



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

EFICACIA Y SEGURIDAD DE ACIDO EPSILON
AMINOCAPROICO EN DOS DIFERENTES ESQUEMAS DE
DOSIFICACIÓN EN CIRUGÍA DE CRANEOSINOSTOSIS PARA
DISMINUIR SANGRADO TRANSOPERATORIO Y CONSUMO
DE HEMODERIVADOS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

RAMONA BERENICE MIRANDA BOJORQUEZ

TUTOR:

DRA. ERIKA LEÓN ÁLVAREZ



MEXICO,DF. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



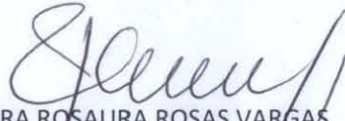
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.


EFICACIA Y SEGURIDAD DE ACIDO EPSILON AMINOCAPROICO EN DOS DIFERENTES
ESQUEMAS DE DOSIFICACION EN CIRUGIA DE CRANEOSINOSTOSIS PARA DISMINUIR
SANGRADO TRANSOPERATORIO Y CONSUMO DE HEMODERIVADOS



DRA ROSAURA ROSAS VARGAS
Directora de Enseñanza



DR MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



DR LUIS ALFONSO DIAZ FOSADO
Profesor Titular del Curso de Subespecialidad en Anestesiología Pediátrica



DRA ERIKA LEON ALVAREZ
Tutor de Tesis

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	4
ANTECEDENTES.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACION.....	10
OBJETIVO GENERAL.....	11
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	11
HIPOTESIS.....	11
MATERIAL Y METODOS.....	12
TAMAÑO DE LA MUESTRA, RECLUTAMIENTO Y ALEATORIZACION.....	13
POBLACION DE ESTUDIO.....	13
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	14
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	14
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	14
UBICACIÓN DEL ESTUDIO.....	14
VARIABLES.....	14
ANALISIS ESTADISTICO.....	15
CONSIDERACIONES ETICAS.....	15
REFERENCIAS.....	17
ANEXO 1-VARIABLES-.....	20
ANEXO 2- CARTA DE CONSENTIMIENTO-.....	23
ANEXO 3- CRONOGRAMA-.....	28
ANEXO 4- PRESUPUESTO-.....	29
ANEXO 5- INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN-.....	30

RESUMEN ESTRUCTURADO

ANTECEDENTES: La craneosinostosis tiene una incidencia de 1 en 1800 nacidos vivos¹ Actualmente el único tratamiento efectivo es la remodelación quirúrgica del cráneo en el primer año de vida.^{1,2} y está asociada con sangrado transoperatorio sustancial, que con frecuencia requiere transfusión sanguínea; la hipovolemia producida por pérdidas sanguíneas es una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente quirúrgico pediátrico.² Han sido estudiadas numerosas técnicas para reducir el sangrado, la mayoría resultado decepcionantes con bajos beneficios en cuanto a los requisitos de transfusión.^{3,17}

Uno de éstos métodos ha sido el uso del ácido épsilon aminocaproico, el cual tiene una acción inhibitoria sobre el sistema enzimático fibrinolítico, impidiendo 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, su efectividad se ha comprobado en población pediátrica sometida a otros procedimientos quirúrgicos; sin embargo, no se ha descrito qué esquema de dosificación es más efectivo y seguro para disminuir sangrado transoperatorio.^{4,5,16}

OBJETIVO GENERAL: Comparar dos diferentes esquemas de dosificación de ácido épsilon aminocaproico en niños sometidos a cirugía de craneosinostosis para disminuir sangrado transoperatorio y consumo de hemoderivados.

MATERIAL Y METODO: Ensayo Clínico Aleatorizado **Población de estudio:** Se estudiarán 283 pacientes programados para cirugía de craneosinostosis aleatorizados a uno de los dos grupos: grupo 1: dosis de carga más infusión continua; grupo dos: dosis de carga y bolo cada 2 hrs.

Análisis estadístico: Se hará un análisis descriptivo de las variables demográficas, posteriormente se compararán los esquemas de dosificación de acuerdo a las variables independientes mediante pruebas de ji cuadrado o U de Mann-Withney. En caso de encontrar significancias estadísticas, se ensamblará un modelo de regresión logística múltiple, teniendo como variable dependiente el sangrado transoperatorio; ajustado por: grupo experimental, edad, sexo, peso y tipo de cirugía.

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 sinostotada 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 éstas a su vez, en simples: escafocefalia, trigonocefalia, plagiocefalia, oxicefalia y turricéfalia; 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 las 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 periodo 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, 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 que 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 aun 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 estudio 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

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 mas 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 estudio 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

Por lo anterior, es evidente la falta de estudios que demuestre cuales 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 más utilizado es el ácido épsilon aminocaproico que se sabe que es eficaz para disminución de sangrado transoperatorio sin embargo, aun no se ha reportado evidencia consistente que describa el esquema de dosificación con el cual se obtendrán mejores resultados, en éste grupo poblacional.

JUSTIFICACIÓN

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, más o menos 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 considerando 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 ácido épsilon aminocaproico es más económico (5 grs=1-2 dolares); aunque en niños se desconoce qué esquema de dosificación de ácido épsilon aminocaproico es más efectivo y seguro, si administrado con impregnación en bolo seguida por infusión continua y así mantener concentraciones plasmáticas del fármaco, ó administrada en bolos cada 2 horas y esto debido a que la vida media de AEAC es de 2 hrs.

OBJETIVO GENERAL

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

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Comparar el sangrado transoperatorio con dos diferentes esquemas de dosificación de ácido épsilon aminocaproico en cirugía de craneosinostosis.
- 2.- Describir y comparar el consumo de hemoderivados en pacientes durante cirugía de craneosinostosis con el uso de ácido épsilon aminocaproico con dos diferentes esquemas de dosificación
- 3.- Comparar las alteraciones en: tiempo de protrombina (TP), y tiempo de trombolastina parcial activado (TTP) ; con el uso de ácido épsilon aminocaproico, en dos diferentes esquemas de dosificación en pacientes sometidos a cirugía de craneosinostosis.

HIPÓTESIS

1. La administración de ácido épsilon aminocaproico es más eficaz y segura con una dosis de impregnación administrada en bolo seguida por infusión continua que administrado en bolos cada 2 hrs en cirugía de craneosinostosis para disminuir el sangrado transoperatorio y consumo de hemoderivados.
2. El sangrado transoperatorio es menor en los pacientes que reciben una dosis de impregnación administrada en bolo seguida por infusión continua que en aquellos que reciben la administración en bolos cada 2 hrs sometidos a cirugía de craneosinostosis.
3. El consumo de hemoderivados es menor en los pacientes que reciben una dosis de impregnación administrada en bolo seguida por infusión continua que en aquellos que reciben la administración en bolos cada 2 hrs sometidos a cirugía de craneosinostosis.

4. Las alteraciones en: tiempo de protrombina (TP), y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTP) ; son menores en los pacientes, sometidos a cirugía de craneosinostosis, que reciben una dosis de impregnación administrada en bolo seguida por infusión continua que en aquellos que reciben la administración en bolos cada 2 hrs sometidos a cirugía de craneosinostosis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Ensayo Clínico Aleatorizado

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 un estudio prospectivo, comparativo, longitudinal, experimental, con cegamiento simple; con el objetivo de evaluar la eficacia 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 bajo información, 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 administra 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 medición de las variables se realizarán por anestesiólogos, siendo la variable principal la medición de sangrado transoperatorio: leve (0-15% de VSC), Moderado (15-30% VSC) y severo (mas del 30% VSC), las otras variables serán:

consumo de hemoderivados, alteraciones en tromboelastograma, alteraciones en TP, TTP, Plaquetas, todas ellas medidas antes y después de la administración de ácido épsilon aminocaproico.

Tamaño de la muestra, reclutamiento y aleatorización:

Debido a que no se encontró evidencia de datos reportados en pacientes pediátricos, se emplearon los reportados por Chauhan, S. et al. Se utilizó una metodología de comparación de medias con un alfa de 0.05 y un poder de 90.

Cuadro 1.

Cuadro1.Cálculo de tamaño de la muestra								
Método	Variable de respuesta	Parámetro 1 intervención con infusión	Parámetro 2 intervención con bolos	Alfa	Poder	N por grupo	+10% pérdidas	Total
Comparación de medias	Sangrado intracraneal en ml	379±55ml	358±51ml	0.05	90	135	13	283
Referencia: Chauhan, S. et al. Dosage of Epsilon-Aminocaproic Acid to Reduce Postoperative Blood Loss Asian Cardiovasc Thorac Ann 2000;8:15–8.								

Se requerirá de un tamaño de muestra de 283 pacientes programados para cirugía de craneosinostosis que cumplan los criterios de selección y tengan el formato de consentimiento bajo información firmado.

Tomando en cuenta la prevalencia del padecimiento, el protocolo quedará abierto hasta que se obtenga el tamaño de muestra. Además, dada la naturaleza del mismo y a pesar de considerar algunas variables para controlar por estratos como: edad y/o peso del paciente, se ocupará una metodología de aleatorización simple ya que difícilmente podremos tener una muestra suficiente para comprar entre estratos.

Población de estudio: Pacientes programados para cirugía de craneosinostosis de febrero 2014 hasta completar los pacientes de la muestra, del Instituto Nacional de Pediatría

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 con tromboelastograma normal

Pacientes cuyos padres hayan firmado el consentimiento bajo información.

Criterios de exclusión:

Paciente con riesgo para tromboembolia

Pacientes con alteración de coagulación

Paciente con alteraciones Renales

Paciente con patología hepática

Criterios de eliminación:

Pacientes que presenten una reacción presumiblemente atribuible a ácido épsilon aminocaproico.

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 variable de respuesta a medir es sangrado transoperatorio, con la cual se va evaluar eficacia de ácido épsilon aminocaproico en dos diferentes esquemas de dosificación, con lo que se observará con qué esquema de dosificación se observa

menor sangrado transoperatorio y por consecuencia menor 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 que serán evaluadas con el tromboelastograma. (ver ANEXO 1)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Univariado: Se obtendrá la frecuencia de las variables: sexo y clasificación ASA; posteriormente 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, tiempo R, tiempo K, ángulo K, LY30 y EPL; descritos por grupo de intervención.

Bivariado: Se reportará si existe diferencia entre los grupos experimentales de acuerdo a: sangrado transoperatorio, consumo de hemoderivados, hemoglobina, hematocrito, recuento plaquetaria, TP, TTP edad, peso, volumen sanguíneo circulante, Tiempo R, tiempo K, ángulo alfa, LY30 y EPL. Las variables con distribución normal se analizarán mediante pruebas de ji cuadrado y las que no tengan una distribución gaussiana se analizarán mediante pruebas de U de Mann-Whitney. Se tomará como significancia estadística aquellos valores <0.05 .

Multivariado: tomando en consideración aquellas variables que hayan resultado con significancia estadística en el análisis bivariado y que tengan plausibilidad biológica, se ensamblará un modelo de regresión logística múltiple, teniendo como variable dependiente el sangrado transoperatorio; ajustado por: grupo experimental, edad, sexo, peso y tipo de cirugía.

CONSIDERACIONES ETICAS

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.

La realización del estudio no afectará la normal 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 paciente (ácido épsilon aminocaproico- AMIKAR) y con el equipo para tromboelastografía TEG 5000 (Haemoscope) así como anestesiólogos capacitados en el procesamiento de muestras e interpretación de sus resultados.

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)

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 Anesthesiol* 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 Ten-Year 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.

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 mas 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 Dicotomica
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 R	Periodo de tiempo que transcurre entre la colocación de la muestra de sangre en la copa y la formación de los primeros polímeros de fibrina. Representa la porción enzimática de la coagulación	Determinado por resultado de tromboelastograma	Segundos	Cuantitativa Continua
Tiempo K	Medida de la velocidad requerida para alcanzar un nivel de fortaleza del coágulo. Representa la cinética de formación del coágulo y se mide desde el inicio de la R hasta que se logra un nivel fijo de firmeza del coágulo	Determinado por resultado de tromboelastograma	Segundos	Cuantitativa Continua
Angulo alfa	Representa el nivel de fibrinógeno, por lo que se encuentra aumentado si hay niveles elevados de éste y viceversa, también se modifica en menor proporción con la presencia de alteraciones en la función plaquetaria	Determinado por resultado de tromboelastograma	Grados	Cuantitativa Continua
Amplitud máxima	Es la medida de la fortaleza máxima o rigidez del coágulo formado. Representa principalmente la función/agregación plaquetaria pero tiene una modesta contribución de las moléculas de fibrina	Determinado por resultado de tromboelastograma	Milímetros	Cuantitativa Continua
LY30	Mide la tasa de reducción de la	Determinado por resultado de	Porcentaje	Cuantitativa

	amplitud luego de 30 min de alcanzar la amplitud máxima. Representa la lisis del coágulo	tromboelastograma		Continua
Indice de coagulación	Describe la coagulación global del paciente, derivada de los valores de R, K, Amplitud máxima y ángulo alfa de trazados nativos o activados con Caolín o Celite. Sus valores normales se encuentran entre – (3) y +(3).	Determinado por resultado de tromboelastograma	Valor absoluto	Cuantitativa Discreta
EPL	Porcentaje de lisis estimado a los 30 minutos de la obtención de la amplitud máxima.	Determinado por resultado de tromboelastograma	Porcentaje	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 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		Cualitativa nominal

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO



Eficacia y seguridad de ácido epsilon aminocaproico en dos diferentes esquemas de dosificación en cirugía de craneosinostosis para disminuir sangrado transoperatorio y consumo de hemoderivados

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 el estudio. 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 demostrar con qué opción de administración obtenemos los mejores resultados en cirugía de craneosinostosis. 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, y en caso de que esto pase se suspende y se atenderá ésta reacción, todo estos gastos serán cubiertos por el hospital; y en ese momento se eliminará del estudio a su hijo y seguirá con su cirugía como está programada, sin llegar a presentar mayor complicación, otros problemas que pueden llegar a presentar con la administración de este medicamento son alteraciones en la coagulación de la

sangre, para esto se va a realizar un estudio que se llama tromboelastograma quien detecta si hay alteraciones en la coagulación y en dado caso haya alguna alteración también se va a eliminar del estudio y continuará con su cirugía programada sin ningún problema.

Este estudio se llevará a cabo en las instalaciones del Instituto Nacional de Pediatría en el que participarán 283 niños que estén programados para la misma cirugía que su hijo,

Los niños que pueden participar en este estudio son aquellos que estén programados para cirugía de corrección de craneosinostosis de forma electiva, y que no tenga enfermedades de: coagulación, riñones o hígado.

Los gastos de este estudio, serán pagados por el servicio de anestesia cardiovascular de este hospital, lo que no le generará ningún gasto adicional a usted.

La participación de su hijo (a) es completamente voluntaria y ayudará 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 recuperación.

Por favor lea este consentimiento de autorización y haga cualquier duda que tenga a los investigadores del estudio: Dra. Erika León Álvarez, Dra. Ramona Berenice

Miranda Bojórquez, 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 esto 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 de este estudio no incluirán los datos de su hijo (a). No recibirá ningún pago por participar en el estudio, ni podrá ser contratado por lo 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 (Es conveniente que se anote su dirección)	_____ Fecha
_____ Relación que tiene con el voluntario	
_____ Nombre y Firma del Testigo	_____ Fecha

(Es conveniente que se anote su dirección)

Relación que tiene con el voluntario

Recibí copia de este consentimiento

Nombre y Firma

Fecha

ANEXO 3

CRONOGRAMA

Actividad	Marz Abr 2013	Mayo Sept 2013	Ene 2014	Feb 2014 Ene 2010	Feb 2010	Marz 2010	Abril 2010
Revisión bibliográfica							
Elaboración de protocolo							
Aprobación por el comité de investigación							
Recolección de datos							
Analogía estadística							
Presentación de resultados							
Publicación							

ANEXO 4

PRESUPUESTO

ACIDO EPSILON AMINOCAPROICO: APROXIMADAMENTE 100 AMPULAS

1 AMPULA= 1-2 DOLARES

FINANCIADO POR EL SERVICIO DE ANESTESIA CARDIOVASCULAR

TROMBOELASTOGRAMA COSTO DE 100 PESOS

2 ESTUDIOS POR PACIENTE, 283 PACIENTES EN TOTAL 28,300 PESOS

FINANCIADO POR EL SERVICIO DE ANESTESIA CARDIOVASCULAR

ESTUDIOS DE LABORATORIO: TP, TTP, PLAQUETAS, BHC (ESTUDIOS
PREOPERATORIOS DE RUTINA/NO COSTO)

COSTO TOTAL DE ESTUDIO: 57,900 PESOS

COSTO TOTAL FINANCIADO POR EL SERVICIO DE ANESTESIA
CARDIOVASCULAR.

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) _____

Datos Basales	
TP	
TTP	
Plaquetas	
Hb	
Hto	
TiempoR	
Tiempo K	
Angulo Alfa	
Amplitud máxima	
LY30	
Índice de coagulación	
EPL	

Datos al termino de cirugía	
TP	
TTP	
Plaquetas	
Hb	
Hto	
TiempoR	
Tiempo K	
Angulo Alfa	
Amplitud máxima	
LY30	
Índice de coagulación	
EPL	

Sangrado Transoperatorio	
Leve (0-15% VSC)	
Moderado (15-30% VSC)	
Severo (mas del 30% VSC)	

Transfusión (ml x kg)	
Transfusión de concentrado eritrocitario	
Transfusión de plasma fresco congelado	
Transfusión de aféresis plaquetaria	