento anestésico al término de éste.	Determinado por la hoja de enfermería y hoja de anestesia	En horas	Cuantitativa Discreta
Tipo de craneoplastía	Tipo de cirugía a realizar de acuerdo a edad y craneosinostosis	Reporte de cirugía realizada al finalizar el procedimiento	Avance frontoorbitario, por abordaje endoscópico, técnica de piel de oso	Cualitativa nominal
Tipo de craneosinostosis	Es la clasificación primaria de las craneosinostosis dependiendo de las suturas afectadas	Determinada en nota de expediente por neurocirujano tratante	Escafocefalia, trigonocefalia, plagiocefalia, oxicefalia ò turricefalia	Cualitativa nominal
Nombre de cirujano	Es el nombre de la persona que realiza la cirugía	Determinada en nota de expediente y nota de enfermería de quirófano	Se tomará el dato del expediente de la nota postoperatoria y/o postanestésica	Cualitativa nominal
Evento adverso	Algún incidente que puede generar daño al paciente atribuible a la administración del medicamento	Evento que ocurre y será reportado posterior a la administración del medicamento	Convulsiones Anafilaxia Eventos trombóticos	Cualitativa nominal

Anafilaxia	Reacción adversa sistémica presentada posterior a la administración del medicamento.	Afección de inicio agudo con manifestaciones Cutáneas y/o cardiovasculares respiratorias y/o gastrointestinales.	Angioedema, urticaria, sibilancias, datos de broncoespasmo, inestabilidad hemodinámica.	Cualitativa nominal
Convulsiones	Exceso de hiperactividad neuronal que da lugar a movimientos a contracciones musculares repentinas e involuntarias, trastornos sensitivos, distonías neurovegetativas, alteración en el estado de alerta.	Su manifestación se reporta casi anecdótica como la presencia de movimientos tónicoclónicos generalizados.	Presencia de movimientos tónicoclónicos en las primeras 6 hrs posterior a la administración del Cantifibrinolítico.	Cualitativa nominal
Eventos trombóticos	Formación de coágulo en el interior de vasos sanguíneos.	Existen solo reporte de casos hacia trombosis venosa profunda, sumamente raro trombosis de la arteria renal.	Determinación de cuenta plaquetaria, TP, TTP. Datos clínicos de alguna obstrucción vascular, de ser necesario ultrasonografía doppler.	Cualitativa nominal

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO EPSILON AMINOCAPROICO EN DOS DIFERENTES

ESQUEMAS DE DOSIFICACIÓN EN CIRUGÍA DE CRANEOSINOSTOSIS PARA DISMINUIR SANGRADO TRANSOPERATORIO Y CONSUMO DE HEMODERIVADOS: ESTUDIO PILOTO



Investigador Responsable: Dra. Erika León Álvarez.

Teléfono: 10840900 extensión: 1274

Se invita a usted y a su hijo (a) a participar en el presente estudio de investigación. Es necesario que usted decida si participarán o no en este. Lea cuidadosamente este formato y pregunte a los médicos del estudio cualquier duda al respecto.

Los niños que son programados para corrección de craneosinostosis está asociado a alto sangrado durante la cirugía y para corregirlo es necesario hacer transfusión de sangre y eso puede tener complicaciones y aumentar el tiempo que estará su hijo en el hospital.

Está comprobado que el uso de medicamentos como el ácido épsilon aminocaproico reduce el sangrado durante la cirugía, pero no se han realizado estudios que digan cuál es la manera de administración que tenga los mejores resultados, es por eso que estamos realizando este estudio para describir con qué opción de administración obtenemos los mejores resultados en cirugía de craneosinostosis.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Este estudio se llevará a cabo en las instalaciones del Instituto Nacional de Pediatría en el que se contempla participarán 10 niños que estén programados para cirugía de corrección de craneosinostosis de forma electiva, que no tengan enfermedades de: coagulación, riñones o hígado.

La participación de su hijo (a) es completamente voluntaria y ayudará a establecer un esquema de dosificación de un medicamento para disminuir el sangrado durante la cirugía de corrección de craneosinostosis y así disminuir la transfusión de sangre, lo cual puede ofrecer menos complicaciones después de la cirugía para los niños; aunque usted no recibirá compensación económica por la participación de su hijo (a), posiblemente tendrá un beneficio el que participe, debido a que, hasta ahora, éste medicamento no se le da a los niños programados para ésta cirugía en éste hospital, así que su hijo tendrá menor sangrado durante la cirugía y disminuirán las complicaciones, con lo que posiblemente tendrá una mejor y más rápida recuperación.

Ésta es una etapa inicial del estudio, donde al finalizar tal vez los resultados no sean concluyentes, si bien, pueden servir de base para proporcionar información y continuar realizándolo, logrando un mejor y mayor proyecto.

¿Implica algún riesgo?

El que se le administre éste medicamento a su hijo, puede causar que haga una reacción alérgica al medicamento, dadas por ronchas o urticaria, picazón en la piel o en los ojos, hinchazón de los labios, lengua o cara; además de mareos, convulsiones o eventos trombóticos, aunque la literatura ha establecido que el riesgo de presentarlos es poco frecuente o casi nulo. En caso de que esto pase se suspende el medicamento y se atenderá ésta reacción; se seguirá con su cirugía como está programada, sin llegar a presentar mayor complicación. Se realizará vigilancia de la coagulación en la sangre, para esto se va a realizar un estudio que se llama tiempos de coagulación, que detectan si hay alteraciones o no y en dado caso de que haya alguna alteración también se va a reportar y atender de forma adecuada y oportuna.

¿Quién cubrirá los costos del estudio?

Los gastos de este estudio, serán pagados por el servicio de anestesia cardiovascular del Instituto Nacional de Pediatría, el cual cuenta con el medicamento disponible, sin que su administración implique un costo extra para su familia.

Por favor lea este consentimiento de autorización y haga cualquier duda que tenga a los investigadores del estudio: Dra. Erika León Álvarez, Dra. María Guadalupe Gómez Leños, Dr. Orlando Tamariz Cruz, al teléfono 10840900 extensión 1274 del INP, en el servicio de anestesiología del Hospital.

En caso de que tenga dudas sobre los derechos del participante como paciente del Instituto Nacional de Pediatría, puede comunicarse con la Dra. Matilde Ruiz García, Presidente del Comité de Ética, al teléfono 10840900 extensión 1581, así como con los investigadores del estudio: Dra. Erika León Álvarez, Dr. Orlando Tamariz Cruz, al teléfono 10840900 extensión 1274.

Es importante que sepa que puede negarse a participar, sin que ésto afecte de alguna manera la calidad de la atención a su hijo (a), tampoco perderá ninguno de los derechos que actualmente tiene como paciente del Instituto y de la atención de sus médicos.

Los médicos del estudio pueden retirar de este estudio a su hijo (a) en caso de que se necesite otro tratamiento debido a su enfermedad o si el tratamiento establecido presente efectos desfavorables.

La información de su nombre e historia clínica son completamente confidenciales y serán utilizados únicamente por los investigadores y personal de salud para realizar éste estudio, la publicación que se genere no incluirán los datos de su hijo (a). No recibirá ningún pago por participar en el estudio, ni podrá ser contratado por los establecimientos de atención médica, personal de las disciplinas que no esté debidamente autorizado por las autoridades educativas competentes.

Al firmar a continuación acepto que:

1. He leído este formato de consentimiento.
2. He tenido la oportunidad de formular preguntas y estas han sido contestadas.
3. Entiendo que la participación de mi hijo (a) es voluntaria.
4. Acepto que mi hijo (a) participe en el estudio.
5. Doy permiso para que se use y comparta la información referente a mi hijo(a) como se describe en este formato.
6. Puedo elegir que mi hijo (a) no participe en el estudio o que lo abandone en cualquier momento comunicándolo al doctor del estudio.
7. Podría ser que mi hijo (a) tenga que abandonar el estudio sin mi consentimiento en caso de requerir otro tratamiento, si sufre algún efecto colateral relacionado con el estudio, o si no se sigue el plan de tratamiento del estudio.

Nombre del Niño	Fecha
Nombre y firma del Padre o Tutor	Fecha
Nombre y firma de la Madre o Tutor	Fecha
Nombre y firma de la persona que conduce la Revisión del Consentimiento	Fecha
Nombre y Firma del Testigo	Fecha

(Es conveniente que se anote su dirección)

Relación que tiene con el voluntario

Nombre y Firma del Testigo

(Es conveniente que se anote su dirección)

Relación que tiene con el voluntario

Recibí copia de este consentimiento

Nombre y Firma

Fecha

Fecha

ANEXO 3

CRONOGRAMA

Actividad	Agost Sept 2016	Dic 2016 Jun 2017	Nov 2016	Jul 2017 Nov 2017	Dic 2017	Feb 2018	Feb-Abr 2017
Revisión bibliográfica							
Aprobación por comité de investigación							
Elaboración de protocolo							
Recolección de datos							
Analogía estadística							
Presentación de resultados							
Publicación							

ANEXO 4

PRESUPUESTO

Cada frasco de ácido épsilon aminocaproico contiene 5g (250mg/ml). El peso promedio mayor correspondiente por edad para el tipo de cirugía (corrección a craneosinostosis) es de 10 kg.

De acuerdo al cálculo de dosis de carga y mantenimiento, en promedio un frasco será suficiente por paciente, con lo cual para este estudio se contempla el uso de 10 frascos de Amikar, precio nacional estimado institucional corresponde a 800MXN (total 8000 MXN).

Ácido épsilon aminocaproico es un medicamento con el que se cuenta en anestesia cardiovascular, por lo que dicho servicio proporcionará los necesarios, sin implicar costo adicional dentro del estudio para el paciente.

Los estudios de laboratorio correspondientes a tiempos de coagulación (TP, TTPa), así como biometría hemática (para determinación de hemoglobina, hematocrito, plaquetas) son realizados de rutina por lo que no implica un costo extra para los pacientes.

ANEXO 5

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Fecha _____

Nombre _____

No. Expediente _____

Edad _____ Peso(kg) _____ Talla(cm) _____ Sexo: F M

Grupo: 1 2 Tipo de craneosinostosis _____ Cirujano _____

VSC _____ ASA _____ Tiempo Anestésico (hrs) _____ Tiempo quirúrgico (hrs) _____

DATOS BASALES		DATOS AL TÉRMINO DE CIRUGÍA	
TP		TP	
TTP		TTP	
Plaquetas		Plaquetas	
Hb		Hb	
Hcto		Hcto	

Sangrado Transoperatorio

Leve (0-15% VSC)

Moderado (15-30% VSC)

Severo (más del 30% VSC)

Transfusión (ml x kg)

Concentrado eritrocitario		Crioprecipitados	
Plasma fresco congelado		Plaquetas	

Existió algún evento adverso: Si _____ No _____

De qué tipo: _____