

Artículo Especial

Ácido tranexámico en cirugía cardiaca. ¿Qué dosis es segura?



Juan José Peña*, Jose Llagunes, Paula Carmona, Eva Mateo y Jose De andres

Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de diciembre de 2013

Aceptado el 17 de abril de 2014

On-line el 4 de junio de 2015

Palabras clave:

Ácido tranexámico

Cirugía cardiaca

Complicaciones postoperatorias

Circulación extracorpórea

RESUMEN

La cirugía cardiaca con circulación extracorpórea (CEC) se asocia con un aumento de sangrado postoperatorio, consumo de productos hemáticos y número de reexploraciones quirúrgicas. Actualmente, del 50% de los pacientes de cirugía cardiaca transfundidos, el 20% tiene un sangrado significativo y el 5% requiere reoperación por sangrado postoperatorio. Este aumento de hemoderivados aumenta la morbilidad, la estancia hospitalaria y los costes sanitarios. Las causas de la coagulopatía después de la CEC son multifactoriales: la hemodilución, la exposición de la sangre a los circuitos de la CEC, la destrucción de las plaquetas y la activación de la trombina. Las directrices de las sociedades científicas americanas y europeas recomiendan el uso de ácido tranexámico (AT) para reducir la hemorragia perioperatoria en la cirugía cardiaca. El AT ahorra un promedio de 300 ml de sangre con una reducción relativa del 32% al recibir una transfusión. Las intervenciones con CEC sin el uso de fármacos antifibrinolíticos se caracteriza por un aumento de la pérdida de sangre, reoperaciones y la transfusión de productos sanguíneos en comparación con otras intervenciones en donde se han utilizado antifibrinolíticos. El principal problema con el uso de AT se encuentra en los muchos patrones y diferentes dosis de administración, que varían de un artículo a otro. El objetivo de este artículo es alertar sobre el uso de altas dosis de AT y sus consecuencias, según las últimas recomendaciones de la literatura al respecto.

© 2013 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tranexamic acid in cardiac surgery. What is a safe dose?

ABSTRACT

Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) is associated with increased postoperative bleeding, blood product consumption, and the number of surgical re-explorations. Currently, of the 50% of transfused patients from cardiac surgery, 20% have significant bleeding, and 5% required reoperation for postoperative bleeding. This increased consumption of blood increases morbidity, mortality, hospital stay, and healthcare costs. The causes of coagulopathy after CPB are multifactorial: hemodilution, blood exposure to CPB circuits, destruction of platelets, and thrombin activation. The guidelines of the American and European scientific societies recommend the use of tranexamic acid (TA) to reduce perioperative bleeding in cardiac surgery. TA saves an average of 300 ml of blood, with a relative reduction of 32% receiving transfusion. CS interventions with CPB carried out without using any antifibrinolytic drug is characterized by increased blood loss, increased reoperations for bleeding, and increased transfusion and blood products, when compared to other interventions where antifibrinolytic were used. The main problem with the use of TA lies in the many administration patterns and different doses, which vary from one article to another. The aim of this article is to alert on the use of high doses of TA and its consequences according to the latest recommendations in the literature.

© 2013 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La cirugía cardiaca (CC) con circulación extracorpórea (CEC) se asocia a un aumento del sangrado postoperatorio, del consumo de hemoderivados y del número de reexploraciones quirúrgicas. Esto es así desde la primera intervención de CC con CEC atribuida

al Doctor J. Gibbon en 1953 y en la que se utilizaron de 25 a 30 unidades de sangre¹. Hoy día, cerca del 50% de todos los pacientes de CC se transfunden, el 20% tiene un sangrado significativo y el 5% requiere reintervención por hemorragia postoperatoria^{2,3}. Este mayor consumo de hemoderivados aumenta la morbilidad, la estancia hospitalaria y los costes sanitarios. Incluso una sola unidad de concentrado de hemáties se asocia a una mayor mortalidad^{4,5}. Las reintervenciones por hemorragia postoperatoria tienen tasas 4 veces más altas de mortalidad e infección⁶.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanjoborras@yahoo.es (J.J. Peña).

Tabla 1

Dosis utilizadas de ácido tranexámico en cirugía cardíaca

Autor	Año	D. carga	D. mantenimiento	D. CEC
Okamoto ¹⁸	1964	10 mg/kg	Cada 8 h	No
Horrow ³³	1995	10 mg/kg	1 mg/kg/12 h	No
Fiechtner ³⁴	2001	5,4 mg/kg	5 mg/kg/h	20 mg/l
Dowd ³⁰	2002	12,5 mg/kg	6,5 mg/kg/h	1 mg/kg
Dowd ³⁰	2002	30 mg/kg	16 mg/kg/h	2 mg/kg
Fergusson (BART) ⁹	2008	30 mg/kg	16 mg/kg/h	2 mg/kg
D. Sevilla ¹³	2013	30 mg/kg	16 mg/kg/h	2 mg/kg

CEC: circulación extracorpórea; D. carga: dosis bolo; D. CEC: dosis en CEC, por kg de peso del paciente o por L de cebado de la máquina de CEC; D. mantenimiento: dosis durante la intervención.

Las causas de la coagulopatía después de CEC son multifactoriales. La hemodilución de la sangre y la exposición de la misma a los circuitos de CEC diluye los factores de coagulación, origina una activación y destrucción plaquetaria y una producción de trombina. Se produce un incremento de la actividad fibrinolítica que puede ser iniciada por la generación de trombina, un aumento de la activación del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y una disminución de los inhibidores de la plasmina como el inhibidor del activador del plasminógeno⁷. La hipotermia y la administración de heparina y protamina también pueden influir en el sangrado.

Al ser la fibrinólisis una importante causa de sangrado después de CC con CEC, los fármacos antifibrinolíticos se han mostrado eficaces en la reducción del sangrado en la CC. Se han utilizado 3 agentes antifibrinolíticos en CC para disminuir la hemorragia postoperatoria: la aprotinina, un inhibidor de proteasas de amplio espectro que se encuentra en los mastocitos de los mamíferos, y 2 análogos de la lisina, el ácido tranexámico (AT) y el ácido épsilon aminocaproico (AEAC). Tras la publicación de Mangano et al.⁸ y el estudio Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART) en el que se comparaba aprotinina, AT y AEAC, se observó que los pacientes del grupo aprotinina tenían una mayor mortalidad en los 30 primeros días del postoperatorio⁹. Como consecuencia de lo anterior y de las recomendaciones de la FDA¹⁰, la aprotinina ha dejado prácticamente de emplearse a pesar de que muchos autores insisten en que este fármaco es claramente superior a otros antifibrinolíticos. El AEAC tiene un mecanismo de acción similar al AT, es seguro y eficaz pero es 10 veces menos potente que el AT y se utiliza poco en nuestro medio¹¹.

Las guías clínicas de las sociedades científicas americanas y europeas recomiendan la utilización de AT para reducir el sangrado perioperatorio en CC^{3,12–14}. El AT ahorra un promedio de 300 ml de sangre en pacientes de CC con una reducción relativa del 32% de recibir una transfusión¹⁵. Las intervenciones de CC con CEC que se realizan sin utilizar ningún fármaco antifibrinolítico se caracterizan por presentar un incremento de las pérdidas sanguíneas, un aumento de las reintervenciones por sangrado y un aumento de las transfusiones y de hemoderivados cuando se comparan con intervenciones en las que sí se han utilizado antifibrinolíticos¹⁶. El principal problema de la utilización del AT reside en las numerosas pautas y en las diferentes dosis de administración, que varían de un artículo a otro¹⁷. El objetivo de este artículo es alertar de la utilización de dosis altas de AT y sus consecuencias, y mostrar las últimas recomendaciones de la literatura en este sentido.

Ácido tranexámico y cirugía cardíaca

En la actualidad el AT es el antifibrinolítico que más se utiliza en todo el mundo. Su acción beneficiosa para disminuir la hemorragia postoperatoria se basa en la inhibición de la fibrinólisis con disminución de la formación de productos de degradación del fibrinógeno que tienen una acción deletérea sobre la función plaquetaria y los factores de coagulación v y VIII; además, disminuye

la conversión de plasminógeno a plasmina que tiene una actividad proteolítica sobre los receptores plaquetarios.

El AT fue descubierto por Okamoto en 1964 (quien también descubrió el AEAC) y la dosificación recomendada es de 10 mg/kg de peso cada 8 h¹⁸.

Se trata de un fármaco bien tolerado con escasos efectos secundarios y del que no se conoce con exactitud cuál es dosificación óptima necesaria para prevenir la fibrinólisis in vivo, lo que explicaría la gran variedad de dosis y pautas de administración en CC (tabla 1), que varía en cada ensayo publicado, en cada centro y algunas veces dentro del mismo centro según criterios del anestesta o del cirujano. Así, en el trabajo de Leal-Noval et al. (*Consensus Document on alternatives to allogenic blood transfusion*)¹³ publicado recientemente, los autores recomiendan la utilización en CC con CEC de una dosis inicial de AT de 30 mg/kg seguida de la infusión de 16 mg/kg hasta el final de la cirugía y 2 mg/kg en el circuito de CEC. Es decir, se recomienda la utilización de dosis altas de AT, pero la administración de dosis elevadas de AT no está exenta de polémica debido a la aparición de efectos secundarios, fundamentalmente convulsiones que además están ligadas a un incremento de la mortalidad¹⁹.

Dosificación de ácido tranexámico

De las guías clínicas consultadas, la guía americana³ no recomienda una dosificación concreta de AT en CC. La guía de manejo de sangrado perioperatorio de la Sociedad Europea de Anestesiología¹⁴ habla de una dosis inicial de AT de hasta 25 mg/kg, pudiendo repetirse la dosis inicial o continuar con una perfusión de 1–2 mg/kg/h, pero estas dosificaciones no son específicas para CC. El trabajo de Leal-Noval et al.¹³ es el único que recomienda una dosis concreta en CC, y esta dosis es la utilizada en el estudio BART⁹, un estudio con un gran impacto mediático en la anestesiología y la CC, debido a que provocó la retirada de la aprotinina del mercado, pero que al mismo tiempo fue un trabajo muy criticado metodológicamente. De hecho, diversas bases de datos tanto clínicas como administrativas revelan una profunda divergencia en los resultados²⁰. Una valoración independiente de los datos del ensayo BART y su análisis por un modelo estadístico bayesiano demuestra que la aprotinina no se asocia con un incremento de la mortalidad en los pacientes de alto riesgo^{21,22}. Estos datos y una nueva evaluación del fármaco ha hecho que en septiembre de 2011 la administración sanitaria de Canadá autorizase el uso de aprotinina en pacientes con alto riesgo de sangrado sometidos a revascularización coronaria²³. Es curioso mencionar que estas indicaciones aprobadas para la aprotinina son las mismas que en 1993 utilizó la FDA al aprobar por primera vez en CC el uso de la aprotinina (pacientes de alto riesgo que se sometían a revascularización coronaria²⁴) y posteriormente se ampliaron sus indicaciones generalizándose su uso también en pacientes de bajo riesgo hemorrágico. A partir de la retirada de la aprotinina se empieza a relacionar la presencia de convulsiones con la utilización de AT^{25,26}.

En el estudio BART⁹ se utiliza una pauta de administración del AT que según los autores está basada en regímenes eficaces de AT

Tabla 2
Dosis de ácido tranexámico y concentración plasmática

Autor	Año	D. carga	D. mantenimiento	D. CEC	C. plasma
Fiechtner ³⁴	2001	10 mg/kg	1 mg/kg/h	No	10 mg/l
Fiechtner ³⁴	2001	5,4 mg/kg	5 mg/kg/h	50 mg	20 mg/l
Dowd ³⁰	2002	12,5 mg/kg	6,5 mg/kg/h	1 mg/kg	52 mg/l
Dowd ³⁰	2002	30 mg/kg	16 mg/kg/h	2 mg/kg	125 mg/l

AT: ácido tranexámico; C. plasma: concentración plasmática; CEC: circulación extracorpórea; D. carga: dosis bolo; D. CEC: dosis en CEC, por kg de peso del paciente o por l de cebado de la máquina de CEC; D. mantenimiento: dosis durante la intervención; t-PA: activador tisular del plasminógeno.

Concentraciones plasmáticas de AT de 100 mg/l inhiben el 98-100% del t-PA. Concentraciones plasmáticas de AT de 10 mg/l inhiben 80% del t-PA^{31,32}.

utilizados en ensayos previos aleatorizados y citan 3 artículos de Karski et al.^{27–29}, aunque en ninguno de ellos las dosis de AT tienen nada que ver con las que se utilizaron en el estudio BART. Así, en el primero de los artículos citados²⁷ las dosis varían de 50 a 150 mg/kg de peso en una dosis única. En el segundo artículo citado se administran dosis de 10 g de forma única o bien una segunda dosis, y 10 g en forma de perfusión continua; y en el tercer artículo se administran dosis únicas de AT de 6 g o de 10 g. En realidad la dosificación del estudio BART fue propuesta por Dowd et al.³⁰ a los que por cierto ni siquiera se cita en el ensayo.

Dowd et al.³⁰ estudiaron la farmacocinética del AT en CC intentando encontrar una dosificación de AT que fuera capaz de producir una inhibición completa de la fibrinólisis. Se sabía, basándose en antiguos trabajos³¹ que medían la actividad fibrinolítica y la concentración plasmática de AT en el plasma y en piezas de tejido humano (colon, riñones, próstata), que para reducir un 98-100% la actividad de t-PA se requiere una concentración plasmática de AT de 100 mg/l, mientras que una inhibición del 80% del t-PA requiere concentraciones plasmáticas de AT de 10 mg/l. Los autores de estos estudios insisten en que a nivel clínico es suficiente un 80% de la inhibición, es decir, serían suficientes concentraciones plasmáticas de AT de 10 mg/l o incluso menores, del orden de 5-10 mg/l³², para el control de la fibrinólisis.

Otros autores habían utilizado en CC dosis parecidas a las que se usaban fuera del campo de la CC, administrando una dosis de carga de 10 mg/kg y posteriormente una perfusión de 1 mg/kg/h; y estudiando la relación dosis-respuesta vieron que los pacientes con esta dosis sangraban menos que con dosificaciones más altas (dosis de carga de 20 y 40 mg/kg y perfusiones posteriores de 2-4 mg/kg/h)³³. El estudio de la farmacocinética de esta dosificación demuestra que es suficiente para producir una inhibición del 80% de t-PA³⁴ durante CEC (tabla 2). Dowd et al.³⁰ creen que aunque estas dosis (10 mg/kg de dosis de carga seguida de 1 mg/kg/h) bastarían para pacientes con bajo riesgo de hemorragia perioperatoria, en pacientes con riesgo más elevado se tendrían que utilizar dosis suficientes para inhibir en su totalidad la fibrinólisis y para esto se requerirían concentraciones plasmáticas de AT mayores de 125 mg/l. Para ello los autores utilizaron 2 tipos de dosis: una para pacientes con bajo riesgo de hemorragia perioperatoria (dosis de carga de 12,5 mg/kg y posteriormente una perfusión de 6,5 mg/kg/h junto con 1 mg/kg en CEC con lo que se alcanzarían concentraciones plasmáticas de 52 mg/l); y otra para pacientes con alto riesgo de hemorragia perioperatoria (dosis de carga de 30 mg/kg y una perfusión de 16 mg/kg/h añadiendo además al circuito de CEC 2 mg/kg con lo que se conseguirían concentraciones plasmáticas de AT del orden de 125 mg/l). Un reciente artículo que estudia la farmacocinética del AT con la dosis de BART confirma que las concentraciones plasmáticas de AT se sitúan entre 100 y 150 mg/L durante toda la intervención³⁵.

A nivel clínico es suficiente un 80% de la inhibición de la actividad de t-PA, es decir, serían suficientes concentraciones plasmáticas de AT de 10-15 mg/l para el control de la fibrinólisis^{34,36}, y estas concentraciones se consiguen con dosis bajas de AT. La administración de dosis altas de AT, por ejemplo la dosis empleada en el estudio BART, para conseguir una inhibición de la fibrinólisis

del 100%, no ha demostrado una disminución de las necesidades de transfusión y sí un incremento en la aparición de efectos secundarios, fundamentalmente convulsiones. Esto ha hecho que en los 2 últimos años muchos autores aconsejen las dosificaciones más bajas posibles para evitar la aparición de convulsiones^{20,37,38}. El AT se elimina por el riñón y la administración de dosis altas podría producir su acumulación sobre todo en pacientes con disfunción renal. Los pacientes con alto riesgo de sangrado en CC tienen una alta prevalencia de disfunción renal preoperatoria que se puede agravar en el postoperatorio³⁵. Las dosis altas de AT favorecerían la aparición de convulsiones en estos pacientes.

¿Existe una dosis ideal de ácido tranexámico en cirugía cardíaca?

Aunque la dosis óptima de AT permanece en debate, la dosificación utilizada en BART se ha hecho muy popular³⁵, y en el estudio CONSERV-2³⁹ utilizando las dosis de BART y comparando con dosis más bajas de AT se describe que la mortalidad, el sangrado y la aparición de convulsiones fue mayor en los pacientes que recibieron dosis bajas de AT. Este estudio fue diseñado solo para pacientes con alto riesgo de sangrado y la administración de AT se hacía después de la heparinización. Estos buenos resultados no son la norma cuando se utilizan las dosis del estudio BART.

Existe por tanto una enorme controversia sobre la dosificación óptima de AT. Tanto en artículos que comparan los resultados de la administración de dosis bajas versus dosis altas de AT^{33,40} como en metaanálisis que estratifican grupos con dosis altas o dosis bajas de AT¹⁷ se observa que no existen diferencias significativas en cuanto al sangrado postoperatorio. En otros trabajos sí que parece apreciarse una disminución del sangrado^{39,41}. Esto puede deberse a que existe una gran variabilidad en la activación del sistema fibrinolítico durante la CEC; así, un tercio de los pacientes no tienen cambios en la actividad fibrinolítica, mientras que otros tienen una importante activación en este periodo⁴². La utilización de dosificaciones más bajas proporciona buenos resultados: por ejemplo, Fox⁴³ utiliza 5,4 mg/kg de dosis de carga de AT, seguida de 5 mg/kg/h y añadiendo 20 mg por litro de cebado de CEC; esta dosificación está basada en un trabajo de Fiechtner et al.³⁴. Con estas dosis no hay convulsiones y además se aprecia una adecuada actividad antifibrinolítica medida por tromboelastografía. Utilizando 10 mg/kg como dosis de carga seguida de una perfusión de 1 mg/kg/h se observa cómo los niveles de dímero D disminuyen al compararlos con pacientes a los que no se les había administrado AT y se produce un ahorro de sangre de 300 ml³⁷. En cualquier caso, la administración de una simple dosis de AT después de la inducción de la anestesia y la aplicación tópica de una dosis de AT antes del cierre demostraron que son efectivos para reducir el sangrado postoperatorio y los requerimientos transfusionales en estudios con suficiente poder estadístico⁴⁴.

Efectos adversos del ácido tranexámico

El AT ha sido un fármaco conocido por su seguridad y con unos efectos secundarios prácticamente anecdóticos hasta el año 2008⁴⁵

en el que comenzó a relacionarse la presencia de convulsiones con la utilización de AT y que coincidió con la publicación del estudio BART y el cese del empleo de aprotinina en CC. La incidencia de convulsiones en CC oscila entre el 0,4-0,5%^{46,47}, aunque es mucho mayor en pacientes de CC con apertura de cavidades. Diversas investigaciones han demostrado un importante incremento en la aparición de convulsiones en pacientes que recibieron AT, alcanzando cifras del 2,7-7,6%^{25,26,48,49}.

Los mecanismos de las convulsiones en relación con el AT son multifactoriales. El AT cruza la barrera hematoencefálica cuando esta está comprometida, uniéndose de forma competitiva dosis dependiente a los receptores tipo A del ácido gamma aminobutírico con lo que se produce una disminución de la actividad inhibitoria y un incremento de la excitación neuronal⁵⁰. Cambios producidos en la barrera hematoencefálica por la isquemia, proteínas o mediadores inflamatorios pueden incrementar la permeabilidad para el AT y la concentración cerebral tóxica del mismo. El embolismo aéreo difuso en CC de cavidades abiertas y un incremento de la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a tiempos de CEC prolongados así como alteraciones electrolíticas en pacientes con alteraciones renales pueden causar alteraciones de la barrera hematoencefálica¹⁹. También podría contribuir a la aparición de convulsiones el empleo de cefalosporinas que tienen un conocido potencial epileptógeno y se utilizan en la profilaxis de las infecciones en CC⁵¹.

Las convulsiones aparecen en las 6 primeras horas, son de tipo «grand mal» y su aparición se explicaría por una alta concentración de AT combinado con la retirada de la sedación³⁷. Posiblemente la incidencia de convulsiones esté infraestimada ya que en el postoperatorio inmediato muchos pacientes están sedados⁵².

La dosis de AT parece tener relación con la aparición de convulsiones, incluso el uso de dosis bajas de AT resulta en la aparición de convulsiones pero con un rango 10 veces menor que con dosis altas⁵³. Por ejemplo, en cirugía de aorta torácica con CEC, la administración de AT a dosis de 10 mg/kg seguida de una perfusión de 1 mg/kg/h demuestra un incremento en la aparición de convulsiones⁵⁴; y lo mismo ocurre cuando se administran dosis moderadas, así una dosis total de 24 mg/kg produce una incidencia de convulsiones de un 2,5%, 2 veces más alta que la del grupo de referencia al que no se le había administrado AT¹⁹.

Diversos autores ven un incremento de la incidencia de convulsiones utilizando dosis altas de AT³⁸: el régimen de BART produce un incremento de la incidencia de convulsiones 8 veces mayor que la que producirían dosis muchos más bajas (1-2 g)³⁷. Manji et al.³⁷, que antes del estudio BART utilizaban dosis de 1-2 g de AT, al utilizar la dosificación BART observaron un incremento en la aparición de convulsiones 8 veces superior con una incidencia de 0-0,03% hasta un 1,8%. Por ello, estos autores abandonaron esta dosificación y empezaron a utilizar una dosis baja de AT establecida por Dowd³⁰ (12,5 mg/kg como dosis de carga más 6,5 mg/kg/h, añadiendo a CEC 1 mg/kg), viendo una reducción de las convulsiones del 1,8% al 0,8%, y comprobando en un modelo multivariante que la reducción de las convulsiones está directamente relacionada con la disminución de la dosis de AT y no con otros factores.

En un reciente artículo se comparan 2 dosis de AT, una dosis baja y una dosis alta que se corresponde con la dosificación del estudio BART, y se observa que aunque las dosis altas no reducen la cantidad total de sangre transfundida (aunque sí la de plasma, plaquetas, pérdidas sanguíneas y reintervenciones por sangrado) sí se ve un incremento en la incidencia de convulsiones del 1,8% frente al 1,1% de los pacientes con dosis bajas⁴¹.

Aún más inquietante es la relación entre la aparición de convulsiones en el postoperatorio de CC y el incremento de la mortalidad. La mortalidad es mucho más alta en pacientes que tuvieron convulsiones¹⁹. Además la aparición de convulsiones después de CC son un predictor de déficit neurológico permanente, de mortalidad⁵² y de mayor estancia en UCI que se asocia también a

una mayor tendencia a la mortalidad, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal³⁸.

Conclusiones

La aparición de convulsiones está relacionada con la dosis de AT administrada. Esto pone de relieve la necesidad de usar las dosis más bajas posibles de AT necesarias para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas para inhibir la fibrinólisis (por ejemplo 10 mg/l) lo cual minimizaría la exposición del sistema nervioso al AT y por tanto reduciría el riesgo de convulsiones⁴⁴. El AT ha demostrado que es efectivo a dosis bajas y la disponibilidad actual de equipos de análisis de la coagulación a la cabecera del paciente como la tromboelastografía permitirían utilizar regímenes de administración a dosis bajas y orientar la terapia si aparece sangrado⁵⁵. Nuestro grupo de trabajo utiliza una dosificación modificada del régimen de Horrow et al.³³ consistente en administrar una dosis de carga de AT de 10 mg/kg, seguida de una perfusión continua de 2 mg/kg/h y añadiendo al circuito de CEC 50 mg⁵⁶; con esto la incidencia de convulsiones es inferior al 0,8%.

Por tanto, se debería ser prudente a la hora de utilizar regímenes con dosis elevadas de AT hasta que se disponga de ensayos prospectivos aleatorizados y controlados que de forma definitiva demuestren la seguridad del AT a estas dosis y logren encontrar la dosis mínima eficaz con menores efectos adversos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Estafanous FG. Bleeding hearts. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1991;5 6 Suppl 1:2-3.
2. Taneja R, Fernandes P, Marwaha G, Cheng D, Bainbridge D. Perioperative coagulation management and blood conservation in cardiac surgery: A Canadian Survey. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22:662-9.
3. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:944-82.
4. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med.* 2006;34:1608-16.
5. Shander A, Rijhwani TS. Clinical outcomes in cardiac surgery: Conventional surgery versus bloodless surgery. *Anesthesiol Clin North America.* 2005;23:327-45, vii.
6. Bridges CR. Valid comparisons of antifibrinolytic agents used in cardiac surgery. *Circulation.* 2007;115:2790-2.
7. Despotis GJ, Goodnough LT. Management approaches to platelet-related microvascular bleeding in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000;70 2 Suppl:S20-32.
8. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2006;354:353-65.
9. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008;358:2319-31.
10. FDA Requests marketing suspension of trasylol. November 5, 2007. Disponible en: www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01738.html

11. Koster A, Schirmer U. Re-evaluation of the role of antifibrinolytic therapy with lysine analogs during cardiac surgery in the post aprotinin era. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24:92–7.
12. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:73–92.
13. Leal-Noval SR, Munoz M, Asuero M, Contreras E, Garcia-Erce JA, Llau JV, et al. The 2013 Seville Consensus Document on alternatives to allogenic blood transfusion. An update on the Seville Document. *Med Intensiva.* 2013;37:259–83.
14. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, de Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:270–382.
15. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;3:CD860018.
16. Wang X, Zheng Z, Ao H, Zhang S, Wang Y, Zhang H, et al. A comparison before and after aprotinin was suspended in cardiac surgery: Different results in the real world from a single cardiac center in China. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:897–903.
17. Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation.* 2007;115:2801–13.
18. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: A review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* 1999;57:1005–32.
19. Koster A, Borgermann J, Zittermann A, Lueth JU, Gillis-Januszewski T, Schirmer U. Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: Incidence and clinical outcome. *Br J Anaesth.* 2013;110:34–40.
20. Dhir A. Antifibrinolytics in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2013;16:117–25.
21. Beattie WS, Karkouti K. The post-BART anti-fibrinolytic dilemma? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:3–5.
22. Grunkemeier GL, Wu Y, Furnary AP. What is the value of a p value? *Ann Thorac Surg.* 2009;87:1337–43.
23. Health Canada decision on Trasylol (aprotinin) [acceso 21 Mar 2013]. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_124-eng.php
24. US Food and Drug Administration. Approval of aprotinin, press release. 12/30/1993 [acceso 30 Dic 1993]. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00453.html>.
25. Martin K, Wiesner G, Breuer T, Lange R, Tassani P. The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: A one-year follow-up of 1188 consecutive patients. *Anesth Analg.* 2008;107:1783–90.
26. Murkin JM, Falter F, Granton J, Young B, Burt C, Chu M. High-dose tranexamic acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2010;110:350–3.
27. Karski JM, Dowd NP, Joiner R, Carroll J, Peniston C, Bailey K, et al. The effect of three different doses of tranexamic acid on blood loss after cardiac surgery with mild systemic hypothermia (32 degrees C). *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998;12:642–6.
28. Karski JM, Teasdale SJ, Norman P, Carroll J, VanKessel K, Wong P, et al. Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid. Double-blind, randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:835–42.
29. Karski JM, Teasdale SJ, Norman PH, Carroll JA, Weisel RD, Glynn MF. Prevention of postbypass bleeding with tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993;7:431–5.
30. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2002;97:390–9.
31. Andersson L, Nilsson IM, Colleen S, Granstrand B, Melander B. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Ann N Y Acad Sci.* 1968;146:642–8.
32. Andersson L, Eriksson O, Hedlund PO, Kjellman H, Lindqvist B. Special considerations with regard to the dosage of tranexamic acid in patients with chronic renal diseases. *Urol Res.* 1978;6:83–8.
33. Horrow JC, van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology.* 1995;82:383–92.
34. Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, Dong Y, Sujirattanawimol N, Oliver WC Jr, et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2001;92:1131–6.
35. Sharma V, Fan J, Jerath A, Pang KS, Bojko B, Pawliszyn J, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery with use of cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia.* 2012;67:1242–50.
36. Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol).* 1980;14:41–7.
37. Manji RA, Grocott HP, Leake J, Ariano RE, Manji JS, Menkis AH, et al. Seizures following cardiac surgery: The impact of tranexamic acid and other risk factors. *Can J Anaesth.* 2012;59:6–13.
38. Montes FR, Pardo DF, Carreno M, Arciniegas C, Dennis RJ, Umana JP. Risk factors associated with postoperative seizures in patients undergoing cardiac surgery who received tranexamic acid: A case-control study. *Ann Card Anaesth.* 2012;15:6–12.
39. Bokesch PM, Szabo G, Wojdyga R, Grocott HP, Smith PK, Mazer CD, et al. A phase 2 prospective, randomized, double-blind trial comparing the effects of tranexamic acid with ecallantide on blood loss from high-risk cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CONSERV-2 Trial). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:1022–9.
40. Armellini G, Vinciguerra A, Bonato R, Pittarello D, Giron GP. Tranexamic acid in primary CABG surgery: High vs low dose. *Minerva Anestesiol.* 2004;70:97–107.
41. Sigaut S, Tremey B, Ouattara A, Couturier R, Taberlet C, Grassin-Delye S, et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2014;120:590–600.
42. Chandler WL, Fitch JC, Wall MH, Verrier ED, Cochran RP, Soltow LO, et al. Individual variations in the fibrinolytic response during and after cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost.* 1995;74:1293–7.
43. Fox MA. Tranexamic acid: How much is enough? *Anesth Analg.* 2010;111:580–1.
44. McCormack PL. Tranexamic acid: A review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs.* 2012;72:585–617.
45. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD860018.
46. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1857–63.
47. Hunter GR, Young GB. Seizures after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:299–305.
48. Sander M, Spies CD, Martiny V, Rosenthal C, Wernecke KD, von Heymann C. Mortality associated with administration of high-dose tranexamic acid and aprotinin in primary open-heart procedures: A retrospective analysis. *Crit Care.* 2010;14:R148.
49. Keyl C, Uhl R, Beyersdorf F, Stampf S, Lehane C, Wiesenack C, et al. High-dose tranexamic acid is related to increased risk of generalized seizures after aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:e114–21.
50. Furtmuller R, Schlag MG, Berger M, Hopf R, Huck S, Sieghart W, et al. Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid(A) receptor antagonistic effect. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;301:168–73.
51. Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1843–50.
52. Goldstone AB, Bronster DJ, Anyanwu AC, Goldstein MA, Filsoufi F, Adams DH, et al. Predictors and outcomes of seizures after cardiac surgery: A multivariable analysis of 2,578 patients. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:514–8.
53. Casati V, Romano A, Novelli E, D'Angelo A. Tranexamic acid for trauma. *Lancet.* 2010;376:1049–50, réplica del autor: 50–1.
54. Makhija N, Sarupria A, Kumar Choudhary S, Das S, Lakshmy R, Kiran U. Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid in thoracic aortic surgery: Clinical efficacy and safety. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27:1201–7.
55. Ortmann E, Besser MW, Klein AA. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *Br J Anaesth.* 2013;111:549–63.
56. Pena JJ, Mateo E, Martin E, Llagunes J, Carmona P, Blasco L, et al. [Haemorrhage and morbidity associated with the use of tranexamic acid in cardiac surgery: A retrospective, multicentre cohort study]. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2013;60(3):142–8.



BIOMED



unidix

Especialistas en cirugía cardiovascular

desde 1977 al cuidado de tu salud



91 803 28 02



info@biomed.es