
**ACIDO TRANEXAMICO Y CONVULSIONES LUEGO DE
CIRUGIA CARDIACA**

Investigador Principal:

Daniel Felipe Pardo Pinzón, MD.

Fellow de Anestesiología cardiovascular.

Fundación Cardio Infantil.

Co-Investigador:

Félix Montes, MD.

Anestesiólogo cardiovascular.

Fundación Cardio Infantil.

2010

NOTA DE RESPONSABILIDAD DE SALVEDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

RESUMEN

En cirugía cardíaca el sangrado perioperatorio y por consiguiente la necesidad de transfundir productos sanguíneos son el mayor contribuyente al incremento de la morbimortalidad en este grupo de pacientes.

Existen estrategias para disminuir el sangrado y el requerimiento de transfusiones, como el uso de ácido tranexámico (AT) el cual parece estar implicado en el desarrollo de convulsiones luego de cirugía cardíaca.

En este estudio retrospectivo desarrollado en la Fundación Cardio Infantil (FCI) examinamos la relación entre el uso de AT y la aparición de convulsiones luego de cirugía cardíaca.

Nuestra revisión fue hecha en 679 pacientes de los cuales 20 presentaron episodios convulsivos luego de cirugía cardíaca, sin demostrarse lesiones isquémicas en la valoración imagenológica (TAC) en un periodo que comprendía desde abril 1 del 2008 hasta mayo 31 del 2009.

Nosotros encontramos que la incidencia de convulsiones después de cirugía cardíaca en nuestra institución en este periodo fue de 2.9 % y encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el uso de AT y la presencia de falla renal ($p=0.006$) con un incremento lineal en la probabilidad de convulsionar con los valores de creatinina ($p=0.036$).

Nosotros concluimos que la incidencia de convulsiones es baja y multifactorial siendo el principal factor de riesgo la presencia de falla renal, posiblemente por ser esta la principal vía de eliminación del medicamento, generando así un incremento de las concentraciones séricas del mismo y produciendo antagonismo del receptor GABA asociado a vasoespasmo que desencadenaría clínicamente un evento convulsivo.

SUMMARY

In cardiac surgery bleeding perioperatory and therefore the blood product transfusion necessity is the greater contributor to the increase of the morbidity in this group of patients.

Strategies exist to diminish the bleeding and the requirement of transfusions, as the use of tranexamic Acid (AT) which seems to be implied in the development of nonischemic clinical seizures after cardiac surgery.

In this retrospective study developed in Fundación Cardio Infantil (FCI) we examined the relation between the use of AT and the development of convulsions after cardiac surgery.

Our review was done in 679 patients of which 20 presented nonischemic seizures after cardiac surgery, without (TAC) demonstrated ischemic injuries in the radiological valuation in a period from April 1del 2008 until May 31 of 2009.

We found that the incident of nonischemic seizures after cardiac surgery in our institution in this period was 2.9 % and find a statistically significant association between AT use and the presence of renal fault ($p=0.006$). Additional the probability of convulsing has a linear increase with the high values of creatinina ($p=0.036$).

We conclude that in the patients with renal fault an association exists between AT use and the development of convulsions after cardiac surgery.

INTRODUCCION

En cirugía cardíaca existen múltiples factores que se han visto implicados en el desarrollo de coagulopatias en el postoperatorio, por lo cual se han diseñado varias estrategias con el fin de disminuir el sangrado.

Los antifibrinolíticos (aprotinina, ácido tranexámico) han sido usados en procedimientos quirúrgicos de alta complejidad y alto riesgo de sangrado para disminuir las pérdidas sanguíneas y de esta forma los requerimientos transfusionales (9).

El uso de la aprotinina ha desaparecido debido a estudios que demostraron un incremento en los efectos adversos relacionados con el uso de este medicamento (1). En la actualidad solo se cuenta con el AT como antifibrinolítico. Esto ha generado en el mundo un aumento en el uso de éste, en un rango de dosis muy variable. Sin embargo recientemente se ha notado un incremento en las convulsiones después de cirugía cardíaca posiblemente relacionadas con un mayor uso de AT (4).

La propuesta de esta investigación fue hacer una revisión retrospectiva para examinar la relación entre el uso de AT y convulsiones después de cirugía cardíaca en los pacientes que fueron intervenidos en la FCI en un periodo de 13 meses.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares en la actualidad son un problema de salud pública alrededor de todo el mundo. En los Estados Unidos cerca de 5 millones de personas tienen falla cardíaca y alrededor de 550.000 pacientes son diagnosticados con falla cardíaca cada año (2). De este gran número de pacientes cardiopatas más o menos 1.25 millones son llevados a cirugía cardíaca anualmente para procedimientos de alto riesgo que requieren uso de circulación extracorpórea como son, revascularización miocárdica, reemplazos o plastias valvulares o procedimientos combinados y reoperaciones (3).

Los procedimientos de alto riesgo tienen una alta probabilidad de desarrollar complicaciones renales, sangrado y muerte. La hemorragia perioperatoria genera un aumento de la morbilidad con incremento de los costos debido a la terapia transfusional (3).

Una adecuada hemostasis depende de una interacción compleja de proteínas, iones y células donde el resultado final es el control del sangrado. La fibrinólisis es un importante mecanismo en la modulación de la coagulación. La terapia farmacológica que inhibe la fibrinólisis incrementa efectivamente la coagulación reduciendo el catabolismo de los complejos de fibrina. Estos agentes farmacológicos pueden ser usados profilácticamente en los pacientes de alto riesgo de sangrado en quienes se considere que se pueden beneficiar de la terapia antifibrinolítica (2-3).

En la actualidad existen dos agentes fibrinolíticos usados en cirugía cardíaca para disminuir el sangrado relacionado con la intervención minimizando el uso de hemoderivados, ácido tranexámico y ácido epsilon amino caproico. En nuestro medio contamos con el AT.

Gran interés se ha prestado en este medicamento que constituye la piedra angular del tratamiento antifibrinolítico, ya que ha demostrado ser efectivo en disminuir el sangrado y el uso de productos sanguíneos con un perfil farmacológico seguro con pocos efectos adversos y una ventana terapéutica amplia (3).

Recientes publicaciones han sugerido que el AT a dosis elevadas (>100 mg/kg) puede inducir actividad convulsiva en el postoperatorio de cirugía cardíaca por antagonismo del receptor GABA (4). Existen otros reportes en la literatura de inyecciones accidentales de AT en el espacio subaracnoideo que se manifestó como convulsiones tónico clónicas. En modelos animales se ha logrado actividad convulsiva con la administración de AT en la corteza cerebral (5).

En nuestra institución por muchos años se usó como antifibrinolítico la aprotinina en los pacientes llevados a cirugía cardíaca para prevenir el desarrollo de una coagulopatía importante, pero como consecuencia de los serios cuestionamientos sobre su seguridad se decidió detener su uso y desde febrero del 2006 se usa el AT como droga antifibrinolítica de elección.

Es claro el beneficio hemostático que tiene el uso del AT en pacientes de alto riesgo, sin embargo los posibles efectos adversos del medicamento en el sistema nervioso central han sido escasamente estudiados y por lo tanto no se encuentran claramente definidos (17). El presente estudio pretende evaluar si la administración de AT es un factor de riesgo relacionado con la actividad convulsiva luego de cirugía cardíaca.

MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE

La gran incidencia de enfermedades cardiovasculares en el mundo ha hecho que también exista un número muy significativo de pacientes con este tipo de enfermedades que son sometidos a intervenciones quirúrgicas. Muchos de ellos son llevados a cirugía cardíaca como parte de su plan terapéutico.

Existe en cirugía cardíaca un gran interés en el entendimiento de la hemostasis ya que durante los procedimientos quirúrgicos por diversos factores (temperatura, CEC) se ve afectada, viendonos sometidos a casos donde existe hemorragia masiva. Es aquí donde es primordial un adecuado conocimiento de la fisiología y fisiopatología de la coagulación para poder hacer la mejor aproximación terapéutica.

La coagulación es una integración de múltiples reflejos celulares y de proteínas en respuesta a una lesión vascular que como producto final se va a generar control del sangrado.

Los tres mayores componentes de la coagulación son el endotelio, las plaquetas y las proteínas.

Al haber una lesión o disfunción endotelial genera una activación plaquetaria a través de activación del receptor GP Ia/IIa uniéndose al lugar de la lesión, lo que genera un cambio configuracional de la plaqueta exponiendo el receptor GP IIb/IIIa produciendo agregación plaquetaria y liberación de los granulos plaquetarios alfa y beta. Estos granulos crean un efecto de vasoconstricción local mediado por TXA₂, agregación plaquetaria y activación de otras vías alternas donde se crea una cascada de eventos bioquímicos que genera la formación de coágulo blando (12).

Simultáneamente hay activación de proteínas o factores de coagulación que circulan en forma de zimógenos. Estas proteínas activadas proceden secuencialmente es decir cada factor sirve de sustrato en la siguiente reacción catalizada. Muchas reacciones requieren la presencia de calcio y fosfolípidos, estos últimos provienen de las reacciones plaquetarias iniciales por acción de la enzima COX.

Se distinguen dos rutas de activación de la cascada de coagulación conocidas como vía extrínseca y vía intrínseca. Hacen referencia al lugar donde se inicia la cascada de coagulación: el interior de un vaso sanguíneo (intrínseca) o fuera de un vaso sanguíneo (extrínseca). Ambas vías convergen en la activación del factor Xa que transforma la protrombina en trombina. En el paso siguiente la trombina genera fibrina a partir de fibrinógeno.

En la actualidad este enfoque fisiológico se hace en tres estadios (12) iniciación, amplificación y propagación.

Fase de iniciación. En esta fase es fundamental la formación de pequeñas cantidades de trombina. La lesión de un vaso sanguíneo expone las proteínas solubles de la sangre a las células de los tejidos circundantes y a la matriz extracelular. Estos contactos van a generar una serie de reacciones que constituyen la fase de iniciación. La cascada de reacciones que tiene lugar en esta fase comienza cuando el factor VIIa (factor VII activo) se une a los factores tisulares (TF) en las membranas de las células que están fuera de los vasos originando el complejo VIIa/TF. Este complejo activa a su vez pequeñas cantidades de factor IX y X. El factor Xa (factor X activo) se asocia con el factor Va (factor V activo) en la superficie de las células que presentan los factores tisulares. Se forma un complejo protrombinasa que origina pequeñas cantidades de trombina (factor IIa). El factor V puede ser activado por el propio factor Xa, por ciertas proteasas de la matriz

extracelular o puede ser liberado directamente por parte de las plaquetas al contactar con el colágeno u otros componentes de la matriz extracelular.

Normalmente el factor Xa permanece unido a la membrana de las células que presentan factores tisulares para protegerse de la degradación. En caso de producirse su disociación y pasar al torrente sanguíneo es rápidamente inhibido en la fase fluida por inhibidores de la ruta de los factores tisulares o por antitrombina evitando que sea activo fuera de la zona de la lesión. De esta forma, la presencia de inhibidores focaliza y limita eficientemente la actividad del factor Xa únicamente a las superficies celulares donde se produce la lesión. El factor IXa puede moverse desde la célula en que se origina a través de la fase fluida hacia una plaqueta vecina u otra superficie celular ya que es inhibido mucho más lentamente por antitrombina.

Fase de amplificación. En esta fase se produce la activación de más plaquetas gracias a la pequeña cantidad de trombina generada en la fase de iniciación. En esta fase factores en la superficie de las plaquetas provocan la producción masiva de trombina. La fase de amplificación tiene lugar sólo si la lesión permite la salida de plaquetas y del complejo VIII/vWF (factor Von Willebrand). Durante la activación de las plaquetas se secretan formas parcialmente activadas de factor V en la superficie. En esta fase también se disocia el complejo VIII/vWF, permitiendo al factor vWF mediar la adhesión y agregación adicional de plaquetas en el sitio de la lesión y al factor VIII activarse y unirse a la membrana de las plaquetas. La trombina generada también activa el factor XI en la superficie de la plaqueta durante esta fase.

Fase de propagación. En esta fase se produce trombina de forma masiva para la formación de un coágulo estable. También acuden gran número de plaquetas al lugar de la lesión. En esta fase sólo participan las plaquetas activadas. El factor IXa, generado en la fase de iniciación, se une al factor

VIIIa en la superficie de las plaquetas. El factor XIa en la superficie de plaquetas permite la unión de más cantidad de factor IXa. El factor Xa generado por el complejo IXa/VIIIa formado en la membrana de las plaquetas se asocia rápidamente con el factor Va expresado por las plaquetas en la fase de amplificación. Al ensamblarse la protrombinasa (Xa/Va) provoca una masiva producción de trombina en cantidad suficiente para que interaccione con el fibrinógeno, generando fibrina. Esta finalmente se une al factor XIII quien es el encargado de dar estabilidad al coágulo.

Una vez formado el coágulo de fibrina y plaquetas en la zona lesionada, el proceso ha de ser controlado para evitar la oclusión trombótica en las zonas no dañadas. La proteína C, la proteína S y la trombomodulina constituyen un importante sistema de control que restringe la coagulación a la zona de la lesión. Durante el proceso de coagulación parte de la trombina formada puede difundir por los vasos sanguíneos. Cuando llega a una célula endotelial intacta se une a la trombomodulina en la superficie endotelial. El complejo trombomodulina/trombina activa a la proteína C que se une a la proteína S e inactiva los factores Va y VIIIa. De esta forma se detiene la generación de trombina en las zonas intactas. La proteína C y la proteína S son mucho más eficientes inactivando al factor Va en la superficie de las células endoteliales que en la de las plaquetas. Otro sistema para prevenir la generación de trombina en células endoteliales de zonas no dañadas es la acción de los inhibidores de proteasa antitrombina e inhibidores de la ruta de los factores tisulares (TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor) que ayudan a confinar la formación de trombina a las áreas alrededor de la lesión. Los inhibidores de proteasa AT-III y TFPI pueden inhibir rápidamente proteasas generadas cerca de un endotelio intacto.

Existe otro mecanismo que mantiene la fluidez sanguínea y previene la obstrucción vascular por fibrina. El sistema fibrinolítico es modulado por la actividad de la trombina y el factor Xa, quienes estimulan las células endoteliales sanas para que liberen activador tisular de plasminógeno (t PA) y activador de plasminógeno tipo urokinasa (u PA) quienes a su vez favorecen la conversión de plasminógeno a plasmina. Esta finalmente degrada la fibrina e inactiva las plaquetas y los factores V y VIII.

Los medicamentos desarrollados para disminuir el sangrado perioperatorio conocidos como antifibrinolíticos, se pueden agrupar en inhibidores de serina (aprotinina) y análogos de lisina (AT) (3). El primer grupo ha desaparecido del mercado mundial luego de demostrarse un incremento en la morbimortalidad relacionada con su uso en pacientes de cirugía cardíaca (1). Es así que ahora solo se cuenta con el grupo de análogos de lisina, dentro del cual solo contamos en nuestro medio con el AT.

El ácido tranexámico es un inhibidor no competitivo que bloquea el punto de enlace de la lisina en la plasmina. De este modo se bloquea el efecto normal de la plasmina, la fibrinólisis. Este medicamento se metaboliza de forma mínima en el hígado y su eliminación se efectúa en un 95% de forma renal (6).

Los efectos adversos del medicamento son pocos, dentro de los cuales se describen síntomas gastrointestinales como diarrea y náuseas relacionados con la vía de administración enteral no así para la administración parenteral donde el principal efecto hemodinámico es la hipotensión. Se han descrito eventos trombóticos relacionados con el uso de AT en pacientes de alto riesgo para el desarrollo de los mismos (13).

En varios estudios se ha logrado corroborar el efecto benéfico en la disminución de las pérdidas sanguíneas y uso de hemoderivados del AT con respecto a placebo (14).

Es claro que durante cirugía hay múltiples factores que pueden generar alteración de la hemostasis. En cirugía cardíaca son mucho más severas las alteraciones en la coagulación por la naturaleza de las intervenciones, es decir el uso de anticoagulación y reversión, hipotermia, alteración de estado ácido base, anomalías electrolíticas y la gran reacción inflamatoria inducida por la bomba que como producto final va generar un desequilibrio de todo el proceso hemostático descrito. Por todas estas variables los pacientes tienen un alto riesgo de sangrado. Es por eso que es relevante un entendimiento óptimo de las herramientas farmacológicas disponibles para limitar o controlar el sangrado, pero sin desconocer sus potenciales efectos adversos e incremento de la morbimortalidad.

HIPOTESIS

El AT esta relacionado con el desarrollo de convulsiones luego de cirugía cardiaca

OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar la asociación entre el uso de AT y el desarrollo de convulsiones luego de cirugía cardiaca.

ESPECIFICOS

- Describir la relación entre las variables y el desenlace.
- Determinar la existencia de nuevos factores de riesgo para el desarrollo de convulsiones luego de cirugía cardiaca.

METODOLOGÍA

DISEÑO

Estudio retrospectivo analítico en población de pacientes sometidos a cirugía cardiaca en quienes se uso AT.

Criterios de Inclusión: Pacientes adultos de ambos sexos, quienes fueron programados para cirugía cardiaca electiva o urgencia en quienes se uso AT.

Criterios de Exclusión: Se excluyeron pacientes de la población pediátrica, epilépticos, los pacientes que no recibieron AT durante la cirugía y los pacientes que convulsionaron y se les detecto un evento cerebro vascular agudo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra se realizo por conveniencia, incluyendo todos los pacientes llevados a cirugía cardiaca que cumplan los criterios de inclusión en un periodo de 13 meses, empezando el 1 de Abril del 2008 hasta el 31 de Mayo del 2009.

VARIABLES

PRE OPERATORIAS

- Edad.
- Antecedentes de eventos neurológicos.
- Uso de medicamentos epileptogénicos (Ej.: aminofilina).
- Aterosclerosis, enfermedad vascular periférica.
- Ritmo cardiaco (presencia de fibrilación auricular)
- Función ventricular. (fracción de eyección)
- Enfermedad carótidea, estenosis > 75 %.
- Diabetes Mellitus (DM).
- Insuficiencia Renal.

INTRA OPERATORIAS

- CEC y duración.
- Procedimientos valvulares.
- Procedimientos aórticos y clamp.

PROCEDIMIENTO

Se estimo la realización del proyecto en dos estadios. El primero consistio en hacer una revisión restrospectiva de las historias clinicas de los

pacientes intervenidos en la FCI durante un periodo de un año para establecer si existe o no una relación entre el uso del AT con el desarrollo de episodios convulsivos en el post operatorio. La segunda parte del estudio se realizara en forma de ensayo clinico aleatorizado y prospectivo. En este momento se encuentra bajo consideración del comité de ética médica de la FCI la propuesta para el desarrollo de esta segunda parte.

Nosotros realizamos una revisión de las historias clinicas de todos los pacientes adultos (mayores de 18 años) que fueron llevados a cirugía cardiaca con uso de circulación extracorporea y sin el uso de la misma en el periodo comprendido entre 1 Abril del 2008 hasta 31 de Mayo del 2009 (n= 894).

Los pacientes fueron excluidos si no recibian ninguna terapia antifibrinolitica (AT) o tenian antecedente de síndrome convulsivo. Si los pacientes eran reintervenidos por sangrado solo los datos de la primera cirugía eran incluidos en los analisis.

Luego de hacer la revisión y obtener el grupo de pacientes que presentaron convulsiones y recibieron AT nosotros realizamos una comparación con un grupo de pacientes que no convulsionaron pero que también recibieron el mismo medicamento.

La dosis usada durante cirugía cardiaca de AT en nuestra institución no se encuentra estandarizada por el servicio de anestesiología cardiovascular. Por lo tanto múltiples protocolos son usados dependiendo del criterio médico del anestesiólogo a cargo (17). Las dosis más empleadas fueron un bolo inicial de 50 mg/kg más una dosis adicional de refuerzo de 50 mg/kg en la máquina de circulación extracorporea (CEC). Bolo inicial de 30 mg/kg más infusión de 16 mg/kg/h y refuerzo de 2 mg/kg en la CEC (3). Bolo inicial de 30 mg/kg y refuerzo de 30 mg/kg en la CEC.

El manejo del bypass cardiopulmonar fue estandar manteniendo presiones medias mayores a 50 mmHg y el resto de las variables como temperatura, manejo del equilibrio acido base fueron ajustadas de acuerdo al caso.

El uso de soluciones de preservación se hizo de acuerdo al criterio del cirujano y se uso plegisol cristaloides o plegisol sanguineo 4:1 a 4° C. En el caso de disfunción renal del paciente se uso solución de Bretschneider HTK o custodiol. Se registro el tiempo del clamp aortico.

Los valores de hematocrito durante la CEC se mantuvieron superiores a 20 % o ante cualquier signo que indicara la necesidad de mayor aporte de oxigeno, como saturación venosa de oxigeno menor de 75 % era un desencadenante de trasfusión.

Los eventos neurológicos definidos como convulsión o movimientos anormales fueron diagnosticados por el personal médico de la unidad de cuidados intensivos. Posteriormente se hizo una evaluación clinica detallada por el servicio de neurologia quienes complementaron su examen con tomografía axial computarizada (TAC) y/o electroencefalograma. Una vez terminada la evaluación neurologica y hecho el diagnostico, determinaban el uso de medicamentos anticonvulsivante o no. Los pacientes a los que se les detectaba en el TAC una lesión aguda que explicara los episodios convulsivos eran excluidos de los análisis.

Nosotros analizamos los datos de los eventos neurologicos por subgrupos que fueron clasificados dependiendo del tipo de cirugia al cual fue sometido el paciente así: Revascularización miocardica, cirugia valvular, y cirugia de alto riesgo entre las que se incluian reoperaciones, procedimientos combinados y cirugia aortica.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos fueron almacenados en una base de datos creada para tal fin (File Maker pro 5.0. Para determinar si existían diferencias entre los pacientes que convulsionaron y los pacientes que no convulsionaron en 1) la edad, 2) la Creatinina, 3) la fracción de eyección, 4) el tiempo de pinza, y 5) el tiempo de percusión, se realizaron análisis *t de student* cuando los datos eran paramétricos, y análisis *U de Mann whitney* para los datos no paramétricos.

Para determinar si había una asociación entre la presencia de convulsiones y 1) el tipo de cirugía (RVM/Bentall/cirugía valvular/cirugía mixta), 2) el género, 3) la presencia de diabetes mellitus, 4) la presencia de ACV, 5) la presencia de HTA, 6) el consumo de alcohol, 7) la realización previa de RMV, 8) la realización de valvuloplastia, 9) la presencia de arritmia perioperatoria, 10) al presencia de ICC, 11) el uso de balón, y 12) la obesidad, se realizaron prueba de Chi cuadrado o test exactos desde Fischer cuando el numero de datos por categoría era menor a 5.

Para todas las variables continuas se realizaron pruebas de normalidad y homogeneidad de varianza. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS 13.0®

ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación se clasifica como estudio "sin riesgo", según el numeral b del Artículo 11, de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

Los datos recolectados durante el estudio serán usados para propósitos exclusivos de investigación y se tomarán todas las medidas para mantener la información confidencial. Este proyecto para su realización fue aprobado

por el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología.

RESULTADOS ESPERADOS E IMPACTO

A pesar del conocimiento que se tiene en cuanto a los efectos beneficios del uso del AT y el impacto positivo que tiene sobre la disminución del sangrado y el menor uso de hemoderivados, poco se sabe sobre los posibles efectos a nivel del sistema nervioso central y sí se tiene un uso relativamente liberal del medicamento a dosis variables. Resulta de gran importancia definir si existe o no una relación entre el uso de AT y la presencia de convulsiones en el postoperatorio de cirugía cardíaca ya que en el mundo no existe literatura al respecto.

Esta información es importante y relevante para los servicios de anestesiología, cirugía cardiovascular y cuidado intensivo donde con frecuencia creciente son atendidos este tipo de pacientes.

ESTRATEGIAS DE COMUNICACIÓN

La difusión del estudio se realizaría a través de presentación en congresos internacionales (Congreso Americano de Anestesia o Congreso de la Sociedad Internacional de Investigación en Anestesia); congresos nacionales (Congreso Colombiano de Anestesia o Congreso Colombiano de Neumología y Cirugía de Tórax). Así mismo se pretende la publicación en revista internacional indexada (posiblemente Anesthesia & Analgesia, Journal of Clinical Anesthesia o Canadian Journal of Anesthesia) y en revista nacional (Revista Colombiana de Anestesiología).

CRONOGRAMA

El tiempo que se presupuesto para este trabajo desde el inicio se cumplió, durante el año en el cual se desarrollo el mismo.

En la tabla 1 se puede ver como se distribuyo el tiempo para cada una de las actividades.

MES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Organización logística y administ.	X											
Recolección datos		X	X	X	X	X						
Elaboración base datos							X	X				
Analisis									X	X		
Conclusiones e informe final											X	X

Tabla 1. Cronograma de actividades. En rojo los meses transcurridos desde el inicio del trabajo y del programa.

RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas de 894 pacientes en el periodo señalado anteriormente. La distribución de estas cirugías se muestra en la tabla 2.

Se realizaron un total de 643 pacientes con CEC, entre los que se encontraban revascularizaciones miocárdicas, procedimientos valvulares y procedimientos combinados. Sin CEC se hicieron 251 pacientes todos de revascularización miocárdica.

Se excluyeron 215 pacientes que no recibieron AT entre cirugía con y sin CEC. Adicionalmente 4 pacientes fueron excluidos. Dos de ellos por

antecedente de epilepsia y los otros 2 porque luego de presentar el episodio convulsivo, en la evaluación con TAC se encontraron accidentes cerebrales isquémicos agudos, figura 1.

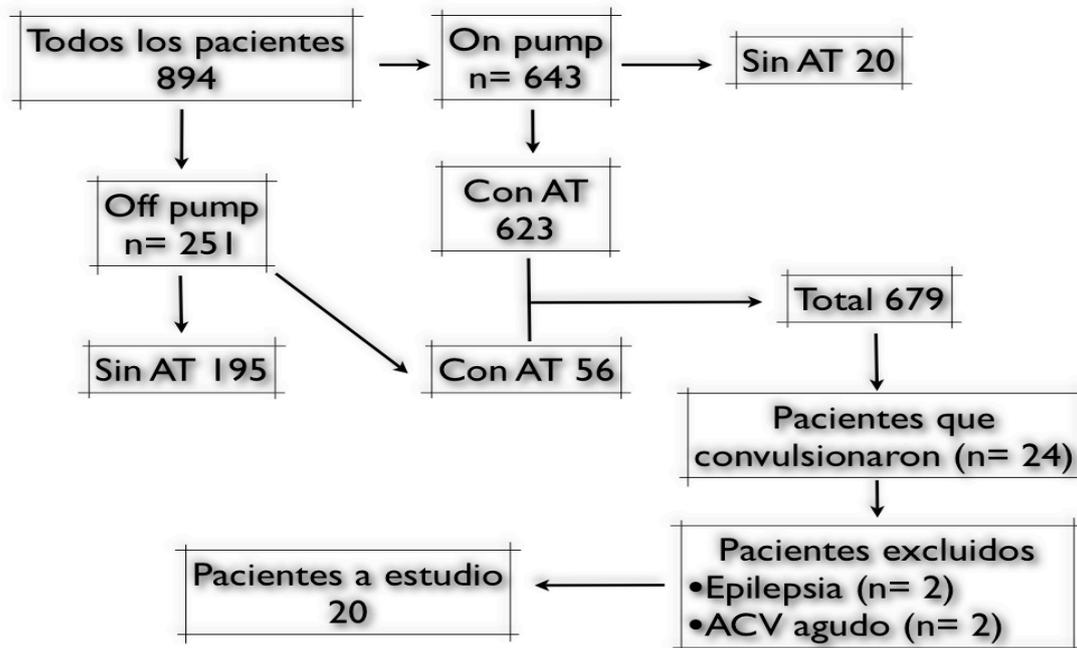


Figura 1. Diagrama de distribución de los pacientes en el trabajo.

CIRUGIA	NUMERO	CON CEC	SIN CEC
RVM	510	259	251
CAMBIO VALVULA AORTICA	108	108	0
CAMBIO VALVULA MITRAL	161	161	0
PLASTIA VALVULA MITRAL	109	109	0
PLASTIA VALVULA AORTICA	6	6	0
TOTAL	894	643	251

Tabla 1. Cirugía cardiovascular adultos en FCI. RVM = revascularización miocárdica.

La edad promedio de nuestros pacientes esta alrededor de la sexta decada de la vida siendo mayor la proporción de hombres intervenidos, sin tener esto ningún tipo de asociación con la presencia de convulsiones ($p=0.275$). La enfermedad con mayor prevalencia en los pacientes que convulsionaron fue la HTA. La enfermedad carotidea concomitante fue del 15%, teniendo el mismo comportamiento descrito en cuanto a su prevalencia en trabajos previos (7). Una proporción importante de los pacientes tuvieron que ser intervenidos de forma urgente. Con respecto al uso del AT en el grupo de los pacientes que convulsionaron el 80% había sido expuesto al medicamento. Al hacer la comparación de los pacientes que recibieron AT y convulsionaron con los que no convulsionaron encontramos que no hay ninguna diferencia significativa en cuanto a los valores de creatinina ($p=0.08$), figura 2.

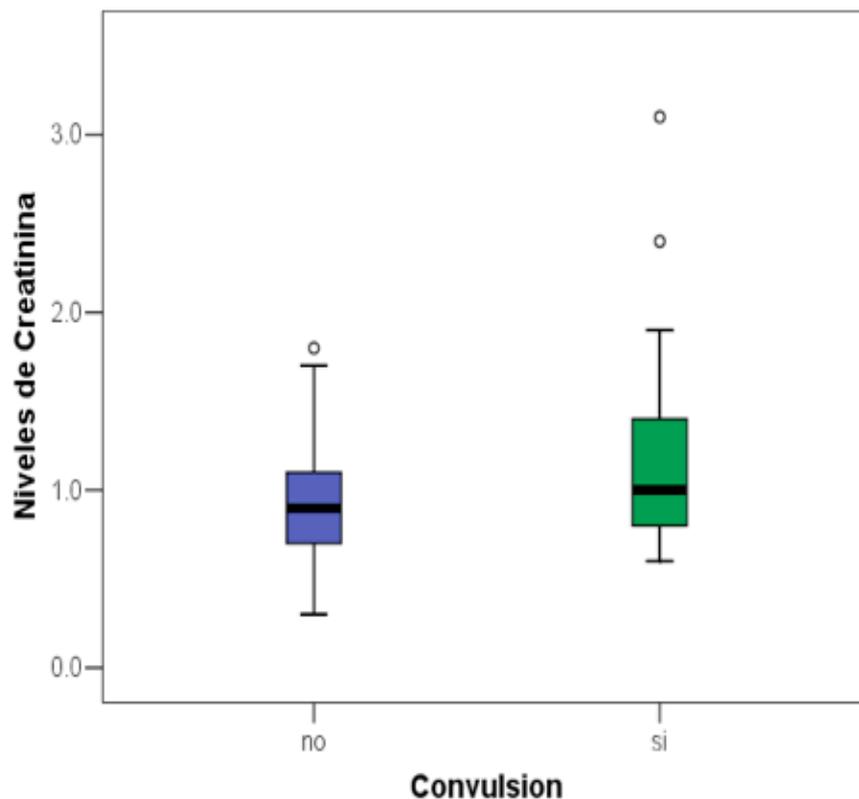


Figura 2. Diagrama de cajas de niveles de creatinina y convulsión.

Sin embargo, la probabilidad de convulsionar aumenta a medida que aumentan los valores de creatinina de forma significativa, figura 3 ($p=0.036$).

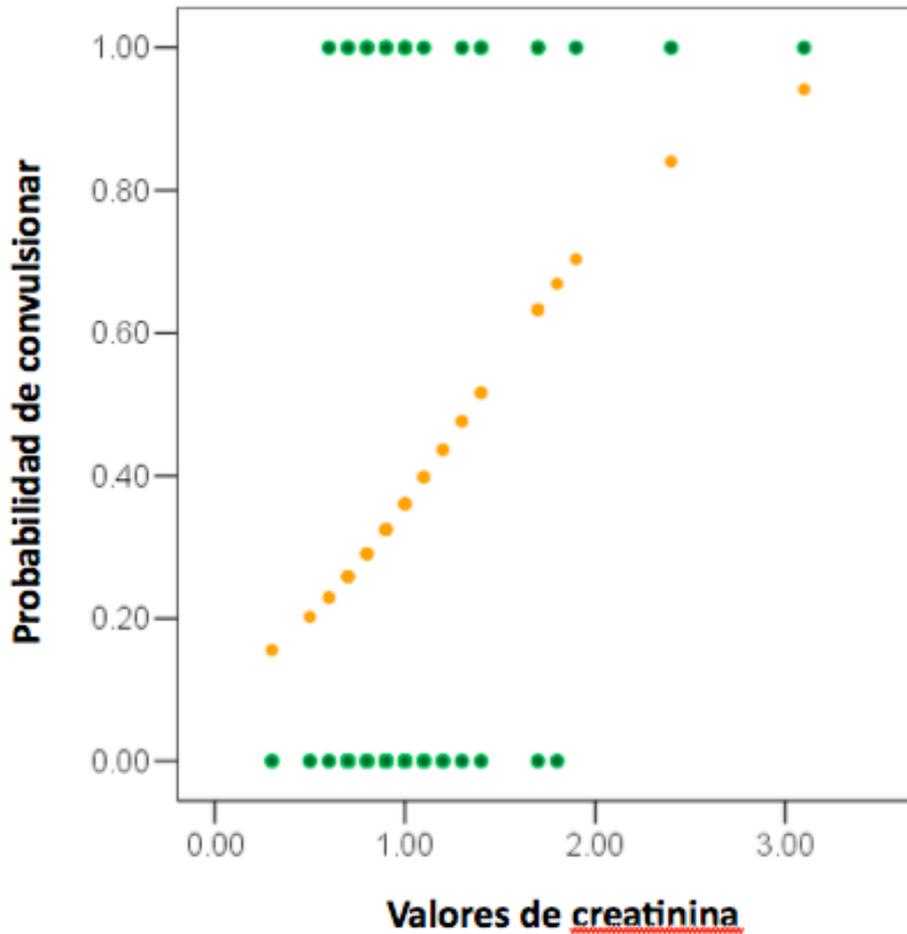


Figura 3, Diagrama de distribución de puntos. En la parte inferior, puntos verdes los pacientes que no convulsionaron y la parte superior los que convulsionaron.

Se encontró una asociación entre la presencia de insuficiencia renal perioperatoria y la presencia de convulsiones; ($p=0.006$). Todos los pacientes que presentaron insuficiencia renal aguda prequirurgica y recibieron el medicamento convulsionaron, figura 4.

Esto puede estar en relación a la farmacocinetica del medicamento en

donde la principal vía de eliminación es la renal (6).

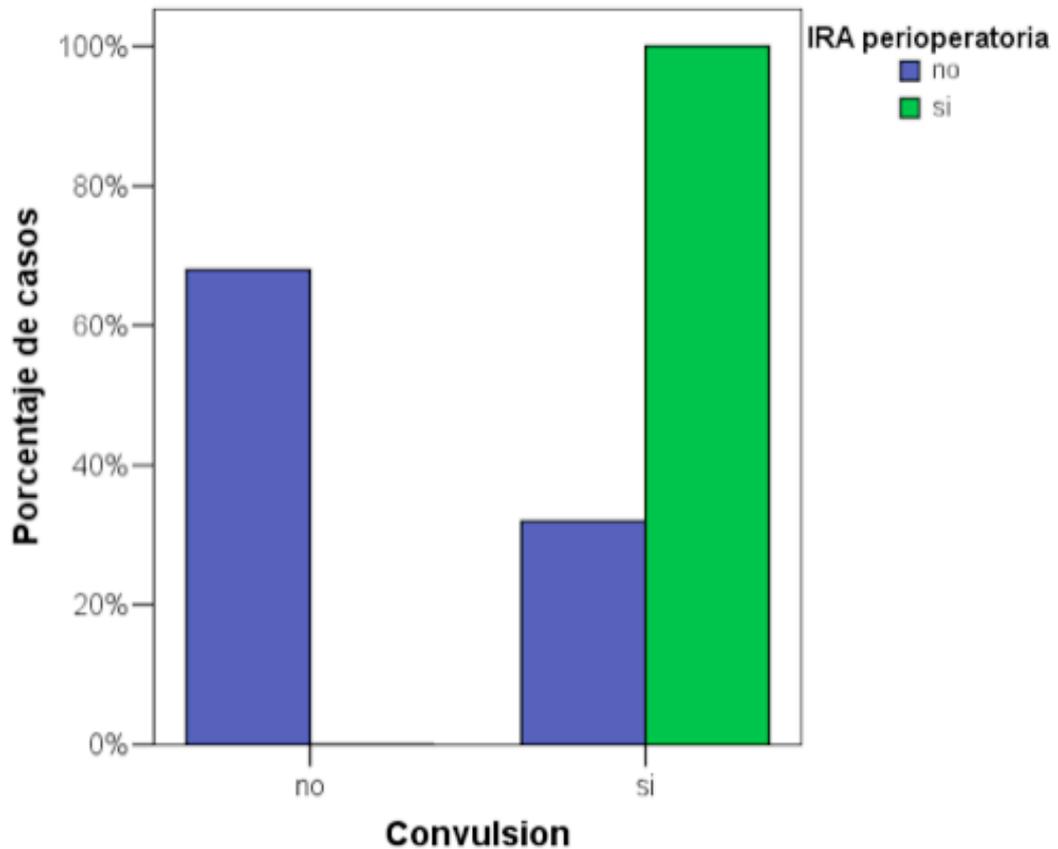


Figura 4, Asociación entre IRA y la presencia o no de convulsión.

Al hacer un análisis por subgrupos de cirugía encontramos que la mayoría de los procedimientos fueron de muy alto riesgo por la naturaleza misma de la cirugía, reintervención o por ser procedimientos combinados, pero en ninguno de los casos se estableció una relación con el desarrollo de eventos convulsivos, tabla 2.

	Pacientes que no convulsionaron	Pacientes que convulsionaron	P
Tipo de Cirugia			
RVM	5	7	0.184
Bentall	7	3	0.724
Cirugia vascular	17	9	0.589
Cirugia mixta	5	3	0.940

Tabla 2, Distribución de los pacientes por tipo de cirugía.

Con el resto de las variables que se estudiaron no se encontró la existencia de asociación entre las mismas y el desarrollo de convulsiones, tabla3.

	Pacientes que no convulsionaron	Pacientes que convulsionaron	P
No pacientes	34	22	
Edad (años)	58.59±14.01	62.86±11.06	0.289
Valores de creatinina	0.94±0.31	1.24±0.63	0.080
Fracción de eyección	47.76±12.01	43.86±13.94	0.275
Tiempo de Pinza	89.41±30.30	89.45±41.95	0.801
Tiempo de perfusion	120.56±43.43	116.86±48.09	0.767
Sexo (H/M)	22/12	11/11	0.275
Diabetes mellitus (No/SI)	30/4	18/4	0.698
ACV (No/SI)	34/0	21/1	0.393
HTA (No/SI)	13/21	9/13	0.841
RMV previa (No/SI)	32/2	20/2	0.998
Arritmia perioperatoria (No/SI)	33/1	20/2	0.555
IRA perioperatoria (No/SI)	34/0	16/5	0.006
ICC (No/SI)	29/5	15/6	0.300
Uso de Balón (No/SI)	34/0	21/1	0.393
Obesidad (No/SI)	28/6	19/3	0.731

Tabla 3, Características demográficas y clínicas de los pacientes.

Comparando los grupos observamos que en el grupo de pacientes que se revascularizaron tenían mayor edad y existía una mayor prevalencia de DM, la función ventricular estaba más deteriorada y así mismo también lo estaba la función renal, todos factores de mal pronóstico para el paciente y que se encuentran en íntima relación con la disfunción neurológica en el post operatorio.

En este grupo de pacientes también existía una mayor proporción de cirugías que fueron necesarias realizarlas de urgencias debido a angina intratable, enfermedad severa del tronco o ruptura de musculos papilares.

DISCUSION

Se encuentra perfectamente claro y establecido el efecto que tiene el ácido tranexámico como antifibrinolítico, disminuyendo el sangrado en el post operatorio y la necesidad de transfusión de hemoderivados (14-15). Sin embargo poco se sabe sobre los potenciales efectos colaterales que puede tener a nivel del sistema nervioso central. Recientes publicaciones han despertado el interes mundial sobre los posibles efectos negativos que tiene el AT a nivel neurológico (4) haciendonos replantear nuevamente el uso de este medicamento.

En nuestro estudio encontramos que si hay una asociación entre el uso del AT y el desarrollo de convulsiones luego de cirugía cardiaca, específicamente en el grupo de pacientes en los que existia previamente algún grado de disfunción renal ($p=0.006$), estableciendose una relación directa entre los niveles de creatinina y la probabilidad de convulsionar ($p=0.036$).

En otros estudios se ha sugerido la relación entre las convulsiones y la dosis acumulada de AT, > 100 mg/kg (4), pero no se ha mencionado antes la posible relación entre el desenlace y disfunción renal. En nuestro trabajo no fue posible reproducir la relación entre las convulsiones y la dosis total acumulada, debido a falta de registro de las mismas en la historia clinica.

La posible explicación a la asociación que encontramos esta dada por la misma farmacocinetica del medicamento donde esta descrito que más del 90 % del AT es eliminado sin cambios a través del riñon (12). Una falla renal perioperatoria puede generar una disminución en la eliminación del medicamento llevando a un incremento de las concentraciones séricas y sobrepasando la ventana terapeutica y generando efectos adversos, en este caso específicamente convulsiones.

La explicación fisiopatologica que se ha dado al desarrollo de las convulsiones es un antagonismo del receptor GABA a nivel del sistema

nervioso central (10). Algunos estudios neuroquirúrgicos han demostrado vasoconstricción cerebral en los pacientes con hemorragia subaracnoidea luego del uso tópico del AT y se ha logrado reproducir este mismo efecto en modelos animales (16).

Estos hallazgos son consistentes con los resultados de otros trabajos que han comparado antifibrinolíticos de grupos farmacológicos distintos encontrando que en el grupo de AT había una mayor incidencia de convulsiones que en el grupo de aprotinina (9).

Nuestros hallazgos pueden estar relacionados con el antagonismo del GABA (10) y el vasoespasmo generado por el AT sobre alteraciones microcirculatorias exacerbadas por el estrés quirúrgico y la CEC sobre un grupo de pacientes con falla renal perioperatoria.

Finalmente aunque la literatura mundial al respecto es muy reducida y nuestros hallazgos no se han reproducido, existe una asociación estadística importante entre el desarrollo de convulsiones luego de cirugía cardíaca en pacientes con falla renal y fisiopatológicamente se puede soportar este hallazgo.

Sin embargo creemos que el diseño retrospectivo del estudio y la dificultad en estandarizar las dosis usadas del AT asociado a un tamaño de la muestra que fue por conveniencia, hacen que sea necesario continuar con la línea de trabajo corrigiendo estas limitantes, para poder reproducir los datos y hacer recomendaciones más fuertes.

CONCLUSIONES

La identificación de los pacientes de alto riesgo para desarrollar eventos neurológicos o disfunción cognoscitiva luego de cirugía cardíaca es el factor más importante en la prevención y tratamiento.

Nuestros resultados muestran una asociación entre el uso de AT y convulsiones principalmente en el grupo de pacientes con falla renal, lo que permite incluir a estos, en la población de alto riesgo para el desarrollo de eventos neurológicos luego de cirugía cardíaca, por lo cual se debe limitar el uso del AT en estos pacientes.

Es necesario estudios prospectivos aleatorizados para poder hacer una recomendación más fuerte al respecto.

BIBLIOGRAFIA

1. D. Mangano. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2006;354. pp. 353-65.
2. Sharon Ann Hunt, Willina T. Abraham. ACC/AHA guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulat*. 2005;112;825-52
3. Dean A. Fergusson, Paul C. Hébert. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high risk cardiac surgery. *N Engl J Med*.2008;358;2319-31
4. Jerath A, Gower S. High dose tranexamic acid and postoperative seizures after cardiac surgery. 2009;108 (SCA suppl);1-104
5. Mangriet G, Pieter Hilkens. The epileptogenic effect of tranexamic acid. *J Neurol*;1999;246;843
6. Noreen P, Jacek M. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*;2002;97;390-99
7. Salasidis, GC, Latter DA. Carotid artery duplex scanning in preoperative assessment for coronary artery revascularization: the association between Peripherals vascular disease. *J Vasc Surg*.1995;21;154-60
8. Murkin JM. Cognitive and neurological function alter coronary bypass surgery. 1992;*Anesth Analg* 74:s215
9. Klaus M, Gunther W. 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
10. Furtmuller R, Schlag MG. 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
11. Iplikcioglu AC. The effect of short-term antifibrinolytic therapy on experimental vasoospasm. *Surg Neurol.*2003;59:10-6
 12. Kumar: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Ch.4 Haemodynamic diseases. 8th Ed. 2009 Saunders (Elsevier)
 13. Pugh SC, Wielogorski AK: A comparison of the effects of tranexamic acid and low-dose aprotinin on blood loss and homologous blood usage in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9: 240-244
 14. Horrow J, Hlavacek J, Strong M et al.: Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 70-74
 15. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet* 1987;2:1289–91
 16. Pellegrini A, Giaretta D, Chemello R, Zanotto L, Testa G (1982) Feline generalized epilepsy induced by tranexamic acid (AMCA). *Epilepsia* 23:35–45
 17. Jacek M. Karski, Noreen P. Dowd. The effect of three different doses of tranexamic acid on blood loss after cardiac surgery with mild systemic hypothermia (32°C). *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;112:642-64

