



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Revisión

Manejo del sangrado perioperatorio en niños. Revisión paso a paso

Marisol Zuluaga Giraldo*

Médica Anestesióloga, Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), Medellín, Colombia Programa trasplante hepático adulto y pediátrico HPTU, Medellín, Colombia Docente de anestesia pediátrica del programa de postgrado en anestesiología, reanimación y cuidados intensivos, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de julio de 2011

Aceptado el 23 de julio de 2012

On-line el 11 de diciembre de 2012

Palabras clave:

Hemorragia

Transfusión sanguínea

Hipovolemia

Niño

R E S U M E N

Introducción: Un reemplazo apropiado de las pérdidas sanguíneas es esencial para la reducción de la morbilidad en el paciente quirúrgico pediátrico.

Objetivo: Revisión no sistemática de la literatura sobre el manejo del sangrado perioperatorio en niños.

Metodología: Se realizó una revisión de la literatura no sistemática, en las bases de datos de Pubmed, Medline, Ovid y Cochrane, sobre artículos que describieran el manejo del sangrado perioperatorio en niños.

Resultados: Es necesario estar preparados en las situaciones donde se espera un sangrado masivo. Se deben conocer las indicaciones de la terapia transfusional, prevenir y manejar las complicaciones de la transfusión masiva y utilizar los hemostáticos perioperatorios cuando estén indicados.

© 2011 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Management of perioperative bleeding in children. Step by step review

A B S T R A C T

Introduction: Appropriate replacement of blood losses is essential to reduce morbidity and mortality in the surgical pediatric patient.

Objective: Non-systematic review of the literature on the management of perioperative bleeding in children.

Methodology: A systematic literature review using Pubmed, Medline, Ovid and Cochrane databases was completed on articles describing the management of perioperative bleeding in children.

Results: Readiness is a must in situations where massive bleeding is expected. You should be knowledgeable about the indications for transfusion therapy, the prevention and management of complications of massive transfusion and the use of perioperative hemostatic agents when indicated.

© 2011 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Bleeding

Blood transfusion

Hypovolemia

Child

* Autor para correspondencia: Kra 27 no 7 B 90 casa 137 Montesclaros A, Medellín, Colombia.

Correo electrónico: marizuluaga2011@hotmail.com

0120-3347/\$ – see front matter © 2011 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2012.07.011>

Introducción

La hipovolemia producida por pérdidas sanguíneas es una de las principales causas de morbilidad en el paciente quirúrgico pediátrico. Por lo tanto, los anestesiólogos responsables del periodo perioperatorio deben tener conocimiento de las principales consideraciones de manejo de este grupo poblacional.

El objetivo de este trabajo fue hacer una revisión de la literatura sobre el manejo del sangrado perioperatorio en niños.

Metodología

Se realizó una revisión de la literatura no sistemática sobre el manejo del sangrado perioperatorio en niños, en las bases de datos de Pubmed, Medline, Ovid y Cochrane.

Resultados

Se describen los hallazgos de la revisión en los diferentes pasos de preparación y atención del paciente.

Para asegurar un adecuado reemplazo de las pérdidas sanguíneas en el perioperatorio de los pacientes pediátricos se deben tener en cuenta los siguientes pasos:

1. Preparación para el procedimiento quirúrgico programado

- En cirugías con riesgo de sangrado mayor, evaluar la hemoglobina, el hematocrito, las pruebas de coagulación y las plaquetas.
- Calcular la volemia y las pérdidas sanguíneas permisibles.
- Establecer comunicación con el banco de sangre para confirmación de reserva sanguínea. En los casos indicados, solicitar componentes leucorreducidos, irradiados o lavados¹.
- Si existe riesgo de transfusión masiva, solicitar glóbulos rojos con menos de una semana de recolección. La hipercalemia es una de las complicaciones más temidas de la transfusión masiva, especialmente en niños. Existe un aumento progresivo del potasio extracelular durante el almacenamiento de los glóbulos rojos; el nivel de potasio encontrado en una unidad de glóbulos rojos a la semana de recolección es de 12 meq/l, a los 21 días es de 32 meq/l, y a los 35 días alcanza valores de hasta 50 meq/l.

2. Monitorizar al paciente de acuerdo con las pérdidas sanguíneas esperadas

Pérdidas sanguíneas de menos del 30% de la volemia: monitorización de rutina.

Pérdidas sanguíneas del 30 al 50% de la volemia: monitorización de rutina, catéter urinario, 2 accesos venosos periféricos.

Pérdidas sanguíneas del 50 al 100% de la volemia: monitorización de rutina, catéter urinario, catéter venoso central, línea arterial, 2 accesos venosos periféricos grandes.

Pérdidas sanguíneas mayores del 100% de la volemia: monitorización de rutina, catéter urinario, línea venosa central, línea arterial, 2 accesos venosos periféricos de máximo calibre, equipo de infusión rápida.

- Si se espera un sangrado masivo, realizar monitorización ácido-base, metabólica y de coagulación durante el transoperatorio².
- Prevenir la hipotermia.

3. Hacer un reemplazo correcto de las pérdidas sanguíneas según las consideraciones específicas del paciente pediátrico

La transfusión sanguínea debe estar indicada en situaciones donde los beneficios realicen sobrepasen los riesgos³.

Umbral transfusional

Un niño sano mayor de 4 meses tolera descensos de la hemoglobina hasta 7 g/dl siempre y cuando no se encuentre hipovolémico. Si el paciente permanece estable hemodinámicamente y con signos de adecuada perfusión tisular con valores mayores de la hemoglobina, la transfusión sanguínea no está indicada. Los niños que requieren un umbral transfusional mayor son los lactantes, neumopatía crónica y hemoglobinopatías⁴⁻¹⁰.

La guía de transfusión de glóbulos rojos en niños menores de 4 meses incluye:

- Anemia en las primeras 24 h de vida: 12 g/dl.
- Recién nacidos en ventilación mecánica: 12 g/dl.
- Niños con requerimiento de FiO₂ mayor del 35%: 12 g/dl.
- Niños con requerimiento de FiO₂ menor del 35%: 10 g/dl.
- Neumopatía crónica severa, cardiopatía cianósica, insuficiencia cardíaca congestiva: 12 g/dl.
- Pérdidas sanguíneas mayores del 10%⁴.

En cirugía de riesgo de sangrado significativo debe calcularse la volemia del niño de acuerdo con su edad (tabla 1) y las pérdidas sanguíneas permisibles para tener una guía de transfusión sanguínea cuando ya se haya perdido el volumen sanguíneo calculado¹¹.

Debe calcularse el volumen de sangre a transfundir para alcanzar el hematocrito deseado. Calcular un volumen subóptimo pone en riesgo al niño de recibir nuevamente una transfusión sanguínea de un donante diferente.

Existen varios métodos para calcular el volumen sanguíneo a transfundir. Entre ellos están:

Tabla 1 – Volemia estimada según la edad del paciente

Edad del niño	Volemia
Recién nacido pretérmino	90 ml/kg
Recién nacido a término hasta los 3 meses	80-90 ml/kg
Mayores de 3 meses a 2 años	70-80 ml/kg
Niños mayores de 2 años	70 ml/kg
Adaptado de la referencia 2.	

- Volumen a transfundir (VAT): 10-15 ml/kg de peso, para prescripciones rápidas. La siguiente fórmula indica el volumen a transfundir de glóbulos rojos según el hematocrito (hto) deseado. Volumen a transfundir

$$\text{VAT: Volumen sanguíneo estimado} \\ \times (\text{hto ideal-hto real})/\text{hto de 1 Ud de GR (70\%)}$$

Ejemplo:

niño 1 año y 12 kg, hto real 21, hto ideal 35, hto de 1 ud de glóbulos rojos 60 a 70%.

- VAT: $(12 \times 75) \times (35 - 21)/70$, VAT; $900 \times 14/70 = 180$ ml de glóbulos rojos a transfundir.

Plaquetas

Indicaciones.

- Deficiencia cualitativa o cuantitativa de plaquetas.
- Sangrado agudo y plaquetas menores de 50.000 mm^3 .
- Procedimientos invasivos y plaquetas menores de 50.000 mm^3 .
- Procedimientos en sistema nervioso central y plaquetas menores de 100.000 mm^3 .

Dosis: 1-2 U/10 kg o 10-15 cc/kg¹²⁻¹⁴.

Plasma fresco congelado

Indicaciones.

- Deficiencia de factores de coagulación (enfermedad hepática, deficiencia de vitamina K, síndrome de malabsorción, atresia de vías biliares extrahepática).
- Coagulación intravascular diseminada.
- Reversión urgente de warfarina.
- Coagulopatía dilucional en transfusión masiva.
- Reemplazo de factores de la coagulación (factor II, V, X, XI, XIII) cuando no se dispone de concentrados específicos.
- Angioedema hereditario.
- Sangrado microvascular con TP y TPT prolongado.

Dosis: 1 U/10 kg o 10-15 cc/kg.

El plasma fresco congelado está contraindicado como expansor plasmático, en hipoalbuminemia o desnutrición y cuando hay disponibilidad de factores de coagulación específicos^{15,16}.

Crioprecipitado

Contiene factor VIII (80 U) factor de Von Willebrand (VWF), factor XIII, fibrinógeno (150-250 mg) y fibronectina.

Dosis: 1 U/5-10 kg.

Indicaciones

- Concentración de fibrinógeno menor de 150 mg/dl y sangrado microvascular.
- Transfusión masiva con concentración de fibrinógeno menor de 150 mg/dl y sangrado activo.
- Deficiencia de fibrinógeno, disfibrinogenemia, afibrinogenemia^{17,18}.

Debido a que la fisiopatología del sangrado del niño con shock hemorrágico secundario a trauma es diferente, su abordaje va dirigido a:

1. Reconocer los niños de alto riesgo para coagulopatía inducida por trauma.
2. Realizar una hipotensión permisiva hasta que el control de la hemorragia se haya establecido (excepto en pacientes con trauma encefalocraneano o trauma raquímedular).
3. Activar el protocolo de transfusión masiva (banco de sangre, laboratorio, cirugía).
4. Hacer un control rápido y definitivo del sangrado (cirugía, terapia endovascular).
5. Monitorizar constantemente la temperatura.
6. Prevenir y tratar precozmente la hipotermia, la acidosis, la hipocalcemia, la hipomagnesemia, la hipercaliemia.
7. Hacer monitorización al ingreso de la coagulación (tromboelastografía o pruebas de coagulación) hasta que la coagulopatía se haya corregido y el sangrado haya cesado.
8. Monitorizar frecuentemente el lactato, los gases arteriales y los electrolitos.
9. Limitar la infusión de cristaloides para prevenir la coagulopatía dilucional y la trombocitopenia.
10. Transfundir los productos sanguíneos en relación 1:1:1 de acuerdo con el peso del niño (1 unidad por cada 10 kg de peso para cada uno de los componentes).
11. Solicitar glóbulos rojos con menos de 1 semana de recolección para disminuir el riesgo de hipercaliemia y lesiones por almacenamiento.
12. Usar hemostáticos perioperatorios en los casos en que se encuentre indicado¹⁹⁻²¹.

4. Prevenir y tratar precozmente las complicaciones producidas por la transfusión masiva

Tener en cuenta las complicaciones de la transfusión sanguínea, especialmente las metabólicas como la hipocalcemia, la hipercaliemia, la hipomagnesemia, la acidosis metabólica y los cambios en la curva de disociación de la hemoglobina^{22,23}.

Estas complicaciones son más frecuentes en niños que en los adultos, debido a la relación entre el componente neonatal administrado y su volemia. Por ejemplo, 1 UD de glóbulos rojos administrada a un lactante puede significar el reemplazo de todo su volumen sanguíneo circulante, mientras que 1 UD de glóbulos rojos administrada a un adulto solo representa el reemplazo del 10% de su volemia²⁴.

Hipocalcemia

El citrato presente en los productos sanguíneos quela el calcio produciendo hipocalcemia; esta es más frecuente con el plasma fresco congelado, que contiene mayor concentración de citrato por unidad de volumen.

El grado de hipocalcemia depende del producto sanguíneo administrado, de la velocidad de la transfusión y de la función hepática.

Los niños con disfunción hepática y los neonatos tienen gran riesgo debido a su incapacidad de metabolizar el citrato a nivel hepático. Los neonatos son particularmente vulnerables a la hipocalcemia debido a que su función miocárdica es

muy dependiente de los niveles de calcio ionizado para una correcta contracción y relajación miocárdica.

Se puede tener una disfunción miocárdica severa secundaria a hipocalcemia inducida por citrato y esto es agravado por el efecto depresor miocárdico de los anestésicos halogenados.

La disfunción miocárdica severa puede ser prevenida limitando la velocidad de infusión de los productos sanguíneos a un máximo de 1 ml/kg/min, administrando una infusión profiláctica de calcio y disminuyendo la concentración de los halogenados.

El tratamiento de la hipocalcemia consiste en la administración de cloruro de calcio 5 a 10 mg/kg o gluconato de calcio 15 a 30 mg/kg intravenoso.

Se recomienda en pérdidas sanguíneas continuas, como en el trasplante hepático, administrar una infusión continua de cloruro de calcio a 10 mg/kg/h, especialmente durante la fase anhepática²⁵.

Hipercaliemia

Una de las grandes complicaciones de la transfusión sanguínea es la hipercaliemia, que lleva a la muerte por arritmias.

Los niveles más altos de potasio se encuentran en unidades de glóbulos rojos próximas a su vencimiento, glóbulos rojos irradiados y en sangre total.

Las recomendaciones incluyen solicitar glóbulos rojos menos de 1 semana de recolección, utilizar una velocidad de infusión de la transfusión sanguínea máximo de 1 ml/kg/min.

En caso de arritmias, administrar bicarbonato de sodio 1 meq/kg y gluconato de calcio 60 mg/kg o cloruro de calcio 20 mg/kg intravenoso.

Otras medidas para disminuir el potasio, circulante incluyen la administración de dextrosa e insulina, la hiperventilación y el uso de betamiméticos²⁵.

Hipomagnesemia

Es otra de las complicaciones secundarias a la transfusión masiva, debido a que el citrato quela el calcio y el magnesio. El magnesio es esencial para la estabilización del potencial de membrana y para mantener la estabilidad cardiovascular.

Si existe una arritmia (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular) y no responde a la administración de calcio, hay que pensar en una hipomagnesemia y administrar sulfato de magnesio 25 a 50 mg/kg intravenoso²⁵.

Hipotermia

Los niños tienen mayor pérdida de calor debido a su gran área de superficie en relación con su peso. Además tienen una particular sensibilidad a la hipotermia y a los efectos deletéreos que esta conlleva, como hipoglucemia, apnea, disminución del metabolismo de los fármacos, disminución de la entrega de oxígeno a los tejidos, aumento del consumo de oxígeno y empeoramiento de la coagulopatía, que llevan a un aumento de la morbilidad. Por esta razón es obligatorio evitar la hipotermia por diferentes medios.

5. Intervenciones farmacológicas para disminuir el sangrado perioperatorio

Antifibrinolíticos

El ácido tranexámico y el ácido épsilon aminocaproico son análogos sintéticos de la lisina que inhiben competitivamente la activación de plasminógeno a plasmina, la molécula responsable de la degradación de la fibrina.

En el metaanálisis publicado en *Pediatric Critical Care* se concluye que los antifibrinolíticos disminuyen el sangrado perioperatorio en cirugía pediátrica mayor y que el ácido tranexámico es tan efectivo como la aprotinina para reducir las pérdidas sanguíneas y disminuir la transfusión alogénica en cirugía cardíaca y escoliosis²⁶.

Estudios sobre el uso de ácido tranexámico en craneosinostosis concluyen que es una herramienta terapéutica útil para disminuir el sangrado perioperatorio y disminuir el uso de hemoderivados en este tipo de pacientes^{27,28}.

En cirugía de escoliosis se concluye que los antifibrinolíticos como el ácido tranexámico disminuyen las pérdidas sanguíneas en niños y por lo tanto, esta herramienta terapéutica debe ser adicionada a los otros métodos de ahorro sanguíneo²⁹.

La dosis recomendada de ácido tranexámico en bolo es de 20 mg/kg e infusión continua de 10 mg/kg/h³⁰.

Desmopresina

La desmopresina aumenta la concentración plasmática del factor VIII y del VWF por la inducción de la liberación de factor de VWF de los cuerpos de Weibel Palade en el endotelio vascular y tiene efecto en la actividad plaquetaria por medio de su adhesión a la pared vascular. Aumenta los niveles del VWF y el factor VIII de 3 a 5 veces después de su administración intravenosa, manteniéndolos elevados hasta 10 h.

Dosis: 0,3 µg/kg, intravenoso³¹.

Tener precaución en los niños menores de 2 años por el alto riesgo de hiponatremia; se debe disminuir el 66% de los requerimientos basales de líquidos, evitar la dextrosa, no colocar líquidos hipotónicos y controlar el Na periódicamente.

Indicaciones

Trastornos congénitos: Enfermedad de Von Willebrand: tipo 1, contraindicada tipo 2 B inefectiva en la tipo 3.

Hemofilia A leve: Efectiva en pequeños procedimientos o extracciones dentales.

Trastornos congénitos de la función plaquetaria: Síndrome de Bernard Soulier.

Trastornos vasculares: Enlher Danlos, síndrome de Marfan.

Trastornos adquiridos: Síndrome de Von Willebrand adquirido: Es poco frecuente, aunque puede presentarse en niños con lesiones tumorales como tumor de Wilms, enfermedades mieloides y linfoproliferativas, hipotiroidismo, cardiopatías congénitas.

Hemofilia A adquirida: Puede presentarse en niños con enfermedades autoinmunes o neoplasias.

Otras indicaciones incluyen niños con enfermedad hepática, uremia o disfunción plaquetaria por aspirina³².

También ha sido usado en pacientes sin trastornos previos de la coagulación y sangrado masivo intraoperatorio^{33,34}.

Factor VII recombinante

Inicialmente el factor VII fue aprobado para los episodios de sangrado en pacientes hemofílicos que desarrollan anticuerpos contra el factor VIII y el factor IX. Posteriormente fue aprobado para pacientes con trastornos plaquetarios como la trombostenia de Glazmann³⁵.

Actualmente ha sido utilizado con indicaciones *off label* para el manejo del sangrado en los pacientes pediátricos³⁶⁻³⁹.

En un artículo de revisión de la literatura que evalúa el uso del factor VII con indicaciones *off label* en niños se reporta que la evidencia actual no es concluyente sobre la seguridad y la eficacia del factor VII con indicaciones *off label* en pacientes pediátricos⁴⁰.

En un estudio retrospectivo multicéntrico de cohorte⁴¹ se evalúa el uso del factor VII con indicaciones *off label* en pacientes pediátricos y la incidencia de eventos trombóticos. Se concluye que el uso de factor VII en niños ha aumentado rápidamente durante los últimos años, la mortalidad de los pacientes que reciben factor VII con indicaciones *off label* es más alta y existe mayor incidencia de eventos trombóticos⁴².

La literatura demuestra que existen muchos interrogantes acerca de la seguridad y la eficacia del factor VII en niños con indicaciones *off label*. Idealmente el uso del factor VII debería ser limitado a circunstancias clínicas de sangrado quirúrgico o traumático refractario e incontrolable donde hay opciones limitadas de tratamiento⁴³.

Concentrado de fibrinógeno

El concentrado de fibrinógeno puede utilizarse en ciertos tipos de sangrado perioperatorio o traumático de pacientes sin deficiencia congénita o disfunción del fibrinógeno previo y en pacientes con disminución de la síntesis de fibrinógeno causada por fallo hepático.

Sus indicaciones son diátesis hemorrágica en alteraciones congénitas como hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia, afibrinogenemia, así como en hipofibrinogenemias adquiridas como alteración en la síntesis, aumento del consumo intravascular e hiperfibrinólisis. La dosis recomendada es de 30 a 50 mg/kg⁴⁴ intravenoso.

Complejo protrombínico

El complejo protrombínico (PCC) contiene factor II, VII, IX, X, factores anticoagulantes como proteína S, proteína C y trazas de heparina, aunque su indicación primaria es para reversión de warfarina y tratamiento de sangrado en hemofílicos con inhibidores y deficiencia de factores de coagulación específicos. El PCC ha sido usado para manejar sangrado perioperatorio refractario al uso de plasma fresco congelado, plaquetas y crioprecipitado. Tiene la ventaja de disminuir la incidencia de sobrecarga de volumen, complicación más frecuente en el paciente pediátrico y tiene menor riesgo de transmisión viral. La dosis recomendada es de 20 a 30 UI/kg intravenoso calculado con el factor II. Son pocos los estudios en niños y no existe aún una recomendación fuerte actual para su uso en edad pediátrica^{45,46}.

6. Considerar la utilidad de los diferentes test de coagulación y también sus limitaciones

El TP, el TPT y las plaquetas son medidas cuantitativas que se hacen *in vitro* sin tener en cuenta toda la cascada de la coagulación ni los elementos celulares que intervienen en ella. Además se realiza con plasma pobre en plaquetas y a una temperatura siempre de 37 °C, lo que hace que muchas veces no reflejen exactamente lo que está pasando en el paciente.

La tromboelastografía da una información global de la hemostasia en cada una de las fases de la coagulación, en la formación del coágulo inicial, en la retracción del coágulo y en la fibrinólisis. Ha sido especialmente útil en el trasplante hepático, la cirugía cardíaca y el trauma⁴⁷⁻⁴⁹.

Métodos de conservación sanguínea

Como en los adultos, en los niños también se han utilizado estrategias para disminuir la transfusión alogénica. Las cirugías más extensamente estudiadas son la cirugía cardíaca, el trasplante hepático, la escoliosis y la craneosinostosis.

Las estrategias utilizadas son la transfusión autóloga preoperatoria, la hemodilución normovolémica aguda, la hipotensión controlada, la administración de eritropoyetina preoperatoria, la utilización del Cell Saver y el umbral de transfusión sanguínea^{50,51}.

Conclusiones

Cada hospital debe desarrollar un protocolo multidisciplinario para tratar el sangrado masivo de acuerdo con los recursos institucionales y las necesidades de la comunidad. Los especialistas responsables de los niños con sangrado severo deben anticiparse a la coagulopatía y deben enfocar sus esfuerzos a lograr la hemostasia lo más rápido posible; deben hacerse intervenciones tempranas de los múltiples aspectos del shock hemorrágico, como la hipotermia, la acidosis y la hemodilución⁵².

Financiación

Recursos propios del autor.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Treleaven J, Gennery A, Marsh J. Norfolk Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee of Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2010;152:35-51.
2. Barcelona S, Cote CH, Thompson A. Intraoperative pediatric blood transfusion therapy: a review of common issues. Part II: Transfusion therapy, special considerations, and reduction of allogenic blood transfusions. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:814-30.

3. Istaphanous G, Wheeler D, Lisco S, Shander A. Red blood cell transfusion in critically ill children: A narrative review. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:174-83.
4. Casino R, Luban N. Blood component therapy. *Pediatric Clin North Am.* 2008;55:421-45.
5. Morley S. Red blood transfusions in acute paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2009;94:65-73.
6. Uppal P, Lodha R, Kabra S. Transfusion of blood and components in critically ill children. *Indian J Pediatr.* 2010;77:1424-8.
7. Chang T. Transfusion therapy in critically children. *Pediatr Neonol.* 2008;49:5-12.
8. Verma A, Hemlata D. Blood component therapy. *Indian J Pediatr.* 2008;75:717-22.
9. Haetrey R. Transfusion principles in children. *Anaesth Intensive Care.* 2009;10:71-5.
10. Belli M. Red blood cell transfusion. *Pediatr Rev.* 2007;28:299-304.
11. Todd A. Transfusion of blood product in paediatrics. *Anaesth Intensive Care.* 2006;7:9-11.
12. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. Italian Society of transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI). *Blood Transfus.* 2009;7:132-50.
13. Poterjoy B, Josephson C. Platelets frozen plasma, and cryoprecipitate: What is the clinical evidence for their use in the neonatal intensive care unit? *Semin Perinatol.* 2009;33:66-74.
14. Chang TT. Transfusion therapy in critically ill children. *Pediatrics and Neonatology.* 2008;49:5-12.
15. Roback J, Cadwell S, Carson J, Devenport R. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion.* 2010;50:1227-39.
16. Goldemberg N. Pediatric hemostasis and use of plasma components. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19:143-55.
17. Sorensen B, Bevan D. A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. *Br J Haematol.* 2010;149:834-43.
18. Callun J, Karkouti K, Lin Y. Cryoprecipitate: The current state of knowledge. *Transfus Med Rev.* 2009;23:177-88.
19. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats T. Management of bleeding following major trauma an updated European guideline. *Critical Care.* 2010;14:R52.
20. Dressler A, Finck C, Carrol C, Bonnani C, Spinella P. Use of a massive transfusion protocol with hemostatic resuscitation for severe intraoperative bleeding in a child. *J Pediatr Surg.* 2010;45:1530-3.
21. Dehmer J, Adamson W. Massive transfusion and blood product use in the pediatric trauma patient. *Semin Pediatr Surg.* 2010;19:286-91.
22. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest.* 2010;137:209-20.
23. Sihler K, Napolitano L. Massive transfusion new insights. *Chest.* 2009;136:1654-67.
24. Downes K, Sarode R. Massive blood loss transfusion. *Indian J Pediatr.* 2001;68:145-9.
25. Barcelona S, Cote CH, Thompson A. Intraoperative pediatric blood transfusion therapy: a review of common issues. Part I: hematologic and physiologic differences from adults; metabolic and infectious risks. *Paediatr Anaesth.* 2005;15:716-26.
26. Schouten E, van de Pol A, Turnel M, Jansen N. The effect of aprotinin, tranexamic acid, and aminocaproic acid blood loss and use of transfusion products in major pediatric surgery: A meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10:182-90.
27. Goobie S, Meier P, Pereira L, McGowan F, Prescilla R, Scharp L, et al. Efficacy of tranexamic acid in pediatric craniosynostosis surgery: a double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology.* 2011;114:862-71.
28. Dadure C, Sauter M, Bringuier S, Bigorre M, Raux O, Rochette A, et al. Intraoperative tranexamic acid reduces blood transfusion in children undergoing craniosynostosis surgery: a randomized double-blind study. *Anesthesiology.* 2011;114:856-61.
29. Tzortzopolou A, Cepeda MS, Schuman R, Carr DB. Antifibrinolytic agents for reducing blood loss in scoliosis surgery in children (review). *The Cochrane database of systematic review.* 2009;Issue 1.
30. Grant JA, Howard J, Luntley J, Harder J, Aleissa S, Parsons D. Perioperative blood transfusion requirements in pediatric scoliosis surgery: the efficacy of tranexamic acid. *J Pediatr Orthop.* 2009;29:300-4.
31. Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: a concise review. *Am J Hematol.* 2007;82:731-5.
32. Benito H, Hernandez R, Fernandez J. Management of perioperative bleeding in renal patients. *Nefrologia.* 2008;28:593-6.
33. Levy J, Kenishi A, Tanaka K. Prohemostatic agents to prevent perioperative blood loss. *Semin Thromb Hemost.* 2008;34:439-44.
34. Ozgonenel B, Rajpurkar M, Lusscher J. How do you treat bleeding disorders with desmopressin? *Postgrad Med J.* 2007;83:159-63.
35. Franchini M, Lippi G. Recombinant activated factor VII: Mechanisms of action and current indications. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36.
36. Loran A, Lawrence T, Goodnough T. Recombinant factor VIIa: An assessment of evidence regarding its efficacy and safety in the off-label setting. *Hematology.* 2010:153-9.
37. Persson E, Bolt G, Steenstrup T, Ezban M. Recombinant coagulation factor VIIa — from molecular to clinical aspects of a versatile haemostatic agent. *Thromb Res.* 2010;125:483-9.
38. Vincent J, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D. Recommendations on the use of recombinant a potential I universal hemostatic agent. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9:1325-33.
39. Alten J, Benner K, Green K, Toole B, Tofil N. Pediatric off label use of recombinant factor VIIa. *Pediatrics.* 2009;123:1066-72.
40. Hong I, Stachnik J. Unlabeled uses of factor VIIa (recombinant) in pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67:1909-19.
41. Witmer CM, Huang YS, Lynch K, Raffini LJ, Shah S. Off-label recombinant factor VIIa use and thrombosis in children: a multi-center cohort study. *J Pediatr.* 2011;158:820-5.
42. Levi M, Levy J, Friis H. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N England J Med.* 2010;363:19.
43. Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C. Use of recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2011;183:E9-19.
44. Fenger-Eriksen C, Ingersley J, Sorensen B. Fibrinogen concentrate — a potential universal hemostatic agent. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9:1325-33.
45. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus.* 2010;8:149-54.
46. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transfus.* 2009;7:325-34.
47. Perry D, Fitzmaurice D, Kitchen S, Mackie I. Point-of-care testing in haemostasis. *Br J Haematol.* 2010;150:501-14.
48. Sibylle A, Kozek-Langenecker. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010;24:27-40.

49. Ganter M, Hofer C. Coagulation monitoring: Current techniques and clinical use of viscoelastic point of care coagulation devices. *Anesth Analg.* 2008;106:1366-75.
50. Lavoie J. Blood transfusion risks and alternative strategies in pediatric patients. *Pediatric Anesthesia.* 2011;21:14-24.
51. Verma S, Eisses M, Richards M. Blood conservation strategies in pediatric patient. *Anesthesiol Clin.* 2009;27:337-55.
52. Griffee M, DeLoughery T, Thorborg T. Coagulation management in massive bleeding. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2010;23:263-8.