



Caso clínico.

Neurotoxicidad por ácido tranexámico en trasplante renal pediátrico: reporte de caso.

Tranexamic acid neurotoxicity in pediatric renal transplantation: case report.

¹López-García RA, ²Peña-Olvera S. ¹Médico residente de segundo año de Anestesiología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, México CDM. ²Médico Anestesiólogo Pediatra adscrito al Instituto Nacional de Pediatría, CDMX, México.

Anestesia en México 2019; 31(2)74-83

roan_1717@hotmail.com

Resumen.

El trasplante renal pediátrico es el tratamiento de elección en niños con enfermedad renal terminal, tiene una tasa de supervivencia del 90%; generalmente no se asocia con necesidad intraoperatoria de transfusión sanguínea y cuando se requiere; aumenta la morbimortalidad postoperatoria. **Caso clínico.** Paciente femenino de ocho años de edad con diagnóstico de enfermedad renal crónica tubulointersticial estadio V, programado para trasplante renal de donador vivo relacionado. Durante el procedimiento quirúrgico presenta una lesión en vena y arteria renal, obteniendo un sangrado mayor al volumen sanguíneo circulante, requirió de maniobras de transfusión masiva y estabilización hemodinámica con norepinefrina. Bajo un estado de hiperfibrinólisis comprobado por tromboelastografía se administró ácido *tranexámico*; disminuyendo el sangrado postoperatorio y la necesidad de más

hemoderivados, sin embargo presento crisis convulsivas, atribuido a accidente cerebral isquémico agudo reportado por tomografía.

Discusión. La neurotoxicidad por ácido *tranexámico* es baja y multifactorial, siendo el principal factor la presencia de enfermedad renal, posiblemente por ser la principal vía de eliminación; generando concentraciones séricas altas, antagonismo de receptores *gaba-aminobutírico* asociados a vasoespasmo que desencadena un evento convulsivo.

Conclusión. Es evidente el beneficio hemostático que tiene el ácido *tranexámico* en pacientes de alto riesgo, sin embargo los posibles efectos adversos en el sistema nervioso central han sido escasamente estudiados y por lo tanto no se encuentran claramente definidos en pacientes pediátricos con enfermedad renal en fase terminal.

Palabras clave. Neurotoxicidad, convulsiones, ácido *tranexámico*, trasplante renal and anestesia.





Abstract.

Pediatric kidney transplantation has become the primary method of treating in children with final stage kidney disease, with 90% survival rate. Commonly, this surgery is not associated with bleeding disorders intraoperative and when this occurs; It increases postoperative morbidity and mortality. **Clinical case:** An Eight year old girl with chronic kidney disease stage V, due to tubulointerstitial disease, was scheduled for kidney transplantatio from a related living donor. During the surgical procedure she presented an injury in the kidney vein and renal artery, this caused an increase in circulating blood volume during severe hemorrhage; it required a masive transfusión protocol with blood products and hemodynamic stabilization with norepinephrine. Tranexamic acid was administered under a hyperfibrinolysis condition, verified by thromboelatrography. It resulted in a reduced postoperative bleeding and the need for more blood products, however, there were side effects with seizures, attributed to an acute ischemic stroke reported by a tomography.

Discussion. Tranexamic acid neurotoxicity is low and multifactorial, mainly due to the presence of kidney disease; possibly because it is the key route for elimination. This increased its serum concentrations and gaba aminobutyric receptor antagonism associated with vasospasm that triggersed a seizure event. **Conclusion.** Tranexamic acid has an important hemostatic benefit in patients at high risk of hemorrhage, however, the posible adverse effects on the central nervous system have been poorly studied and therefore were not clearly defined in pediatric patients with kidney disease in the stage.

Keywords: Neurotoxicity, seizures, tranexamic acid, kidney transplantation and anesthesia.

Introducción:

La enfermedad renal crónica es un conjunto de trastornos irreversibles con estructura y función alterada de los riñones; las guías internaciones *The National Kidney Fondation* (NKF) la han definido, como una disminución de la tasa de filtración glomerular menor de 30 mL / min / 1.73 m² durante un periodo mayor de tres meses, lo que equivale a una pérdida de la masa renal mayor del 50 % (1). Mientras que en adultos la principal causa es la relacionada a diabetes e hipertensión arterial complicada, en niños varía con la edad, zona geográfica y factores genéticos (2). En niños menores de 6 años presentan anomalías congénitas o hereditarias como enfermedad renal *poliquística o síndrome de Alport*, niños mayores de seis años se atribuye a glomerulopatías (3).

Epidemiológicamente afecta el 10% de la población mundial, existe una repercusión social ascendente por la condición de vida, la urbanización y la mala higiene; activando efectores inmunes favoreciendo el desarrollo de glomerulopatías (4). En países de alto desarrollo como Estados Unidos de Norteamérica su incidencia es de tres casos por millón de habitantes (cpmh) menores de 20 años (5), en América Latina es de 14 cpmh (6); otros países como España aumenta hasta 30 a 40 cpmh al año. Para el 2009, en México se estimó de 3000 a 6000 casos en menores de 15 años con una mortalidad del 35%, a causa de la poca posibilidad de acceder algún sistema de seguridad social (7).

El trasplante renal es el tratamiento preferido para los niños con enfermedad renal crónica y





conduce a una mejor calidad de vida, crecimiento óptimo y supervivencia a largo plazo en comparación a un tratamiento sustitutivo. La supervivencia del injerto por donante fallecido y donante vivo en cinco años ha mejorado de 78.8% y 84.3% respectivamente (8); gracias a las mejorías en inmunosupresión. Los resultados del trasplante renal pediátrico son menores que en los adultos por la pérdida aguda del injerto, atribuido a factores como un peso menor a 10 kilogramos, una disfunción cardíaca que no pueda mantener el gasto cardíaco (Disfunción diastólica, miocardiopatía dilatada), trasplante en bloque o aquellos pacientes que no han recibido un tratamiento sustitutivo.

En el 2016 se realizaron 26 trasplantes renales en el Instituto Nacional de Pediatría, diez de donador vivo relacionado y 16 de donador cadavérico; con un incremento del 64.7% en los últimos 10 años (9), influido por una reducción en la estancia hospitalaria y el gasto económico.

Fisiopatológicamente la enfermedad renal crónica terminal cursa con alteraciones cardiovasculares, hematológicas, endocrinas; compatibles con un síndrome urémico, nefrótico y nefrítico. Es considerado como un paciente con alto grado de complejidad anestésica, caracterizados por una serie de eventos:

1) **Renales:** Es determinante la diuresis residual y el tratamiento sustitutivo empleado en las últimas 24 horas, los niños pueden ser poliúricos, *oligúricos* o *anúricos*; la distribución alterada de líquido produce reducción de proteínas, edema y alteraciones electrolíticas incluyendo hiponatremia, *hipernatremia*, *hipocalcemia* e *hipofosfatemia*; la acidosis

metabólica crónica es un factor común (10).

2) **Cardiovascular:** Las secuelas inducidas por la uremia son insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión arterial; la mayoría de los pacientes son tratados con bloqueadores beta, lo cual se recomienda continuar con el tratamiento en el período perioperatorio, mientras que otros, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I y II deberían ser suspendidos siete días previos debido al riesgo de hipotensión severa y refractaria en el perioperatorio (11).

3) **Hematológicos:** Anemia normocítica normocrómica crónica exacerbada por la supresión de médula ósea y hemólisis temprana, la capacidad de transporte de oxígeno se encuentra alterada por su desplazamiento hacia la derecha por aumento y compensación de 2,3 difosfoglicerato (12). Los pacientes pueden ser *coagulopáticos* por una disfunción plaquetaria y la aplicación de heparina sistémica residual después de diálisis peritoneal.

El manejo anestésico debe mantener las mejores condiciones para el injerto, el uso de técnicas regionales, han dado buenos resultados en pacientes adultos, sin embargo por el riesgo de hematomas originados por *coagulopatía*, no es de uso común en el paciente pediátrico. La anestesia general balanceada o intravenosa son técnicas de elección seguras, los halogenados como el sevoflurano no ha demostrado ser un riesgo clínicamente significativo por el compuesto A, por lo que puede ser usado (13). El desflurano parece ser seguro en el paciente *nefrópata*, al menos en la literatura disponible no se ha





reportado evidencia conclusiva que demuestre lo contrario. Una reducción en la unión a proteínas y la semivida prolongada de fármacos con eliminación renal, es conveniente hacer una reducción del 25 % en dosis total en opioides e inductores (14). Los relajantes de mayor uso, *atracurio* y *cisatracurio*, poseen un mecanismo de eliminación tipo Hoffman (limitado por alteraciones metabólicas de pH y temperatura) con un *bioproducto* neurotóxico, la *laudanosina* metabolizada por el hígado (14).

Las metas principales en el perioperatorio son cambios hemodinámicos mínimos, promover diuresis y evitar vasoespasmo de la arterial renal; para ello es necesario mejorar sus condiciones vitales clasificadas por etapas en el trasplante renal pediátrico. La Fase prerenal, que va desde la inducción anestésica hasta la disección, se mantiene con fluidoterapia para pérdidas insensibles obteniendo presiones venosas centrales (PVC) entre 8 a 10 cm de H₂O (14), asegurando la perfusión satisfactoria a base de cristaloides.

En la fase de anastomosis, se realiza una cirugía de banco, con reparación de vena, arteria renal y uréter; no se recibe de un estímulo quirúrgico, sin embargo, se debe de optimizar la expansión agresiva de volumen intravascular, incrementando la precarga con cristaloides y albúmina a 0.5 g/Kg; es aconsejable no sólo por su efecto volumétrico sino por que se asocia a menores concentraciones séricas de creatinina en el posoperatorio y mejoría en la tasa de filtración glomerular inicial. Signos vitales ideales (PVC) entre 10 a 15 cm de H₂O y tensiones arteriales sistólicas mayores de 120 mm de Hg (15). El uso de diuréticos protege al injerto de contrarrestar la respuesta elevada a la

hormona antidiurética desencadenada por el estrés quirúrgico, el uso de manitol en dosis bajas previo al despinzamiento, es profiláctico de lesión isquémica cortical renal (15).

La ultima fase de revascularización y anastomosis del uréter, etapa critica cuyo objetivos previos con estabilidad hemodinámica y la reposición adecuada de volumen, serán dependientes de la discrepancia de tamaño del órgano trasplantado y del secuestro sanguíneo; provocando una respuesta hemodinámica dramática, recurriendo a agentes vasoactivos (Dopamina y norepinefrina) común cuando otras medidas han fallado; aunque su uso es cuestionado por múltiples estudios (16). Los diuréticos de asa después del pinzamiento mejoran la función renal alterada, pero la evidencia no es clara, el más usado es furosemida a dosis de 1 mg/kg.

Los avances en el tratamiento inmunosupresor han disminuido la frecuencia del rechazo agudo y aumentado la supervivencia a largo plazo del injerto renal en niños. La mejor estrategia es la administración minutos tras la reperfusión del órgano, generalmente administrado por el anesthesiologo; una falla en el tratamiento implicaría un rechazo *hiperagudo*, resultado de una trombosis masiva y pérdida inmediata del injerto (17). Una trombosis en la anastomosis es causa del 9.8% de las pérdidas de injertos renales en niños, por lo que debe plantearse el uso de heparina de bajo peso molecular en función del riesgo - beneficio en cada caso (18).

Descripción del caso:

Se presenta el caso de un paciente escolar con enfermedad renal terminal, programado para trasplante renal de donador vivo relacionado (Madre). Se trata de femenino de ocho años





con ocho meses de edad, con diagnóstico de enfermedad renal crónica tubulointersticial estadio V; ingresa al Instituto Nacional de Pediatría, el 28 de julio del 2016 al presentar astenia, adinamia y palidez generalizada; alteración en los laboratorios con urea de 240 mg/dL, BUN 112 mg/dL, creatinina de 6.22 mg/dL, hemoglobina 6.4 gr/dl; su tasa de filtración glomerular 4.8 ml/SC/min. Se inicio tratamiento sustitutivo a base de diálisis peritoneal con volumen de 800 ml de solución al 1.5%, cuatro recambios, tres horas de estancia en cavidad; para ello, se programo para colocación de catéter *tenckhoff* el 31 de julio del 2016, realizado con anestesia regional y sedación sin complicaciones durante el procedimiento.

A la exploración física, neurológicamente alerta, orientada y cooperadora con un *Glasgow* de 15 puntos, cardiopulmonar sin datos patológicos, fenotípicamente femenina *tanner 1*; extremidades hipotrofias, pulsos distales de buena intensidad y llenado capilar de dos segundos; una diuresis residual entre 100- 300 ml por día.

Cuanta con valoración por cardiología, con electrocardiograma ritmo sinusal con frecuencias de 100 lpm, sin crecimiento de cavidades cardiacas; ecocardiograma con tabique interauricular e interventricular íntegros, función ventricular conservada, FEVI 60% sin hipertensión arterial pulmonar. Estudios de gabinete, con ultrasonografía de riñón derecho con medidas de 5.3 x 2.3 x 2.6 cm, riñón izquierdo con dimensiones de 5.1 x 2.5 x 3.1 cm, ambos con aumento de *ecogenicidad* y perdida de la relación *corticomedular*. Laboratorios previo a procedimiento quirúrgico, con *hiperazoemia* BUN 100, creatinina 6.4 urea 214; gasométricamente con acidosis metabólica

crónica *hiperlactatémica* esperada, el hemograma, electrolitos y tiempos de coagulación no presentaban alteraciones.

Tratamiento anestésico:

Se realiza monitorización invasiva, con signos vitales basales con tensión arterial: 101/62 mm Hg, frecuencia cardiaca: 100 lpm, frecuencia respiratoria: 20 rpm, temperatura: 36.5 °C, peso seco: 16.6 kg, talla 115 cm, volumen sanguíneo de 1040 mL y sangrado permisible de 118 mL. Inducción intravenosa para anestesia general balanceada con *midazolam* 1 mg, *fentanilo* 68 µg, lidocaína 16 mg, cisatracurio 2.5 mg y propofol 30 mg; intubación traqueal sin incidentes, mantenimiento con desflurane a CAM de 0.9 a 0.6, FiO₂ 50%, infusión continua con *fentanilo* (3-5 ng/kg/min). Gasometría inicial con acidosis metabólica *hiperlactémica* compensada esperada, para la fase de anastomosis se administro una precarga de cristaloides a 15 mL/kg y albumina al 5% a dosis de 0.5 g/kg, manteniendo balances positivos, tensiones arteriales sistémicas mayor a 110 mm Hg, tensiones arteriales medias 75 mm Hg, presiones venosas centrales entre siete a 12 cm de H₂O, temperatura 36.2 °C y profundidad anestésica monitorizado por índice biespectral 40-50.

En la fase de perfusión del injerto presenta sangrado masivo inmediato de 1800 mL en hilio renal, requiriendo desarmar la anastomosis y realizar una nueva cirugía de banco, para reparación de vena y arteria renal. Hemodinámicamente inestable con presión arterial media 40 mm Hg, taquicardia de 163 lpm, gasométricamente con acidosis metabólica severa, a los cinco minutos del despinzamiento con lactato seis y hemoglobina 5.8 g/dL. Requirió maniobras de transfusión masiva: 1385 mL de concentrados





eritrocitarios, plaquetas 180 mL, crioprecipitados 40 mL, plasma fresco 331 mL, terapia hídrica con albumina 5 % al completar dosis de 1.5 gr/kg en total. Continúa con un sangrado difuso en capa en el lugar de la herida, con una pérdida sanguínea total de 2800 mL correspondientes a tres volúmenes sanguíneos circulantes del paciente, se realiza una *tromboelastografía* con alteración en el índice de lisis del coagulo con un valor del 95% (Valores normales de LY30 es 0-8 %) presentando un estado de hiperfibrinólisis secundario al shock hipovolémico; como tratamiento de elección se administró ácido *tranexámico* 160 mg i.v. (Dosis de 10 mg/kg) en dosis única. Al termino de procedimiento con reperfusión del injerto, ausencia de sangrado, estabilidad hemodinámica y con apoyo de norepinefrina a 0.1 - 0.02 $\mu\text{g}/\text{k}/\text{min}$ en disminución paulatina manteniendo tensiones arteriales sistémicas de 100 mm Hg, presiones venosas centrales 5-7 cm H₂O, frecuencia cardiaca de 120 lpm, temperatura de 35.8 °C. Aporte de líquidos totales por reposición con balances hídricos positivos, ausencia de *uresis*, mejoría de acidosis metabólica con lactato 4.2, hemoglobina de 8.4 y potasio 5.3; tromboelastografía de control dentro de valores normales sin demandar de hemoderivados y *antifibrinolíticos*. Requiere de ventilación mecánica asistida, sedación con midazolam y fentanilo con RASS-5; condiciones que permiten el traslado a unidad de cuidados intensivos.

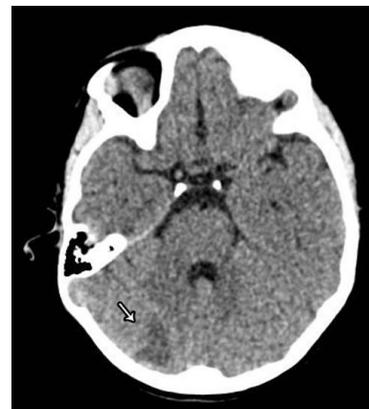
Evolución a las 72 horas, con hemodinamia estable ya sin aporte de vasopresores, una extubación exitosa y diuresis de 145 mL/h; se realiza ultrasonografía *doppler* del injerto con las estructuras vasculares de calibre y trayecto normal, con adecuada repleción de color lo que demuestra conservación de los patrones

y velocidades espectrales normales, hasta este momento se descarta trombosis en anastomosis y datos de rechazo renal. Sin embargo presenta dos eventos de crisis convulsiva tónico-clónica con diagnóstico de epilepsia focal motora. (Figura 1), muestra TAC cerebral simple con una zona de *hiperdensidad* en región parietal derecha sugestivo a un evento hemorrágico parenquimatoso y una zona *hipodensa* posterior occipital correspondiente a un evento isquémico agudo (Figura 2).

Figura 1. Tomografía axial computarizada cerebral simple que muestra una hiperdensidad en región parietal derecha sugestivo a un evento hemorrágico parenquimatoso



Figura 2. Tomografía axial computarizada cerebral simple con una zona hipodensa occipital posterior de un evento isquémico agudo transitorio.





La valoración por neurología determina una posible complicación de transfusión masiva o neurotoxicidad por el uso ácido tranexámico, aun con dosis únicas al tratarse de un fármaco con eliminación exclusivamente renal; actualmente no ha presentado un nuevo evento de epilepsia ni deterioro cognitivo.

Discusión:

Una hemorragia implica un elevado riesgo vital y pese a instaurar todas las medidas terapéuticas el paciente tiene muy alta probabilidad de requerir una transfusión. El sangrado masivo en pediatría se define como la pérdida del 50% de un volumen sanguíneo en 3 horas o el 20 % del volumen en menos de una hora, predisponiendo al paciente a la tríada letal de hipotermia, acidosis y coagulopatía (19). No existe consenso sobre el manejo de sangrado activo perioperatorio en pacientes sometidos a trasplante renal al tratarse de un procedimiento con sangrado mínimo; nuestro manejo anestésico fue dirigido en función a metas para evitar rechazo temprano del injerto con terapia hídrica de 15 a 30 mL/kg/h manteniendo PVC 9 a 12 mm Hg, presiones sistólicas >120 mm Hg, tensión arterial media > 70; (20) sin embargo pese a las técnicas empleadas existió un fallo en la perfusión del injerto a los pocos minutos del despinzamiento por lesión en la anastomosis, requirió de transfusión masiva por la pérdida de tres volúmenes sanguíneos circulantes y amerito de vasopresores para mejorar sus condiciones vitales.

En estas circunstancias, se considera transfusión masiva, siendo relevante un buen abordaje terapéutico y considerando las complicaciones inherentes como una mortalidad del 45%, eventos *tromboembólicos* en 12% y de forma más frecuente hipocalcemia, *hipercalemia*, *hipomagnesemia*

y acidosis metabólica (21). La isquemia occipital de nuestro paciente presentada a las 72 horas pudiera ser secuela de la transfusión masiva sin descartar la posibilidad de alteraciones microcirculatorias y el desarrollo de convulsiones relacionados con el uso de ácido tranexámico, específicamente en pacientes con insuficiencia renal aún con dosis única de 10 mg/kg (22).

Las estrategias de reanimación previas para la hemorragia por trauma incluían la administración temprana de grandes volúmenes de cristaloides con posterior administración de plasma para tratar una coagulopatía que evolucionaba gradualmente a hemodilución, hipotermia y acidosis. Sin embargo, la identificación oportuna en víctimas de trauma desencadenó una reevaluación de esta estrategia, la *tromboelastometría* y *tromboelastografía* describen la interacción entre factores de coagulación, fibrinógeno, plaquetas y sistema *fibrinolítico* en sangre entera, en tiempo real, permitiendo la toma de decisiones terapéuticas específicas en determinadas situaciones clínicas de emergencia con sangrado crítico quirúrgico (23). Los antecedentes previos de transfusión de sangre *perioperatoria* en pacientes con trasplante renal se asocia con una peor supervivencia del injerto y del paciente, aumenta 7.2 veces el riesgo de rechazo hiperagudo a diferencia de aquellos que no han recibido una transfusión (24). La sustitución adecuada de pérdidas sanguíneas en nuestro paciente y el establecimiento de terapias farmacológicas como el ácido tranexámico, el cual es útil para pacientes que experimentan fibrinólisis excesiva, justificado y demostrado por *tromboelastografía* (25).





El ácido tranexámico, derivado del aminoácido lisina, inhibe competitivamente la activación del *plasminógeno a plasmina*, impidiendo la degradación de coágulos sanguíneos (26). En el gran estudio *observacional PED-TRAX* de 766 pacientes menores de 16 años de edad sometidos a cirugías mayores de columna vertebral, cardíovasculares y craneofaciales, con la administración previa de ácido *tranexámico* a dosis de 5 – 20 mg por kilogramo en bolo, condujo a una disminución de la pérdida de sangre y una menor necesidad de transfusión de productos sanguíneos. Ninguno de los estudios identificó riesgos significativos, como aumento de eventos tromboembólicos (27).

La dosis recomendada de ácido tranexámico en pacientes adultos con función renal normal es de 500 mg de tres a cuatro veces al día, la eliminación de este fármaco es 95% renal, la dosis con insuficiencia renal debe reducirse progresivamente y puede ser tan bajo como 250 mg en 48 horas (28). A pesar de su papel beneficioso en cirugías de trauma y quirúrgicas, ha demostrado tener efecto epileptogénico en dosis altas; el riesgo es 14 veces más, en pacientes con enfermedad renal crónica (29).

Los mecanismos exactos de convulsión inducida por el antifibrinolítico son inciertos; se ha evidenciado vasoespasmo y trombosis que reduce el flujo sanguíneo provocando lesión isquémica cerebral. Otro mecanismo es a través de la inhibición de glicina y ácido aminobutírico tipo A, receptores cruciales para mantener un equilibrio entre neurotransmisores excitatorios e inhibitorios del sistema nervioso central (30).

Una preocupación potencial en el uso de ácido tranexámico a dosis altas, en donantes de riñón fallecidos por coagulación intravascular

diseminada, es la presencia de *microtrombos* en los injertos y la presencia de anemia hemolítica clínicamente significativa en el receptor; generalmente estos efectos adversos ocurren con una frecuencia muy baja (31).

Conclusiones:

Las complicaciones quirúrgicas en los receptores de trasplante renal pediátrico y adolescente pueden minimizarse si se utilizan los principios básicos de técnicas de trasplante cuidadoso. La pronta identificación y el tratamiento de cualquier complicación son críticos para la supervivencia del injerto y el paciente.

El ácido tranexámico se utiliza con frecuencia en la práctica clínica para la prevención y tratamiento de diversos trastornos de coagulación, es efectivo para reducir los requerimientos de transfusión sanguínea. La neurotoxicidad podría ocurrir en pacientes con enfermedad renal terminal después de una dosis mínima intravenosa, por lo que no debe usarse en pacientes con trastornos convulsivos preexistentes. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para la detección de síntomas neurotóxicos, la dosificación debe ser reajustada e individualizada; sin embargo en pacientes pediátricos no existe una recomendación específica sobre el ajuste de dosis en pacientes con falla renal.

Referencias.

1. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification,





- and stratification. *Pediatrics* 2003;111:1416-21.
2. Quigley R, Caskey F. Chronic kidney disease: highlights for the general paediatrician. *Int J Pediatr* 2012;2012:1-5.
 3. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS 2010 Annual Transplant Report. Disponible en: https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf. Acceso: April 3, 2013.
 4. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1999-2009
 5. Sharma A, Ramanathan R, Posner M. Pediatric Kidney transplantation: A review. *Transplant Research and Risk Management* 2013;5:21-31.
 6. Piedrahita VM, Prada MC, Vanegas RJ. Causas de enfermedad renal crónica en niños atendidos en el servicio de nefrología pediátrica del Hospital Universitario San Vicente de Paul de Medellín, Colombia 1960 y 2010. *latreia* 2011;94:347-352.
 7. Medeiros M, Muñoz AR. Enfermedad renal en niños. Un problema de salud pública. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68:259-261.
 8. Guruswamy V, Barbour R. Anaesthesia for children with renal disease; *British Journal of Anaesthesia* 2015;15:294-298
 9. Una década de información, haciendo historia. Agenda estadística 2006-2016 Instituto Nacional de Pediatría. Reporte de trasplante renal pediátrico. Disponible en: https://www.pediatria.gob.mx/archivos/agenda_estadistica.pdf Acceso: enero 2016.
 10. Moser JJ, Veale PM, McAllister DL, et al. A systematic review and quantitative analysis of neurocognitive outcomes in children with four chronic illnesses. *Paediatr Anaesth* 2013;23:1084-1096.
 11. Auron M, Harte B, Kumar A, et al. Renin-angiotensin system antagonists in the perioperative setting: clinical consequences and recommendations for practice. *Postgrad Med J* 2011;87:472481.
 12. Calvert S, Shaw A. Perioperative acute kidney injury. *Perioperative Medicine* 2012;1:2-11.
 13. Hadimiglu N, Ulugol H, Akbas H. Combination of epidural anesthesia and general anesthesia attenuates stress response to renal transplantation surgery. *Transplant proc* 2012;44:2949-2954.
 14. Taylor K, Kim WT, Maharramova M. Intraoperative management and early postoperative outcomes of pediatric renal transplants. *Pediatric anesthesia* 2016; 26:987-991.
 15. Spiro MD, Eilers H. Intraoperative care of the transplant patient. *Anesthesiol Clin* 2013;31:705-721.
 16. Guellouz S, Gargah T, Lakhoua R. Surgical complications in pediatric and adolescent renal transplantation; *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21:251-257.
 17. Meseguer CG, Santandreu AV. Trasplante renal pediátrico. *Protoc diagn ter pediatr* 2014;1:435-453.
 18. Van Stralen KJ, Verina E, Belingheri M, Dudley J. Impact of graft loss among kidney diseases with a high risk of





- posttransplant recurrence in the paediatric population. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1031-1038.
19. Diab AY, Wong CE, Luban LN. Massive transfusion in children and neonates. *British Journal of Haematology* 2013;161:15-26.
 20. Wasson RN, Deer DJ, Suresh S. Anesthetic Management of Pediatric Liver and Kidney Transplantation. *Anesthesiology clinics* 2017;35: 421-38.
 21. Chidester SJ, Williams N, Wang W, Groner JI. A pediatric massive transfusion protocol. *Trauma Acute Care Surg* 2012;73:2-11.
 22. Jin SS, Kim S, Choi S, Kang K. Risk factors for intraoperative massive transfusion in pediatric liver transplantation: a multivariate analysis. *International Journal of Medical Sciences* 2017; 14:173-180.
 23. Lopez M, Martinuzzo M, Fares A; Thromboelastography and thromboelastometry; *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2016;50:319-328.
 24. Fidler S, Swaminathan R, Lim HW. Perioperative third party red blood cell transfusión in renal transplantation and the risk of antibody mediated rejection and graf loss; *Transplant immunology* 2013:22-27.
 25. Beno S, Ackery AD, Callum J. Tranexamic acid in pediatric trauma: why not?. *Crit Care* 2014; 18:3-13.
 26. Faraoni D, Goobie SM. The efficacy of antifibrinolytic drugs in children undergoing noncardiac surgery: systematic review of the literature. *Anesth Analg* 2014;118:628-636.
 27. Eckert MJ, Wertin TM, Tyner SD, et al. Tranexamic acid administration to pediatric trauma patients in a combat setting: the pediatric trauma and tranexamic acid study (PED-TRAX). *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77:852-858.
 28. Urban D, Dehaeck R, Lorenzetti D, et al. Safety and efficacy of tranexamic acid in bleeding paediatric trauma patients: a systematic review protocol. *BMJ* 2016;6:1-5.
 29. Bhat A, Bhowmik D, Vibha D. Tranexamic acid overdose-induced generalized seizure in renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25:130-132.
 30. King-Wing T, Ming K, Ching-Ha B, Chun C. Manifestation of tranexamic acid toxicity in chronic kidney disease and kidney transplant patients: A report of four cases and review of literature. *Nephrology* 2017;22(4):316-321.
 31. Revoll JY, Cuffy MC, Witte DP, et al. Case Report: Hemolytic Anemia Following Deceased Donor Renal Transplantation Associated With Tranexamic Acid Administration for Disseminated Intravascular Coagulation. *Transplantation Proceedings* 2015; 47:2239-2242.

