

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

USO DE CRIOPRECIPITADOS EN CIRUGIA MAYOR DEL HEMOFILICO

JAVIER PIZZUTO,* † JOSÉ C. DÍAZ MAQUEO,*
MANUEL R. MORALES POLANCO,* MA. DE LA PAZ REYNA *
y ALBERTO TUFIÑO *

Con la obtención de globulina antibemofílica (G.A.H.) en crioprecipitados, los procedimientos quirúrgicos de cirugía menor en el hemofílico "A", se han podido realizar con facilidad y eficiencia. Sin embargo, no existe hasta la fecha suficiente información acerca de su aplicación en cirugía mayor y en este tipo de intervenciones se ha preferido el empleo de otros concentrados de G.A.H. de elevado costo.

Por ello es necesario establecer un criterio para el empleo nada más de crioprecipitados en dicho tipo de operaciones a fin de asegurar el éxito de las mismas. El informe de tal experiencia es el propósito de esta publicación.

Se estudiaron 14 episodios en 12 hemofílicos, cinco de los cuales se sometieron a cirugía mayor. En los 5 el acto quirúrgico fue un éxito, que se consideró debido en gran parte, al empleo del procedimiento referido como "curva de requerimientos de G.A.H.". Con éste se logró, además de un mejor control clínico y de laboratorio, el ahorro de un número importante de bolsas de crioprecipitados. En el artículo se co-

* Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

† Académico numerario.

menta también la observación, hasta la fecha no descrita, de una probable activación del sistema fibrinolítico secundaria a la administración de crioprecipitados, encontrada en un paciente y manifestada por acortamiento de la lisis de euglobulinas.

A pesar de que el tratamiento de la hemofilia es uno de los más antiguamente descritos, y de que es la coagulación congénita más estudiada, no se ha encontrado hasta la fecha un procedimiento que logre su curación o su completo control.

Hasta hace algunos años las hemorragias características de esta enfermedad representaron un verdadero reto por lo que se emplearon una gran variedad de remedios y medidas terapéuticas.¹

La era moderna en el tratamiento de la hemofilia se inició propiamente en 1840, cuando Lane describió¹ el éxito obtenido con la transfusión de la sangre de una mujer joven a un niño hemofílico exangüe después de una intervención quirúrgica para la corrección de estrabismo. Desgraciadamente este procedimiento no fue debidamente aprovechado entonces, por el desconocimiento total de los grupos sanguíneos. Casi 100 años después, en 1923, Feissly, encontró que la transfusión de plasma normal corregía el tiempo de coagulación prolongado de un paciente con hemofilia.² Posteriormente Brinkhous y col., basándose en el conocimiento de que la vida media del factor VIII (F VIII) era de 6 a 8 horas,³ recomendaron su empleo en grandes cantidades y mediante la transfusión frecuente de plasma fresco. Un adelanto realmente efectivo se logró en 1965, cuando Pool y Shanon⁴ describieron la obtención de G.A.H. en crioprecipitados. Con su empleo el control de las complicaciones hemorrágicas ha sido más fácil, pues inclusive algunas

se pueden evitar;^{5, 6} y desde entonces también se empezaron a realizar con toda eficacia, procedimientos quirúrgicos especialmente de cirugía menor. De ello ha resultado que en la actualidad no se justifica evitar la cirugía electiva en el paciente hemofílico, pues los riesgos propiamente operatorios son los mismos que para cualquier otro paciente no hemofílico, siempre y cuando se corrija el defecto de la coagulación durante el tiempo apropiado con la administración suficiente de G.A.H.

Actualmente se cuenta con varios productos de G.A.H. concentrada; sin embargo, en países como el nuestro su obtención resulta extraordinariamente cara por lo que su empleo se hace casi imposible. Por otra parte la G.A.H. en crioprecipitados es muy eficaz en la hemofilia A, tanto por la sencillez de su preparación como sobre todo por su bajo costo (en nuestra institución una unidad de G.A.H. cuesta aproximadamente 10 a 20 centavos en moneda nacional).⁷ Tal preparado tiene sin embargo algunos inconvenientes que es necesario conocer; dos son los más importantes: 1) la variación en el contenido de F VIII, ya que cada bolsa de crioprecipitados se obtiene de un solo donador y por lo tanto la concentración puede ser diferente en cada recipiente. Además durante la preparación del crioprecipitado el factor VIII se pierde en una cantidad que oscila entre el 50 y el 75 por ciento.^{8, 9} A eso se debe que Seeler e Imana¹¹ por ejemplo, sólo administren

los crioprecipitados durante el día y nunca los fines de semana, a fin de poder ratificar su eficacia en el propio paciente; 2) la aparición de hiperfibrinogenemia, ya que los crioprecipitados contienen grandes cantidades de fibrinógeno.

Dicha hiperfibrinogenemia puede llegar a ser hasta de 1 g. por cada 100 ml. de plasma y puede ocasionar, como lo refirió Mannucci,¹¹ una inhibición de la función plaquetaria y de la acción de la trombina sobre el fibrinógeno, capaz a su vez de favorecer la aparición de sangrado anormal, a pesar de permanecer normal la concentración del F VIII en el plasma. Un ejemplo de este tipo de trastorno fue informado por Barón y col.¹² en un paciente que presentó epistaxis, que desapareció al suspender la transfusión de crioprecipitados.

Los otros riesgos o efectos indeseables de los crioprecipitados, que también ocurren con los demás preparados de G.A.H., son menos importantes. Incluyen el peligro de hemólisis cuando se administran en grandes cantidades y hay incompatibilidad ABO-Rh; la posibilidad de reacciones alérgicas por la infusión de proteínas desnaturalizadas, la transmisión de hepatitis viral y finalmente, la trombocitopenia.^{13, 14}

La descripción de estos inconvenientes tal vez ha sido responsable de la poca información que existe en la literatura acerca del empleo de los crioprecipitados en cirugía mayor, ya que en estas circunstancias los elevados requerimientos de G.A.H. y la necesidad de mantener un nivel determinado de F VIII circulante por un tiempo prolongado, obligan a la transfusión repetida y en gran cantidad de dichos productos; de ahí que se prefiera el uso de otros que no tienen tales

peligros. En vista de ello, se consideró conveniente establecer un criterio para llevar a cabo cirugía mayor en el hemofílico mediante la transfusión de crioprecipitados con G.A.H. ajustándose a nuestros recursos.

Material y métodos

Se estudiaron 12 hemofílicos adultos (18 a 45 años) con diferentes grados de deficiencia del F VIII, que osciló de 1 a 30 por ciento.

En la primera etapa del estudio se valoró si la administración de una bolsa de crioprecipitados por cada 6 Kg. de peso corporal, obtenía efectivamente un aumento del 30 por ciento del F VIII circulante, dosis recomendada por Hattersley.¹⁵ Posteriormente y de acuerdo a tales resultados, se determinaron las dosis requeridas para obtener ascensos cercanos al 100 por ciento, capaces de asegurar una hemostasis normal durante la cirugía. Cinco enfermos se operaron: tres electivamente y dos de urgencia. La cirugía electiva consistió en osteosíntesis a cielo abierto para reducción de una fractura doble de radio y cúbito, una gastrotomía con vagotomía y piloroplastía por úlcera péptica con sangrado recidivante y una hemoiridectomía por sangrado abundante y de repetición. Las dos operaciones de urgencia fueron una craneotomía por hematoma subdural traumático y una apendicitis aguda.

Finalmente se intentó precisar la necesidad de dosis subsiguientes de crioprecipitados y su frecuencia de administración para mantener una hemostasis adecuada en el postoperatorio y lograra la cicatrización de la herida. Esta ocurre en tiempo variable para cada caso, pero no antes de

dos semanas, e inclusive hasta las 4 semanas en los pacientes a los que se reseca músculo o abundante periostio.¹⁶

Para esto después de haber determinado la variedad y la gravedad de la hemofilia, descartada la presencia de anticoagulante-circulante en cada caso, y una vez calculada la dosis de G.A.H. por emplear, se hicieron dosificaciones de F VIII o determinaciones de tiempo de tromboplastina parcial (T.T.P.), cada hora o cada dos horas después de la transfusión de crioprecipitados, hasta observar el ascenso máximo del F VIII circulante y la iniciación de su descenso, que fue a lo que llamamos "curva de requerimientos de G.A.H.". Para facilitar el procedimiento se hacían tres determinaciones de T.T.P. en el plasma testigo normal, obtenido de la mezcla de plasmas frescos normales del día: una con dicho plasma normal sin diluir, cuyo resultado se considera como 100 por ciento de contenido de F VIII, y las otras dos, con diluciones al 1:2 y 1:4 en solución salina lo que se consideró representativo del 50 y 25 por ciento de actividad del F VIII respectivamente, con lo que se evita tener que dosificar en cada toma, la concentración del F VIII circulante.

Resultados

En el cuadro 1 pueden verse los niveles logrados de acuerdo al criterio ya referido; así en el caso No. 2, con un nivel de F VIII de 2.5 por ciento, la transfusión de una bolsa de crioprecipitados por cada seis Kg. de peso corporal obtuvo un ascenso máximo de 20 por ciento; en el 6 (a) con un nivel menor de 1 por ciento se elevó al 20 por ciento cuando se usó esa dosis pero en el mismo enfermo, caso 6 (c),

Cuadro 1 Relación entre niveles de F VIII y uso de crioprecipitados (crios)*

No. caso	No. de crios usados (1 x c/6 Kg.)	Nivel de F VIII (%) basal post-crios	
<i>(Ascenso esperado)</i>			
2	1	2.5	20
6a	1	<1	20
6c	3	*	100
8b	2	<1	58
10	1	30	60
<i>(Ascenso mayor)</i>			
1	1	1	50
3	1	<1	80
4	1	12.5	100
5b	2	8	85
7	1	18	100
9	1	20	100
11	2	5	100
<i>(Ascenso menor)</i>			
6b	2	<1	35
8a	1	<1	10

* Una bolsa por cada 6 Kg. produce ascenso de F VIII de alrededor de 30 por ciento.^{16, 17}

cuando se usaron tres bolsas, el F VIII subió al 100 por ciento, lo que ocurrió también en los casos restantes 8 (b) y 10.

En siete ocasiones se obtuvo un ascenso mayor al esperado y únicamente en dos de los 14 estudios los niveles de F VIII fueron menores a los esperados. Debe mencionarse que en esos dos casos no se encontró anticoagulante circulante anti-F VIII en las pruebas de coagulación. Y debe aclararse igualmente, que el nivel del hematocrito no influyó en ninguno de los resultados mencionados, pues en todos los pacientes osciló entre 38 y 43 por ciento.

Cuadro 2 Correlación entre dosificación de F VIII y T.T.P. con diluciones* (caso No. 6)

Nivel de F VIII Post-crío (%)	Tiempo de tromboplastina parcial (T.T.P. en segundos)				
	Plasma del paciente		Plasma del control normal		
	Basal	Post-crío	Sin diluir (100%)	Diluido 1:2 (50%)	Diluido 1:4 (25%)
20	> 120	75 ↑	43	49	71
35	> 120	60 ↑	45	49	81
100	> 120	53 ↑	54 ↑	63	118

Dil. 1:2 = 65
Dil. 1:4 = 115

* Las diluciones del plasma enfermo o del plasma control normal se hacen en solución salina isotónica antes de procesar el T.T.P.

Fue interesante observar que en estos 14 estudios en donde se hicieron determinaciones simultáneas del F VIII y del T.T.P. con diluciones del plasma enfermo y del testigo, en todos se apreció una relación entre dichos resultados (cuadro 2). Así por ejemplo en el caso No. 6 con menos de 1 por ciento de F VIII y T.T.P. basal mayor de 120", al transfundir cantidades crecientes de G.A.H. se obtuvieron acortamientos proporcionales de T.T.P., acordes con la dosificación respectiva del F VIII. Esto se pudo reproducir empleando una forma más simple y rápida aunque menos exacta, al comparar el resultado del T.T.P. del plasma enfermo después de recibir los crioprecipitados, con el T.T.P. del plasma control sin diluir y diluido 1:2 y 1:4. Con ello se observó que el plasma que contenía 20 por ciento de F VIII después de la transfusión de los crioprecipitados, caso 6 (a), tuvo un T.T.P. más prolongado (75") que el encontrado al diluir al 1:4 el plasma control (71"). Cuando fue de 35 por ciento el F VIII su T.T.P. (60") estuvo entre el tiempo ob-

tenido al diluir el plasma testigo al 1:2 (49") y al 1:4 (81"). Finalmente cuando el F VIII fue de 100 por ciento su T.T.P. fue igual que el del testigo sin diluir (53"/54") lo que se confirmó al repetir el T.T.P. en plasma enfermo diluido al 1:2 y 1:4 que dio valores semejantes a los obtenidos con las mismas diluciones del plasma testigo.

A fin de determinar el momento oportuno para la intervención quirúrgica, se determinó el tiempo transcurrido entre la transfusión de crioprecipitados y el ascenso máximo del F VIII. En la mayoría, 10 de los 16 casos estudiados, esto ocurrió a las dos horas; periodo de tiempo semejante al encontrado por Newcomb¹⁷ en 1964, empleando G.A.H. rica en fibrinógeno.

En los cinco pacientes que fueron operados (cuadro 3), las dosis utilizadas elevaron la concentración de F VIII por arriba del 50 por ciento con lo que se logró el nivel mínimo recomendable;¹⁸⁻²⁴ en tres la corrección fue óptima pues ascendió al 100 por ciento. Para lograr estos niveles, solamente en el caso No. 6, se

Cuadro 3 Estudio previo a cirugía

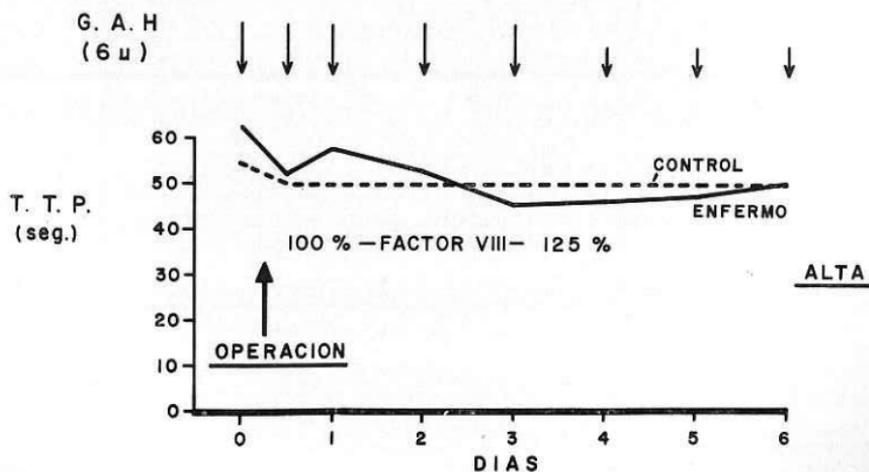
No. casos	Nivel F VIII		Tipo de operación	Bolsas de crioprecipitados		
	Basal (%)	Post-crísis (%)		Usadas	Calculadas	Ahorradas (%)
4	12.5	100	Reducción abierta de fractura	6	12	50
5	8	85	Vagotomía	18	27	33
6	< 1	100	Hemorroidectomía	27	27	0
7	18	100	Craneotomía	10	20	50
8	< 1	58	Apendicectomía	16	24	33
			Total	77	110	30 (Promedio)

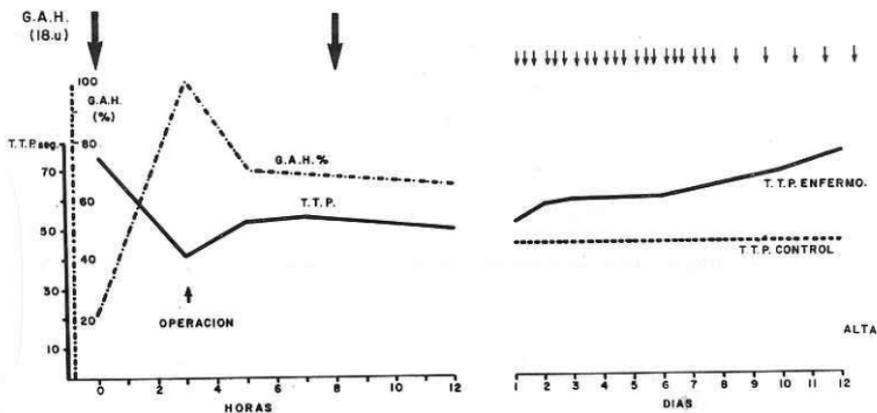
gastaron todas las bolsas de crioprecipitados calculadas, pues en los casos restantes (casos 4, 5, 7 y 8) los requerimientos fueron menores. Las operaciones en los cinco casos se realizaron con todo éxito, ya que en todos se logró su cometido y en ninguno aparecieron complicaciones o contratiempos de importancia.

En el caso sometido a la reducción a cielo abierto de la fractura doble de radio y cúbito (fig. 1), la curva de requeri-

mientos de G.A.H. se practicó la víspera; al día siguiente, 2 horas antes de la operación, se le administró la dosis calculada, que fue suficiente para obtener un 100 por ciento de G.A.H. circulante y un T.T.P. normal. De acuerdo con el estudio inicial, 12 horas más tarde, se aplicó la segunda dosis y posteriormente se disminuyó la cantidad de crioprecipitados en cada transfusión y la frecuencia de su aplicación, vigilando siempre que los niveles de G.A.H. circulante o el T.T.P. permanecieran por arriba del 40 ó 50 por

1 Reducción a cielo abierto de fractura doble de radio y cúbito. (Caso No. 4.)





ciento de lo normal. La operación y el periodo postoperatorio transcurrieron sin problemas, no presentó sangrado anormal y fue dado de alta en muy buenas condiciones, después de recibir 45 bolsas de crioprecipitados en un periodo de 7 días.

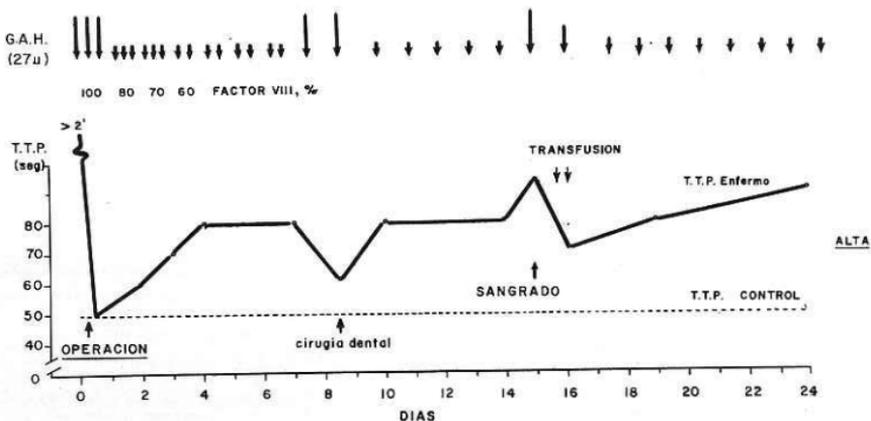
En el caso No. 5 se practicó vagotomía y piloroplastia (fig. 2); para ello se siguió el mismo programa descrito en el caso anterior a excepción de que las 18 bolsas de crioprecipitados requeridas, se

2 Vagotomía y piloroplastia. (Caso No. 5.)

aplicaron cada 8 horas el primer día, porque en el estudio previo se demostró un descenso de los niveles óptimos de G.A.H., antes de 9 horas.

El caso No. 6 con concentración menor al 1 por ciento de F VIII requirió tres estudios para precisar la dosis, que resultó

3 Hemorroidectomía y extracción de piezas dentarias. (Caso No. 6.)



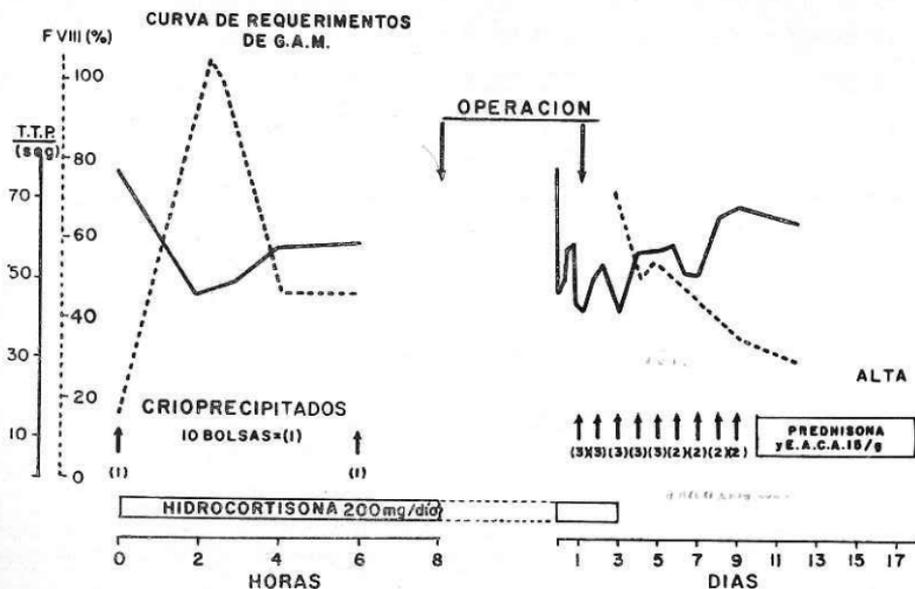
CRIOPRECIPITADOS Y CIRUGÍA DEL HEMOFÍLICO

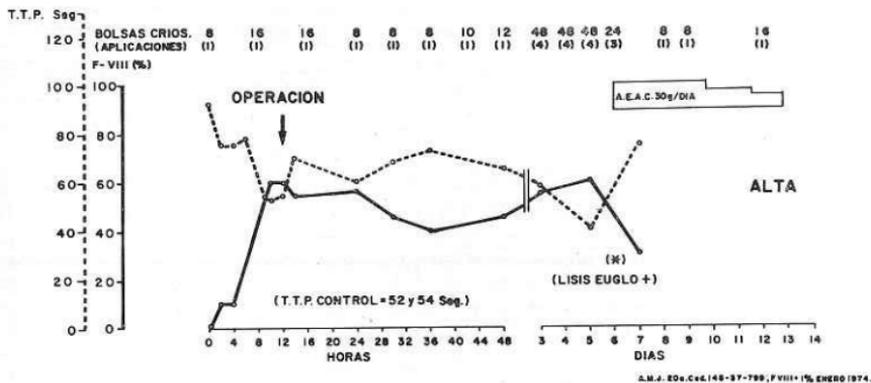
de 3 bolsas por cada 6 Kg. de peso corporal; se le transfundieron 27 bolsas de crioprecipitados 3 horas antes de la hemorroidectomía (fig. 3), y se continuó después cada 8 horas en el primer día y en dosis menores los días siguientes. Durante el 80. y 90. día post-hemorroidectomía se aumentó la dosis de crioprecipitados para llevar a cabo la extracción de varias piezas dentarias por un procedimiento de cirugía menor. La evolución continuó satisfactoria pero en el 150. día, tuvo inesperadamente un sangrado muy importante de la hemorroidectomía por infección de la herida, con desprendimiento de una sutura. Se le transfundió sangre fresca y nuevamente 27 bolsas de crioprecipitados en una sola dosis, con lo que rápidamente cesó el sangrado. La evo-

lución posterior fue satisfactoria. Este enfermo recibió durante los 25 días que abarcaron el periodo de estudio en el preoperatorio, la cirugía y el periodo postoperatorio un total de 452 bolsas de crioprecipitados, que no indujeron la aparición de anticuerpos antifactor VIII o hepatitis, los que se investigaron hasta 6 meses después.

El caso No. 7 tenía hemofilia leve y fue operado de urgencia por un hematoma subdural traumático parieto-temporal izquierdo de 15 días de evolución (fig. 4). El estudio previo de los requerimientos de G.A.H. mostró una corrección del 100 por ciento con la administración de 10 bolsas de crioprecipitados (una por cada 6 Kg.) a las 2 horas de su aplicación. La misma dosis se continuó cada 8 horas por 4 días y después cada 12 horas por 4 días más; al 90. día de la operación no se pudo

4 Craneotomía por hematoma subdural traumático. (Caso No. 7.)





administrar más G.A.H. a pesar de la presencia de un hematoma de pared en la herida quirúrgica por haberse agotado entonces las bolsas de crioprecipitados.

Por este motivo se continuó con cuidados locales y además, con las reservas pertinentes, se administraron prednisona y ácido épsilon aminocaproico (A.E.A.C.) durante 8 días más sin que hubiera problemas en la evolución y sin que ocurrieran trombosis. Se dio de alta 17 días después de la operación y luego de haber recibido un total de 250 bolsas de crioprecipitados. Dos meses más tarde el hematoma se evacuó sin ningún problema, previa preparación con G.A.H. a dosis semejantes pero sólo por tres días, después de lo cual se continuó con prednisona y A.E.A.C. con igual efectividad que en la primera ocasión. En este caso la búsqueda de hepatitis y de anticoagulante circulante resultó negativa hasta un año después.

Finalmente el caso No. 8, de una hemofilia grave (F VIII menor de 1 por ciento), fue operado por una apendicitis aguda (fig. 5). Por la urgencia de la intervención y por haberse logrado niveles

5 Apendicectomía. (Caso No. 8.)

de F VIII de 58 por ciento con la trans-fusión de 16 bolsas de crioprecipitados (2 por cada 6 Kg.), se procedió a la operación sin esperar alcanzar una corrección al 100 por ciento. Ocho horas más tarde se le aplicó una segunda dosis de 16 bolsas y después se continuó con ocho cada 8 horas. En el tercer día de postoperatorio la dosis se aumentó a 12 bolsas cada 6 horas por haberse observado que el F VIII circulante se encontraba por abajo de 50 por ciento y porque el paciente tenía faringitis aguda. Tres días más tarde y después de la administración de una de las dosis de G.A.H., el paciente presentó un cuadro de broncoespasmo que respondió satisfactoriamente al empleo de antihistamínicos. Por temor de la existencia concomitante de una alteración de la coagulación se estudió ésta antes y después de la siguiente dosis de crioprecipitados (cuadro 4). Se encontró entonces en ambos momentos hiperfibrinogenemia de 770 y 786 mgs. por ciento, y prolongación del T.T., que se corregía con dilución en solución salina, sugiriendo la presen-

Cuadro 4 Alteraciones de la coagulación con los crioprecipitados. (Caso No. 8)

	Antes *	Después (2 Hs.)
Fibrinógeno (mg. %)	770	786
T. de trombina (seg.)	30/21 †	28/21 †
Dil. 1:2 ‡	33/25 †	28/24 †
Dil. 1:4 ‡	27/31 †	26/24 †
Plaquetas (1 × 10 ³)	210	222
Protamina	Neg.	Neg.
P. líticos-fibrina	Neg.	Neg.
Lisis euglo.	Neg.	40'
		Dil. 1:2 = 30'

* Después de 6 días de recibir crioprecipitados.

† T. de trombina del testigo normal.

‡ Dilución de los plasmas del enfermo y del testigo normal en solución salina isotónica.

cia de actividad antitrombínica. En ese estudio la cuenta de plaquetas, la precipitación con protamina y los productos líticos de fibrina (P.L.F.) fueron normales o negativos. Sin embargo, la lisis de las euglobulinas en la muestra tomada después de la transfusión de crioprecipitados fue positiva, tanto en el plasma del enfermo, como después de diluir éste con otro plasma normal.

Estos hallazgos se consideraron producidos por activación anormal de la fibrinolisis primaria y se descartó que fueran secundarios a coagulación intravascular, en vista de que la cuenta de plaquetas, los P.L.F. y la precipitación con protamina fueron normales. Tomando esto en cuenta y recordando la experiencia del caso anterior en el que se usó A.E.A.C. y de acuerdo con lo observado en otros ocho pacientes hemofílicos sometidos a extracciones dentarias (cuadro 5), en los que también se usó A.E.A.C. desde el preoperatorio, se obtuvo una notable disminu-

ción en el consumo de los crioprecipitados, confirmando lo observado por otros autores.^{25, 26} Afortunadamente la evolución fue muy buena, no apareció sangrado quirúrgico ni se detectaron pruebas de trombosis; al 14o. día del postoperatorio se dio de alta totalmente asintomático después de haber recibido un total de 296 bolsas de crioprecipitados y sin manifestaciones de otra complicación.

Discusión

Como ya se mencionó, desde que se emplea la G.A.H. concentrada en el tratamiento de los episodios hemorrágicos del paciente hemofílico, las intervenciones quirúrgicas inclusive las de cirugía mayor, son procedimientos accesibles en estos enfermos. Con su empleo el riesgo quirúrgico es el mismo que para el paciente no hemofílico, si se logra corregir el defecto de coagulación y si se cubren los siguientes requisitos:

Cuadro 5 Acido épsilon aminocaproico (A.E.A.C.) en las extracciones dentarias de 8 pacientes con hemofilia

No. caso	Deficiencia de F VIII (%)	Bolsas de crioprecipitados	
		Usadas *	Calculadas
1	16	10	100
2	16	30	100
3	20	40	100
4	10	10	100
5 †	1	110	180
6	10	10	100
7	10	10	100
8	10	0	100
	Total	220	880

* Por sangrado en el postoperatorio.

† Con osteotomía y odontosección.

1. Asegurar que el paciente tiene hemofilia y precisar su tipo y gravedad, aclarando la existencia de anticoagulante anti F VIII o IX.

2. Conocer la dosis adecuada de G.A.H., su frecuencia y tiempo de administración, ya que puede ser variable según el paciente, el tipo de intervención quirúrgica y la fuente de G.A.H. empleada.

3. Determinar sin lugar a duda la necesidad de la intervención quirúrgica. Esta valoración siempre deberá ser realizada por un grupo de médicos, entre los que tienen particular importancia el cirujano y el hematólogo.

4. Contar con lo necesario para llevar a cabo lo anterior, especialmente con la cantidad suficiente de G.A.H. y además, efectuar por medio del laboratorio, el control adecuado que asegure la cicatrización normal de la herida.

De la observación de estos requisitos y del establecimiento de la curva de requerimientos de G.A.H. cuya realización es tan sencilla y fácil de practicar, dependen los resultados. En efecto, con este método se precisó la dosis mínima útil de G.A.H. en el pre y transoperatorio; con ello en los cinco casos operados se alcanzaron niveles de F VIII superiores al 50 por ciento y en tres pacientes llegaron a ser hasta del 100 por ciento. Con este control se facilitó también, indicar la frecuencia y la cantidad de G.A.H. que debería emplearse en cada paciente, a fin de asegurar la cicatrización normal de la herida y el éxito total de la operación.

Pero además, es interesante notar, que con este sistema se logró sin ningún riesgo para los cinco pacientes operados y proporcionándoles mayor vigilancia y un control más adecuado de la hemostasis, un ahorro de 521 bolsas de crioprecipita-

dos, o sea el 30 por ciento del total teóricamente calculado. En efecto, si sólo se hubiera tomado en cuenta el cálculo de la dosis de G.A.H. empleando cualquiera de las fórmulas recomendadas, las bolsas de crioprecipitados que se debieron haber empleado para iniciar la operación hubieran sido aproximadamente 110; sin embargo sólo se usaron 77. La cantidad total de los crioprecipitados gastados fue de 1 331, inferior al de 1 852 que había sido calculado.

El cálculo teórico se hizo siguiendo el criterio de una a tres bolsas por cada 6 Kg. de peso corporal, para lograr ascensos de F VIII del 30 al 90 por ciento con dosis aplicadas cada 12 horas.^{15, 16} Se considera indispensable tener un nivel de F VIII cercano al 100 por ciento, tan solo durante las primeras 24 horas, y después continuar con la mitad de la dosis, administrada cada 12 horas, para mantener un nivel entre 25 y 50 por ciento de F VIII circulante.

La explicación de este ahorro puede estar tanto en que la concentración del F VIII hubiera sido mayor a las 130 U. informadas por bolsa,⁷ como a la elevada recuperación del F VIII de estos productos en sangre periférica, referida por Pool y Shannon⁴ y comprobada por otros autores.²⁷ Es posible también que se haya producido un ahorro real de F VIII por haberse transfundido los crioprecipitados con mayor frecuencia ya que generalmente se aplicaron cada 6 a 8 horas, y no cada 12 que es el intervalo comúnmente recomendado. En apoyo de esta suposición Dallman y Pool²⁸ señalan que acortando el tiempo o aumentando la frecuencia de las transfusiones, se obtiene un ahorro del 20 por ciento de G.A.H. Así mismo, Brinkhous²⁹ observó que en su primer

hemofílico tratado con transfusiones de plasma, cuando éstas las fraccionó y aumentó su frecuencia de aplicación, mejoró notablemente la corrección del defecto; mostró además que con las dosis repetidas disminuyó la utilización de la G.A.H. y se prolongó su sobrevida que inicialmente era de 4-6 horas y luego resultó de 18-24 horas.

Por otra parte, es posible considerar que al usar G.A.H. rica en fibrinógeno, éste influya en mejorar la sobrevida del F VIII transfundido, ya que de acuerdo con Mason e Ingram el fibrinógeno parece disminuir la difusión de la G.A.H. al espacio extravascular, y con ello mejorar su sobrevida.³⁰ De ser confirmado lo anterior estos productos tendrían una ventaja sobre los otros concentrados purificados que no contienen fibrinógeno, posible causa de su mayor inestabilidad *in vivo*, recientemente descrita.³

La transfusión masiva de crioprecipitados provoca hiperfibrinogenemia y ésta puede ocasionar sangrado por otros mecanismos; por tanto la transfusión más frecuente y fraccionaria de ellos, atenúa sus riesgos y aumenta sus ventajas.

A este respecto vale la pena señalar que tal vez la supuesta activación del sistema fibrinolítico, comprobada por la presencia de lisis de la euglobulina positiva en uno de nuestros casos, sea otro más de los riesgos de la hiperfibrinogenemia producida por la transfusión de los crioprecipitados; en los dos únicos pacientes en donde se le ha estudiado (uno no incluido en esta serie y el caso No. 8), la positividad de la lisis de la euglobulina apareció después de la transfusión de los crioprecipitados, sin haberse observado trombocitopenia, P.L.F. circulante ni positividad de la prueba de precipitación con prota-

mina a diluciones altas, que sugirieran una fibrinólisis secundaria al síndrome de hipercoagulabilidad.

Tal vez con esto se pueda justificar el empleo de A.E.A.C. en algunos pacientes hemofílicos, siempre y cuando concurren además otras razones, tales como la carencia inesperada de crioprecipitados y la presencia anormal de activadores del plasminógeno. Sin embargo, la experiencia aquí presentada no es suficiente para recomendar en forma general el empleo de un medicamento potencialmente trombotogénico en el postoperatorio de los pacientes hemofílicos sometidos a cirugía mayor. Hasta ahora, el único procedimiento quirúrgico en donde ha sido debidamente probada la efectividad del A.E.A.C., son las extracciones dentarias. Por lo tanto, es necesario contar con mayor experiencia antes de usar un procedimiento que pudiera ser más perjudicial que benéfico.

Por todo lo anterior y en base a los resultados se puede concluir con los siguientes comentarios:

1. En vista de la variabilidad en la concentración de la G.A.H. de los crioprecipitados y de los resultados obtenidos con su administración, es recomendable agregar a la serie de cuidados o requisitos que se deben seguir en todo paciente hemofílico que va a ser operado, el establecimiento de la curva de requerimientos de G.A.H., sobre todo si se emplean los crioprecipitados como fuente de F VIII.

2. Los crioprecipitados pueden ser tan útiles y prácticos de usar, que hacen innecesarios, inclusive para la cirugía mayor, a los otros productos concentrados pero más elaborados y costosos.

3. Es posible que la transfusión de crioprecipitados o la hiperfibrinogenemia que ocasiona, sean capaces de activar

anormalmente a la fibrinólisis primaria. Tomando en cuenta estas observaciones y lo referido en la literatura sobre tratamiento de la hemofilia, es posible que el A.E.A.C. sea también recomendable en algunos casos de cirugía mayor. Sin embargo, antes de recomendar su empleo es necesario obtener más información al respecto.

RECONOCIMIENTO

Los autores agradecen al personal del Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, especialmente al doctor Héctor Rodríguez Moyado, su valiosa colaboración al proporcionar las bolsas de crioprecipitados.

REFERENCIAS

- Green, D. y Smith, N. J.: *Hemophilia*. Clin. Med. North Am. 1972, p. 105.
- Feissly, R.: *Etudes sur l'hémophilie*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris. 47:1778, 1923.
- Brinkhous, K. M.; Penick, G. D.; Langdell, R. D.; Wagner, R. H. y Graham, J. B.: *Physiologic basis of transfusion therapy in hemophilia*. Arch. Pathol. 61:6, 1956.
- Pool, J. G. y Shannon, A. E.: *Production of high potency concentrated of antibemophilic globulin in a closed-bag system*. N. Engl. J. Med. 275:1443, 1965.
- Hirschman, R. J.; Itsoitz, S. B. y Shulman, N. R.: *Prophylactic treatment of factor VIII deficiency*. Blood. 35:189, 1970.
- Kasper, C. K.; Dietrich, S. L. y Rapaport, S. I.: *Hemophilia prophylaxis with factor VIII concentrate*. Arch. Intern. Med. 125:1004, 1970.
- Rodríguez-Moyado, H.; Uribe-Cortés, J. A.; Hidalgo-Guerrero, F.; Quintanar de Rodríguez, E.; Arias y Arias, J.; Pizzuto, J.; Pérez-Matos, E. y Santillán-Becerra, M. A.: *Preparación, empleo y control de los concentrados de factor VIII (crioprecipitados)*. Por publicarse.
- Bennett, B. y Ratnoff, O.: *Studies on the response of patients with classic hemophilia to transfusion with concentrates of antibemophilic factor*. J. Clin. Invest. 51:2593, 1972.
- Kasper, C. K.: *Transfusion therapy in hemophilia*. Treatment of classic hemophilia. Hemophilia Rehabilitation Center. Orthopedic Hospital, Los Angeles, California, 1972.
- Seeler, R. A. e Imana, R. B.: *Intracranial hemorrhage in patients with hemophilia*. J. Neurosurg. 39:181, 1973.
- Mannucci, P. M.: *La terapia dell'emofilia A e B*. Minerva Pediatr. 25:1889, 1973.
- Baron, J. M.; Kingdom, H. S.; Block, G. E. y Gottschalk, A.: *Splenectomy in a hemophilic*. Surg. Clin. North Am. 50:205, 1970.
- Cimo, P. L. y Aster, R. H.: *Post transfusion purpura, successful treatment by exchange transfusion*. N. Engl. J. Med. 287:290, 1972.
- Pizzuto, J.: *Observación personal*.
- Hattersley, P. G.: *The treatment of classical hemophilia with cryoprecipitates. Laboratory control with readily available tests*. J.A.M.A. 198:243, 1966.
- Rizza, C. R. y Matthews, J. M.: *Management of the haemophilic child*. Arch. Dis. Child. 47:451, 1972.
- Newcomb, T. F.: *Treatment of hemophilia with purified plasma fractions*. En: *The hemophilias*. International Symposium, Washington. K. M. Brinkhous (Ed.). Chapel Hill, The University of North Carolina Press, 1964, p. 328.
- Breckenridge, R. T.: *The therapy of classic hemophilia (factor VIII deficiency): past, present and future*. Am. J. Med. Sci. 263:275, 1972.
- Brockman, S. K.; Aprill, S. N. y Rabiner, F. S.: *Aortic valve replacement in hemophilia. Report of a case*. J.A.M.A. 222:650, 1972.
- Davies, S. H.; Turner, J. W.; Cumming, R. A.; Guillingham, F. J.; Girdwoods, R. H. y Darg, A.: *Management of intracranial haemorrhage in haemophilia*. Br. Med. J. 2:1627, 1966.
- Friedman, H.; Guerry, R. y Wilkins, R. H.: *Intracerebral hematoma in a hemophilic. Combined surgical and factor VIII treatment*. J.A.M.A. 215:791, 1971.
- Mazza, J. J.; Bowie, E. J. W.; Hagedorn, A. B.; Didisheim, P.; Taswell, H. F.; Peterson, L. F. A. y Owen, Ch. A.: *Antihemophilic factor VIII in hemophilia. Use of concentrates to permit major surgery*. J.A.M.A. 211:1818, 1970.
- Rudowski, W. J. y Ziemski, J. M.: *Extensive surgical procedures in patients with hemophilia A*. Surg. Gynecol. Obstet. 135:571, 1972.
- Selker, R. G. y Grush, O. C.: *Hemophilia and intracranial surgery*. South. Med. J. 64:222, 1971.
- Reid, W. O.; Lucas, O. N.; Francisco, J.; Geisler, P. H. y Erslev, A. J.: *The use of epsilon-aminocaproic acid in the management of dental extractions in the hemophilic*. Am. J. Med. Sci. 248:184, 1964.
- Cooksey, M. W.; Perry, C. B. y Raper, A. B.: *Epsilon-aminocaproic acid therapy for dental extractions in hemophilias*. Br. Med. J. 2:1633, 1966.
- Gonzaga, A. L.: *Concentrados de globulina antibemofílica*. En: *Hemofilia. Contribuição*

- ao tratamento da hemofilia A, com especial referência ao emprego de crioprecipitados de fator VIII. Tese para concurso de docencia livre de hematología clínica da Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro. Rio. Guanabara. Brasil. 1970, p. 205.
28. Dallman, P. R. y Pool, J. G.: *Treatment of hemophilia with factor VIII concentrates*. N. Engl. J. Med. 278:199, 1968.
29. Brinkhous, K. M.: *Hemophilia, pathophysiologic studies and the evolution of transfusion therapy*. Am. J. Clin. Pathol. 41:342, 1964.
30. Mason, D. Y. e Ingram, G. I. C.: *Management of the hereditary coagulation disorders*. En: *Disorders of hemostasis. Current status*. Miescher, P. A.; Jaffé, E. R. y Lüscher, E. F. (Eds.). Nueva York, Grune & Stratton, 1971, p. 158.