

CARDIOCENTRO "ERNESTO CHE GUEVARA"

SANTA CLARA, VILLA CLARA, CUBA

ARTÍCULO ORIGINAL

EFFECTO DE DOS DOSIS BAJAS DE ÁCIDO TRANEXÁMICO EN EL SANGRADO POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDÍACA

MSc. Osvaldo González Alfonso¹, MSc. Pedro Aníbal Hidalgo Menéndez², MSc. Rudy Hernández Ortega³, Dr. Jorge Méndez Martínez⁴, Dr. Juan Manuel Rodríguez Álvarez⁴, MSc. Leonel Fuentes Herrera⁵, MSc. Alina Ceballos Álvarez⁵, MSc. Rafael Onelio Rodríguez Hernández⁶, MSc. Alain Moré Duarte⁷ y Dr. Shemanet García Cid⁸

1. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de I y II Grados en Anestesiología y Reanimación. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Asistente. UCM-VC. e-mail: osvaldo@cardiovc.sld.cu
2. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de I y II Grados en Anestesiología y Reanimación. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Instructor. UCM-VC. e-mail: pedro@cardiovc.sld.cu
3. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Instructor. UCM-VC.
4. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación, y en Medicina General Integral. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Santa Clara, Villa Clara, Cuba.
5. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Diplomado en Cuidados Intensivos. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Profesor Auxiliar. UCM-VC.
6. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de I y II Grados en Pediatría. Diplomado en Cuidados Intensivos. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Profesor Auxiliar de la UCM-VC.
7. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Diplomado en Perfusión y Técnicas Extracorpóreas. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Instructor. UCM-VC.
8. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación, y en Medicina General Integral. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Diplomada en Cuidados Intensivos.

Recibido: 12 de agosto de 2010

Aceptado para su publicación: 24 de septiembre de 2010

Resumen

Introducción y objetivos: En la cirugía cardiovascular puede ocurrir un sangrado excesivo, durante la intervención y después de esta. El objetivo de la investigación fue valorar los efectos de un protocolo de dosis bajas de ácido tranexámico en la prevención del sangrado postoperatorio cardiovascular. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo, no aleatorizado, en el Cardiocentro de Santa Clara, con 51 pacientes operados con circulación extracorpórea, a los que se les administraron dos dosis de 1 gramo de ácido tranexámico; se evaluaron variables, como: tiempos de circulación extracorpórea, número de reintervenciones por fibrinólisis, cantidad de transfusiones administradas y cuantía de las pérdidas hemáticas en las primeras 24 horas de la intervención. **Resultados:** El sangrado postoperatorio promedió $1272,9 \pm 1148,8$ ml, el 52,9 % de los enfermos tuvieron pérdidas sanguíneas menores a 1000 ml en las primeras 24 horas de operados. El 58,8 % de los pacientes no requirió de transfusiones sanguíneas alogénicas, y solo se administraron a los enfermos transfundidos, un promedio de $1,7 \pm 3,4$ unidades de concentrado de glóbulos rojos. Solo dos pacientes requirieron ser reintervenidos por fibrinólisis exagerada. **Conclusiones:** Las dosis bajas de ácido tranexámico empleadas en el estudio demostraron ser útiles para reducir el sangramiento postoperatorio en la cirugía cardíaca, a la vez que mantienen bajo el número de transfusiones alogénicas.

Palabras clave: Ácido tranexámico, agentes antifibrinolíticos, cirugía cardíaca, circulación extracorpórea

Effect of two low doses of tranexamic acid in post-operative bleeding after cardiac surgery

Abstract

Introduction and objectives: In cardiovascular surgery an excessive bleeding can occur, both during the surgical procedure and after it. The objective of this investigation was to assess the effects of a low dose protocol of tranexamic acid in the prevention of bleeding following cardiovascular surgery. **Method:** A descriptive, longitudinal, prospective and non-randomized study with 51 patients who underwent surgery with extracorporeal circulation and to whom two doses of one gram of tranexamic acid was administered, was performed in the Cardiology Hospital of Santa Clara. The following variables were assessed: extracorporeal circulation times, number of reinterventions due to fibrinolysis, number of administered transfusions and extent of hematic loss within 24 hours after surgery. **Results:** Post-operative bleeding averaged $1272,9 \pm 1148,8$ ml; 52,9 % of the patients suffered blood loss of 1000 ml within 24 hours after surgery, 58.8% of the patients did not need allogenic blood transfusions, and only an average of $1,7 \pm 3,4$ of packed red blood cell units was administered to transfused patients. Only two patients needed reintervention due to exaggerated fibrinolysis. **Conclusions:** The low doses of tranexamic acid proved to be useful in reducing post-operative bleeding after cardiac surgery and at the same time they keep low the number of allogenic transfusions.

Key words: Tranexamic acid, fibrinolytic agents, heart surgery, extracorporeal circulation

INTRODUCCIÓN

La cirugía cardiovascular se encuentra entre las especialidades quirúrgicas donde puede ocurrir un sangrado excesivo, definido como la pérdida del 20 % o más del volumen circulatorio total calculado a 70 ml/kg^{-1} de peso del paciente, tanto durante la intervención como después en el postoperatorio inmediato¹.

La heparinización obligada del enfermo, el empleo de circulación extracorpórea (CEC) con consumo de factores de la coagulación, activación de la fibrinólisis y destrucción plaquetaria, la apertura de las cámaras cardíacas y la intervención sobre los grandes vasos arteriales y venosos, condiciona al enfermo a

grandes pérdidas hemáticas y al empleo frecuente de transfusiones alogénicas, lo que incrementa la morbilidad, la mortalidad y los costos hospitalarios^{2,3}. El uso de antifibrinolíticos constituye una de las estrategias reconocidas para reducir la cuantía de las pérdidas sanguíneas perioperatorias y la posibilidad de hemorragia por fibrinólisis exagerada, (recomendación clase I, nivel de evidencia A)⁴, a lo que se le suman otros efectos beneficiosos de estos medicamentos, entre ellos la posible disminución de las unidades de hemoderivados transfundidos y la reducción de la respuesta inflamatoria sistémica. Tres agentes se están empleando en la práctica clínica: el ácido épsilon-aminocaproico (EACA, por sus siglas

en inglés), el ácido tranexámico (AT) y la aprotinina⁴. De ellos, el ácido tranexámico combina su poderoso efecto hemostático (10 veces más poderoso que el EACA), con precios asequibles y un nivel relativamente bajo de efectos colaterales⁴⁻⁶.

En nuestro servicio de cirugía cardiovascular se ha usado durante años el EACA con buenos resultados como antifibrinolítico, también se ha utilizado la aprotinina en el paciente con alto riesgo de sangrado perioperatorio. Recientemente comenzamos a recibir suministros de AT en cantidades limitadas, sin tener experiencias previas con su utilización. Uno de los retos que enfrentamos para comenzar a emplear este fármaco es la determinación de la dosis adecuada para la cirugía con CEC. La revisión de estudios aleatorios controlados, donde se usaron agentes antifibrinolíticos en cirugía cardiovascular muestran que las dosis de los regímenes de AT varían ampliamente, y existe cierta tendencia a utilizar dosis elevadas de este medicamento (mayores a 4 gramos); sin embargo, hasta el momento, los estudios que han examinado el impacto de las diferentes dosis de AT en el sangrado y el requerimiento de transfusiones, no han mostrado diferencias significativas entre dosis altas y bajas, y entre aquellas administradas en bolos, fraccionadas, o combinadas con infusiones del fármaco⁷⁻¹⁰.

Se presenta nuestra experiencia con el objetivo de valorar los efectos de un protocolo de dosis bajas de ácido tranexámico en la prevención del sangrado postoperatorio cardiovascular.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo en la Unidad Quirúrgica del Cardiocentro "Ernesto Che Guevara" de Santa Clara, entre los meses de septiembre y diciembre del año 2009. Se contó con la aprobación del comité de ética de la investigación del hospital y el consentimiento de los pacientes.

La muestra se constituyó por pacientes adultos, de las clases funcionales II-III de la *New York Heart Association* (NYHA) y de la clase III de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), elegidos de manera continua y no aleatoria, anunciados para cirugía cardiovascular electiva con circulación extracorpórea.

Fueron considerados como criterios de exclusión los antecedentes de trastornos de la coagulación y el uso previo de antiagregantes plaquetarios, el san-

grado coagulopático postoperatorio (definido como un sangrado excesivo, donde se demuestra un déficit de factores de coagulación por los estudios disponibles y que responde al tratamiento médico), así como los enfermos con sangrado excesivo por accidentes quirúrgicos, o que requirieron reintervención de urgencia por sangrado de causa quirúrgica, y las reintervenciones electivas.

A todos los pacientes se les administró anestesia general endotraqueal balanceada con tiopental a 3 mg/kg⁻¹, fentanilo 10 µg/kg⁻¹ y vecuronio 0,2 mg/kg⁻¹, y se les aplicó una monitorización hemodinámica avanzada y control de la temperatura central. El mantenimiento anestésico se efectuó con isoflurano 0,5-1 % con mezcla de oxígeno/aire al 50 % y fentanilo 10 µg/kg⁻¹/h⁻¹. Previo a la incisión quirúrgica se administró por vía endovenosa, un bolo de ácido tranexámico de 1 gramo en un tiempo de 10 minutos, e igual dosis fue administrada al cebado del oxigenador de la máquina de CEC.

Se aplicó un procedimiento de autodonación con hemodilución normovolémica intencional, se extrajo el 15 % de la volemia calculada, se repuso la pérdida con igual volumen de gelofusín (BBraun), y se dejó el hematocrito entre 0,33 y 0,35; la sangre autóloga se retransfundió luego de concluida la reversión de la heparinización.

Todos los pacientes recibieron 3 mg/kg⁻¹ de heparina sódica antes del comienzo de la derivación cardiopulmonar, para conseguir un tiempo de coagulación activado por celite (TCA) superior a 600 segundos. El cebado del circuito de CEC se realizó, según el protocolo del centro que incluyó la dosis de ácido tranexámico antes señalada. El hematocrito se mantuvo durante la CEC entre 18 y 25 %. En todos los casos se utilizó hipotermia de ligera a moderada (temperatura corporal $\geq 30^\circ$ C). Como umbral de transfusión posterior a la CEC, se utilizó la caída del hematocrito por debajo de 0,24.

Tras la salida de la CEC se realizó la reposición del remanente del oxigenador hasta vaciar el reservorio, posteriormente se procedió a neutralizar el efecto de la heparina con sulfato de protamina para llevar el TCA a valores basales.

Como soporte inotrópico, tras la salida de la CEC y en el postoperatorio, se utilizaron perfusiones de dobutamina de 10 a 30 µg/kg⁻¹/min⁻¹, norepinefrina de 0,01 a 0,4 µg/kg⁻¹/min⁻¹, adrenalina a 0,05-0,2 µg/kg⁻¹/min⁻¹ y nitroglicerina 0,1-0,4 µg/kg⁻¹/min⁻¹, según las necesidades individuales del enfermo.

Antes del cierre de la esternotomía se colocaron dos o más tubos de drenaje a un reservorio con succión de 10 cm de agua.

Para el estudio se definió como *reintervención por fibrinólisis*, al sangrado excesivo postoperatorio, con estudios habituales de la coagulación dentro de los límites normales y la repercusión hemodinámica, y que al reintervenirse el enfermo no se hallaran evidencias de sangrado activo y sí abundantes coágulos.

Las variables analizadas fueron: edad, peso, sexo, hematocrito, grupo sanguíneo, duración de la derivación cardiopulmonar, volumen del sangrado y balance hídrico intraoperatorios. En las primeras 24 horas se cuantificó el sangrado postoperatorio, la utilización de hemoderivados y el coagulograma.

En el análisis estadístico fue empleado el programa SPSS para Windows versión 16.0. Los resultados se muestran mediante tablas de distribución de frecuencias con valores absolutos (número de casos) y relativos (por cientos). Se determinó la media y la desviación estándar en las variables que requerían una descripción de sus valores promedios. También se calculó el coeficiente de correlación lineal (r) y su

prueba de hipótesis.

En el estudio se consideró que había diferencias sin valor estadístico cuando $p > 0,05$, de valor estadístico cuando $p < 0,05$ o de alto valor estadístico cuando $p < 0,01$

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características generales de la muestra. Se incluyeron 51 pacientes, 34 de ellos (66,7 %) pertenecieron al sexo masculino y la mayoría se encontraba en las edades comprendidas entre los 38 y los 67 años (mediana de 52,5 años). La muestra no presentó una distribución normal, motivado por la selección consecutiva de los pacientes, de forma no aleatoria, y sesgada por los criterios de exclusión. El peso promedio de los enfermos estudiados fue de $70,1 \pm 14,4$ kg; y las pérdidas sanguíneas promediaron $1272,9 \pm 1148,8$ ml en las primeras 24 horas de intervención. El reemplazo valvular mitral, la revascularización miocárdica con injertos de derivación coronaria y el reemplazo valvular aórtico fueron los procedimientos principales aplicados a los enfermos (tabla 2).

Tabla 1. Características generales de la muestra (n = 51).

Variables		No	%	Media \pm DS	Max.	Min.
Sexo	Masculino	34	66,7	-	-	-
	Femenino	17	33,3	-	-	-
Edad (Años)		-	-	52,5* \pm 14,5	78	18
Peso corporal (kg)		-	-	70,1 \pm 14,4	102	51
Hematocrito (%)		-	-	42,1 \pm 5,2	48	35
Sangrado promedio (ml)		-	-	1272,9 \pm 1148,8	5466	400

*Mediana

Fuente: Historia Clínica Cardiocentro "Ernesto Che Guevara" de Santa Clara.

Tabla 2. Distribución de pacientes según el tipo de cirugía realizada.

Cuantía	Pacientes	
	No.	%
Reemplazo valvular mitral	15	29,4
Injerto de derivación aorto-coronaria	13	25,5
Reemplazo valvular aórtico	8	15,7
Reemplazo valvular mitral y aórtico	4	7,8
Corrección de CIA	4	7,8
Exéresis de mixoma	4	7,8
RVM + derivación aorto-coronaria	3	5,9
TOTAL	51	100,0

Fuente: Historia Clínica Cardiocentro “Ernesto Che Guevara” de Santa Clara.

La mayoría de los pacientes (52,9 %) tuvieron pérdidas sanguíneas menores de 1000 ml en las primeras 24 horas de operados (de ellos, 5 tuvieron un sangrado total menor de 500 ml) y otros 5 enfermos (9,8 %) presentaron pérdidas que excedieron los 2000 ml (tabla 3).

No requirieron transfusiones sanguíneas el 58,8 % del total de los pacientes; los enfermos transfundidos con concentrado de glóbulos rojos (CGR), representaron aproximadamente el 46 % de los intervenidos por reemplazo de la válvula mitral y la colocación de un injerto de derivación coronaria, respectivamente;

en general se les administró a los enfermos transfundidos un promedio de $1,7 \pm 3,4$ unidades de CGR. Solo requirieron ser reintervenidos por fibrinólisis exagerada dos pacientes (3,9 %), uno de cada tipo de operación anteriormente señalada. Las pérdidas promedios del volumen sanguíneo total excedieron ligeramente el 20 % en los enfermos transfundidos, y la correlación entre el porcentaje de pérdidas del volumen sanguíneo total, con relación al total de unidades de CGR transfundidas fue altamente significativo ($p < 0.000$). Todo esto se aprecia en la tabla 4.

Tabla 3. Pérdida total de sangre en las primeras 24 horas de intervención.

Cuantía	Pacientes	
	No.	%
1000 ml (< 500ml)	27 (5)	52,9 (9,8)
1000 – 2000 ml	19	37,3
> 2000 ml	5	9,8
TOTAL	51	100,0

Fuente: Historia Clínica Cardiocentro “Ernesto Che Guevara” de Santa Clara.

Tabla 4. Relación entre el tipo de intervención quirúrgica con el número de pacientes transfundidos y las reintervenciones, el número de unidades de Concentrado de Glóbulos Rojos (CGR) transfundidos por promedio y su correlación con el porcentaje de las pérdidas del volumen sanguíneo total (VST).

Intervención (N = 51)	Pacientes transfundidos No. (%)	Pacientes reintervenidos No. (%)	Media ± D.E.		Correlación % pérdidas VSC vs Total de unidades de CGR	
			Unidades De CGR	% pérdidas del VSC	r	p
RVM	7 (46,6)	1 (6,6)	1,5 ± 2,5	23,9 ± 23,9	0,846	0,000
IDAC	6 (46,1)	1 (7,8)	1,8 ± 2,7	21,2 ± 23,9	0,809	0,001
RVAo	3 (37,5)	0	1 ± 1,1	14,5 ± 8,51	0,380	0,353
RVM y Ao	3 (75,0)	0	1,8 ± 1,3	15,7 ± 4,2	0,364	0,636
Corrección de CIA	0	0	0	--	--	--
Exéresis de mixoma	2 (50,0)	0	1 ± 1,0	16,1 ± 9,0	0,478	0,522
RVM e IDAC	0	0	0	--	--	--
TOTALES	21 (41,2)	2 (3,9)	1,7 ± 3,4	21,8 ± 19,1	0,755	0,000

Fuente: Historia Clínica Cardiocentro "Ernesto Che Guevara" de Santa Clara.

Los 2 pacientes reintervenidos (tabla 5), pertenecieron al grupo etáreo mayor de 65 años y menor de 80, con tiempos prolongados de circulación extracorpórea, mayores a una hora y media. Estos

enfermos perdieron más del 75 % del volumen sanguíneo total; lo que promedia algo más de 5 litros de sangramiento cada uno. Ambos casos requirieron varias transfusiones de CGR.

Tabla 5. Descripción de los dos pacientes reintervenidos.

No.	Grupo	Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Tiempo ByPass (min)	Sangrado total (ml)	% de pérdida del VST	Unidades de CGR transfundidas
1	RVM	M	68	56	159,00	5079,00	106,70	7
2	IDAC	M	78	85	91,00	5466,00	75,65	5

Fuente: Historia Clínica Cardiocentro "Ernesto Che Guevara" de Santa Clara.

DISCUSIÓN

La disminución del sangrado postoperatorio y de la utilización de hemoderivados durante la cirugía cardíaca, continúa siendo un reto para el anestesiólogo. Las principales investigaciones se centran en aquellos fármacos capaces de corregir las alteraciones de la hemostasia que acontecen tras la CEC, como son: el consumo de factores de coagulación, la alteración en número y función plaquetaria, la hemodilución y el estado de hiperfibrinólisis¹¹.

Los agentes antifibrinolíticos (aprotinina, EACA y AT) forman complejos inhibidores reversibles con la plasmina y otras proteasas de serina, lo que favorece la actividad antifibrinolítica¹². En adultos, diversos trabajos han mostrado la eficacia de estos fármacos para disminuir el sangrado y los requerimientos transfusionales tras la cirugía cardiovascular con CEC y sin ella^{11,12}.

La aprotinina es el agente más potente de los tres, es un inhibidor de las enzimas proteolíticas, e incluye la tripsina, quimotripsina, plasmina, activador del plasminógeno y kaliceína, con ella se han realizado más de 60 estudios aleatorizados placebo-control y varios metaanálisis, que demuestran su eficacia a dosis elevadas para disminuir las tasas de transfusiones y de reintervención por sangrado, y reducir las pérdidas hemáticas por los drenajes torácicos entre el 35 y el 81 %; además la aprotinina disminuye la respuesta inflamatoria sistémica^{13,14}. Sin embargo, a pesar de sus bondades, actualmente es muy cuestionada, por ocasionar un incremento de la disfunción renal postoperatoria, un aumento del riesgo de desarrollar infarto miocárdico o cerebral, una mayor incidencia de fenómenos trombóticos y sobre todo, oclusión precoz de los injertos de derivación coronaria asociados a su empleo, por lo que la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los EEUU la ha retirado del mercado¹⁵⁻¹⁸.

El EACA y su análogo el AT son derivados del aminoácido lisina. Estos dos fármacos inhiben la actividad proteolítica de la plasmina y la conversión, por sus activadores, del plasminógeno a plasmina⁶. Su perfil de seguridad es amplio, y supera al de la aprotinina¹⁹.

Varios estudios realizados con pacientes necesitados de cirugía cardiovascular, donde se utiliza EACA como agente antifibrinolítico, han mostrado una disminución de las pérdidas por el drenaje mediastínico

y una reducción en la administración de transfusiones de sangre^{11,12}. Otros autores, sin embargo, no han encontrado diferencias en la cantidad de sangre transfundida entre el grupo con EACA y el grupo placebo⁶.

El ácido tranexámico es unas 6 a 10 veces más potente que el EACA^{5,6,20}. Es un fármaco que se elimina casi sin metabolizar por vía renal y que tiene pocos efectos secundarios a las dosis recomendadas²¹; este agente no solo bloquea la activación del plasminógeno y su transformación en plasmina, sino que además a dosis elevadas, ejerce un bloqueo enzimático directo de la plasmina^{5,6,20}.

Un estudio aleatorizado placebo-control realizado en 1995 por Horrow, al utilizar AT, mostró una reducción aproximada del 50 % de las pérdidas sanguíneas a las 12 horas con respecto al grupo placebo, y con respecto a la cantidad de sangre transfundida, no obtuvo un resultado concluyente⁶.

En otros dos estudios aleatorios la reducción en el sangrado obtenido, con el empleo de AT, no pareció traducirse en una diferencia respecto al número de transfusiones administradas⁶; sin embargo, investigaciones como las de Taghaddomi²¹, Casati²², Vanek²³ y Wei²⁴, sí observaron una reducción de las pérdidas sanguíneas en la cirugía de revascularización coronaria sin CEC, lo que se asoció a una disminución en el número de transfusiones alogénicas. Un metaanálisis realizado en el 2001 por el grupo Cochrane²⁵, que incluyó 18 ensayos con 1342 participantes, mostró que la administración de AT disminuyó el sangrado en un 34 % y produjo un ahorro de 1,03 unidades de concentrado de hematíes por paciente. Anteriormente, Laupacis y cols²⁶, habían constatado la eficacia del AT al reducir los requerimientos de hemoderivados tras la CEC, en un estudio internacional sobre transfusiones perioperatorias.

Más evidente resultan los efectos del AT en las reintervenciones de cirugía cardíaca. Un estudio realizado por Reid⁸, con 41 pacientes pediátricos reintervenidos, donde se usó un bolo inicial de AT a 100 mg/kg⁻¹, seguido de una infusión a 10 mg/kg⁻¹/h durante la CEC, y a la salida de esta, otro bolo de AT a 100 mg/kg⁻¹, describe una reducción del 24 % del sangrado y de los requerimientos totales de transfusión en el grupo tratado.

Muy controvertidas resultan las dosis óptimas de AT y los intervalos de administración para la cirugía car-

díaca.

En la práctica, diversas pautas de dosificación han sido empleadas. Así, Reichert *et al*¹⁰ y Zonis *et al*⁷ utilizaron una sola dosis de AT en bolo al principio de la intervención (50 mg/kg⁻¹), mientras que otros autores⁸ han utilizado un bolo inicial de 100 mg/kg⁻¹, seguido de una perfusión continua a 10 mg/kg⁻¹/h y un bolo final a la salida de CEC de otros 100 mg/kg⁻¹. Buluctu *et al*⁸, recomiendan administrar una dosis de 100 mg/kg⁻¹ previa a la intervención, otra dosis igual en el cebado de la bomba de CEC y una nueva dosis, tras la salida de ésta, mientras que Chauhan *et al*²⁷ utilizaron un esquema similar pero con una dosis inferior (bolo inicial, cebado y final de 10 mg/kg⁻¹).

Dowd *et al*²⁸ plantean sin embargo, que la concentración plasmática de AT, desde la administración de un bolo de 10 mg/kg⁻¹ hasta la finalización de la CEC disminuye en un 80 % si no se utiliza perfusión continua. Ellos consideran que si se administra una dosis alta de AT en el bolo inicial (50-100 mg/kg⁻¹), es suficiente para obtener un pico y una concentración plasmática superiores al rango terapéutico, durante toda la cirugía y sin incremento de efectos adversos.

Por supuesto, las dosis elevadas tienen la ventaja de ejercer un bloqueo enzimático directo de la plasmina, y pueden ser extraordinariamente útiles en el enfermo cardiovascular con elevado riesgo de sangrado (verbigracia, reintervenciones, trastornos preoperatorios de la coagulación); sin embargo, dosis más pequeñas bloquean con efectividad la activación del plasminógeno y su transformación en plasmina, y se mantienen en el rango terapéutico⁴, de igual manera pueden ser igual de efectivas en el paciente con riesgo de sangramiento, de moderado a bajo. Como la vida media del AT oscila entre 4 y 8 horas^{5,20}, dosis administradas a intervalos, pueden causar suficiente protección, con una tasa de sangrado postoperatorio por fibrinólisis considerablemente baja¹⁹.

Estudios en cirugía cardíaca han mostrado que una dosis inicial de ácido tranexámico de 10 mg/kg seguido de una infusión de 1 mg/kg/hora produce concentraciones plasmáticas suficientes para inhibir la fibrinólisis *in vitro*²⁹. Según Levy⁶, en la publicación de Horrow y cols se concluyó que 10 mg/kg⁻¹ seguidos de 1 mg/kg⁻¹/h, era efectivo para reducir el sangrado luego de la circulación extracorpórea y que dosis mayores no mostraban beneficios homeostáticos adicionales.

Muchos son los factores que pueden asociarse a un

riesgo de sangrado mayor en el postoperatorio de la cirugía cardíaca, que obligan a una reintervención urgente del enfermo^{3,30}; sin tener en cuenta las causas propiamente quirúrgicas, los trastornos de la coagulación y la fibrinólisis, son las dos razones más frecuentes de grandes pérdidas hemáticas; los factores predictores independientes más potentes para ello, son: la edad avanzada, el peso corporal bajo (< 50 kg), el sexo femenino, el tiempo de CEC prolongado (mayor de 60 minutos), las reintervenciones programadas, los niveles bajos de hemoglobina preoperatorios y los trastornos previos de la coagulación³²⁻³⁴.

En ocasiones resulta difícil distinguir entre el sangrado que se produce debido a una disfunción plaquetaria funcional con un conteo cuantitativo normal o una fibrinólisis excesiva³⁵, y en la mayoría de las series descritas, hasta en el 50 % de las reexploraciones no se encuentra causa aparente de sangrado o trastorno hematológico que lo explique, lo cual debido a falta de determinaciones de laboratorio validadas, se interpreta como fibrinólisis³⁶.

Nutall *et al.*³⁷, en una serie de 200 pacientes para revascularización coronaria, divididos aleatoriamente en dos grupos, con y sin circulación extracorpórea, informaron una incidencia de reexploración por sangrado del 5 % y el 6 %, respectivamente. En nuestra serie, fue necesario reintervenir al 3,9 % de los enfermos por posible fibrinólisis, una cifra bastante conservadora respecto a lo publicado en la literatura.

Para concluir, en nuestro estudio se aplica una dosis fija con independencia del peso del paciente, dentro del rango que ha mostrado inhibir la fibrinólisis y proveer un beneficio hemostático. La dosis fija elegida es beneficiosa para pacientes (>= 100 kg), pero también segura en pacientes (< 50 kg), y se mantiene entre 10 a 15 mg/kg⁻¹ por dosis.

La administración fraccionada, en un intervalo de tiempo terapéutico, permite el efecto completo del ácido tranexámico para prevenir el riesgo inmediato de hemorragia durante la cirugía y la CEC, y sus beneficios se extienden al postoperatorio inmediato.

CONCLUSIONES

Considerando el riesgo-beneficio en el uso de este agente antifibrinolítico y de las dosis aplicadas, podemos afirmar que la administración de dos dosis fijas de AT (bajas), en los pacientes con riesgo moderado de sangrado perioperatorio, y que son

intervenidos quirúrgicamente con CEC, reducen las pérdidas sanguíneas postoperatorias, y mantienen un nivel bajo de transfusiones alogénicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mannucci MP, Levi M. Prevention and Treatment of Major Blood Loss. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2301-11.
- Kaneda T, Suzuki T, Yoshino T, Mizusawa K. Is blood lactate level reasonable parameter to start red blood cell transfusion? *Anesthesia & Analgesia.* 2008;106(35):S-14.
- Duggan E, O'Dwyer JM, Caraher E, Diviney D, McGovern E, Kelleher D, *et al.* Coagulopathy after cardiac surgery may be influenced by a functional plasminogen. *Anesth Analg.* 2007;104(6):1343-7.
- Palacios X, Castro JA, Meza R, Jaramillo JC, Quintero A. Transfusiones en cirugía cardíaca. Parte II. *Rev Col Anest.* 2007;35(4):1210-6.
- Farmacias Ahumadas. Tranexámico, Ácido. [Consultado: 24 de Mayo de 2010. Disponible en: <http://www.farmaciasahumada.cl/fasaonline/fasa/MFT/DROGAS/D2495.HTM>
- Levy JH. Antifibrinolytics: e-Aminocaproic acid, Tranexamic Acid and Aprotinin. *J Anesthesiol* [Internet]. 1997 [citado 24 Mayo 2010];1(2): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.ispub.com/journals/IJA/Vol1N2/antifibr.htm>
- Zonis Z, Seear M, Reichert C, Sett S, Allen C. The effect of preoperative tranexamic acid on blood loss after cardiac operations in children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(5):982-7.
- Reid RW, Zimmerman AA, Laussen PC, Mayer JE, Gorlin JB, Burrows FA. The efficacy of tranexamic acid versus placebo in decreasing blood loss in pediatric patients undergoing repeat cardiac surgery. *Anesth Analg.* 1997;84(5):990-6.
- Bulutcu FS, Özbek U, Polat B, Yalcin Y, Karaci AR, Bayindir O. Which may be effective to reduce blood loss after cardiac operations in cyanotic children: tranexamic acid, aprotinin or a combination? *Pediatr Anesth.* 2005;15(1):41-6.
- Reichert C, Zonis Z, Sears M. Effect of tranexamic acid on blood loss following cardiac surgery in children. *Can J Anaesth.* 1995;42:55.
- Varela CA, Sanabria P, Palomero MA, Tormo de las Heras C, Rodríguez E, Goldman L. Efecto del ácido tranexámico en el sangrado postoperatorio de cirugía cardíaca en pediatría. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2007;54:155-61.
- Fernández E. Utilidad del ácido tranexámico para reducir las pérdidas sanguíneas en la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea. *REAR.* 2009;(12):52.
- Beattie WS, Karkouti K. Con: Aprotinin has a good efficacy and safety profile relative to other alternatives or prevention of bleeding in cardiac surgery. [editorial]. *Anesth Analg.* 2006;103(6):1360-4.
- Brown R. J, Birkmeyer N, O'Connor T. G. Meta-Analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Outcomes of Antifibrinolytic agents in cardiac surgery Meta-Analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation.* 2007;115:2801-13.
- Fergusson AD, Hébert CP, Mazer D, Frenes S, MacAdams C, Murkin MJ, *et al.* A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2319-31.
- Schneeweiss S, Seeger DJ, Landon J, Walker MA. Aprotinin during coronary-artery bypass grafting and risk of death. *N Engl J Med.* 2008;358(8):771-83.
- Ray A. W. Learning from aprotinin. Mandatory trials of comparative efficacy and safety needed. *N Engl J Med.* 2008;358(8):3.
- Hogue W. C, London J. M. Aprotinin use during cardiac surgery: A new or continuing controversy? [editorial]. *Anesth Analg.* 2006;103(5):1067-70.
- Lirio AT, Splettstosser JC, Warpechowski P, Pinto MM. Antifibrinolíticos y cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. *Rev Bras Anesthesiol.* 2007;57(5):315-324.
- Ácido tranexámico. En: Wikipedia, la enciclopedia libre. España: Wikimedia Foundation, Inc; 2008. Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_tranex%C3%A1mico#column-one#column-one
- Taghaddomi RJ, Mirzaee A, Attar AS, Shirdel A. Tranexamic acid reduces blood loss in off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(3):312-5.
- Casati V, Gerli C, Franco A, Torri G, D'Angelo A, Benussi S, *et al.* Tranexamic acid in off-pump coronary syrgery: A preliminary, randomized,

- double-blind, placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(2):470-5.
23. Vanek T, Jares M, Fajt R, Straka Z, Jirasek K, Kolesar M, *et al.* Fibrinolytic inhibitors in off-pump coronary surgery. A prospective, randomized, double-blind TAP study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28:563-8.
 24. Wei M, Jian K, Guo Z, Wang L, Jiang D, Zhang L, *et al.* Tranexamic acid reduces postoperative bleeding in off-pump coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J.* 2006;40(2):105-9.
 25. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, *et al.* Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogenic blood transfusion. (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2001, Issue 2. Art. No: CD001886. DOI: 10.1002/14651858.CD001886.pub2.
 26. Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. *The International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators.* *Anesth Analg.* 1997;85(6):1258-67.
 27. Chauhan S, Das SN, Bisoi A, Kale S, Kiran U. Comparison of epsilon-aminocaproic acid and tranexamic acid in pediatric cardiac surgery. *J Cardiothor Vasc Anesth.* 2004;18(2):141-3.
 28. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, *et al.* Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2002;97(2):390-9.
 29. Soto A, Torres E, Caballero J, Azabache-Puente W, Malca-Polo, Marco CE, *et al.* Ensayo clínico pragmático en trauma: el estudio Crash-2 en el Perú. *Rev Perú. Méd. Exp. Salud Pública* [Internet]. 2008 [citado 24 Mayo 2009]; 25(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342008000100017&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 30. Silvay G, Castillo GJ, Chikwe J, Flynn B, Filsoufi F. Cardiac anesthesia and surgery in geriatric patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;12(1):18-28.
 31. Jiménez Rivera JJ, Iribarren LJ, Raya M J, Nassar I, Lorente L, Pérez R, *et al.* Factors associated with excessive bleeding in cardiopulmonary bypass patients: a nested case-control study. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2007;2(17):1-7.
 32. Rogers MA, Blumberg N, Saint SK, Kim C, Nallamothu BK, Langa KM. Allogeneic blood transfusions explain increased mortality in women after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J.* 2006;152(6):1028-34.
 33. Nuttall AG, Henderson N, Quinn M, Blair C, Summers L, Williams AB, *et al.* Excessive bleeding and transfusion in a prior cardiac surgery is associated with excessive bleeding and transfusion in the next surgery. *Anesth Analg.* 2006;102(4):1012-17.
 34. Pleym H, Wahba A, Videm V, Åsberg A, Lydersen S, Bjella L, *et al.* Increased fibrinolysis and platelet activation in elderly patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesth Analg.* 2006;102(3):660-7.
 35. Collyer TC, Gray DJ, Sandhu R, Berridge J, Lyons G. Assessment of platelet inhibition secondary to clopidogrel and aspirin therapy in preoperative acute surgical patients measured by Thromboelastography Platelet Mapping. *Br J Anaesth.* 2009;102(4):492-8.
 36. Ganter TM, Hofer KC. Coagulation Monitoring: Current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg.* 2008;106(5):1366-75.
 37. Nuttall AG, Erchul TD, Haight JT, Ringhofer NS, Miller LT, Oliver CW, *et al.* A Comparison of Bleeding and Transfusion in Patients Who Undergo Coronary Artery Bypass Grafting Via Sternotomy With and Without Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003; 17(4):447-51.