

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
FUNDACION CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
Departamento de Anestesiología

**FACTORES DE RIESGO PARA CONVULSIONES TRAS CIRUGIA CARDIACA
CON ACIDO TRANEXAMICO: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES, FCI.**

PRESENTADO POR:
María Catalina Arciniegas Martínez.
RESIDENTE DE ANESTESIOLOGIA

TUTORES:
Dr. Félix Ramón Montes - Asesor Temático
Dra. Marisol Carreño - Asesora Metodológica

Bogotá, Abril de 2011.

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN
2. INTRODUCCION
 - 2.1 Planteamiento del problema y justificación
3. OBJETIVOS
 - 3.1 Objetivo Principal
 - 3.2 Objetivos Específicos
4. MARCO TEORICO
5. PREGUNTA DE INVESTIGACION.
6. METODOLOGIA
 - 6.1 Diseño del estudio
 - 6.2 Población de estudio
 - 6.2.1 Población blanco
 - 6.2.2 Población de estudio
 - 6.2.3 Criterios de inclusión
 - 6.2.4 Criterios de exclusión
 - 6.3 Muestreo
 - 6.3.1 Tamaño de la muestra
 - 6.4 Definiciones operacionales de las variables
 - 6.4.1 Variables preoperatorias
 - 6.4.2 Variables intraoperatorias
 - 6.4.3 Variables postoperatorias
 - 6.5 Materiales y métodos
 - 6.6 Procesamiento y análisis
 - 6.7 Aspectos éticos
7. RESULTADOS
8. DISCUSION Y CONCLUSIONES
9. LIMITACIONES
10. REFERENCIAS

FACTORES DE RIESGO PARA CONVULSIONES TRAS CIRUGIA CARDIACA CON ACIDO TRANEXAMICO: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES, FCI.

1. Resumen

La cirugía cardíaca con circulación extracorpórea tiene riesgo de lesión del sistema nervioso central que impacta negativamente el desenlace postoperatorio. Su espectro es variable siendo lo más frecuente la lesión isquémica. Sin embargo esta no es la única complicación neurológica, las convulsiones también tienen un impacto significativo sobre la morbimortalidad y se asocian a un incremento de la estancia hospitalaria. Mientras que los eventos isquémicos tras cirugía cardíaca están bien caracterizados, existen pocos datos acerca de las convulsiones postoperatorias de origen no isquémico. Dentro de las teorías postuladas para explicar estos fenómenos llama la atención el potencial epileptogénico de los medicamentos antifibrinolíticos, ampliamente utilizados con el objetivo de minimizar el sangrado y reducir la exposición a hemoderivados. Numerosos reportes sugieren que el ácido tranexámico puede inducir actividad convulsiva en el postoperatorio. El objetivo de este estudio retrospectivo de casos y controles fue examinar los factores asociados con convulsiones postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea que recibieron ácido tranexámico.

Todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea entre Enero de 2008 y Diciembre de 2009 fueron identificados. Los casos se definieron como aquellos pacientes que convulsionaron y requirieron inicio de anticonvulsivantes dentro de las 48 horas post-quirúrgicas. Los criterios de exclusión incluyeron epilepsia preexistente y pacientes con alguna lesión isquémica nueva en neuroimagen. Los controles fueron seleccionados aleatoriamente a partir de la cohorte inicial.

Se analizaron un total de 28 casos y 112 controles. Se evidenció una asociación entre disfunción renal, valores elevados de creatinina preoperatoria y convulsiones postoperatorias.

Palabras claves: Cirugía cardíaca, circulación extracorpórea, convulsiones, ácido tranexámico.

Abstract

Cardiac surgery performed with cardiopulmonary bypass carries a risk of central nervous system injury that negatively impacts the outcome of these patients. This neurological risk most of the cases is described as ischemic injury, however it is not the only neurological complication that can be found in the postoperative period of patients undergoing cardiac surgery. Seizures also have a significant impact on morbidity and mortality and are associated with a significant increase of hospital stay.

While ischemic events after cardiac surgery of adult patients are well characterized, we have few data on postoperative seizures of nonischemic origin. One of the theories postulated to explain these phenomena is the epileptogenic potential of antifibrinolytic drugs which are widely used in order to minimize bleeding and reduce exposure to blood products. Several reports suggest that tranexamic acid can induce seizure activity in the postoperative period. The objective of this study was to examine risk factors associated with postoperative seizures in patients undergoing cardiac surgery who received tranexamic acid.

All patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass between January 2008 and December 2009 were identified. Cases were defined as patients who developed seizures within 48 hours of surgery. Exclusion criteria included pre-existing epilepsy and patients in whom the convulsive episode was secondary to a new ischemic lesion on brain imaging. Controls were randomly selected from the initial cohort.

From an initial cohort of 903 patients, we identified 32 patients with postoperative seizures. Four patients were excluded. Twenty-eight cases and 112 controls were analyzed. An association between high preoperative creatinine value and postoperative seizure was identified. Significant differences in intensive care unit, postoperative and total lengths of stay were observed.

2. Introducción

El sangrado perioperatorio y el requerimiento transfusional derivado del mismo son factores que incrementan la morbimortalidad de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Con el fin de disminuir estas complicaciones, se han evaluado múltiples estrategias entre las cuales encontramos los medicamentos antifibrinolíticos ^(1,5). Con el retiro de la aprotinina del mercado en el año 2007, el ácido tranexámico (AT) se ha convertido en el antifibrinolítico más ampliamente utilizado en nuestro medio. Sin embargo, recientemente han surgido cuestionamientos alrededor del perfil de seguridad del medicamento y de sus potenciales efectos secundarios. Entre ellos se destaca la aparición de eventos convulsivos no isquémicos postoperatorios ⁽⁵⁾.

La anterior asociación está sugerida por diversos estudios. Martin y colaboradores en el año 2008 reportaron un incremento en la incidencia de convulsiones asociadas al uso de AT en comparación con aprotinina a altas dosis (4.6% vs 1.2% respectivamente)⁽⁶⁾. Más recientemente, Murkin encontró que el uso de altas dosis de AT en pacientes ancianos sometidos a cirugía cardíaca abierta con circulación extracorpórea, está asociado con un incremento en la incidencia de convulsiones ⁽⁷⁾. Resultados similares han sido observados por Sander y cols ⁽⁸⁾. Pese a lo anterior, no existen suficientes estudios que evalúen si la incidencia de convulsiones postoperatorias es mayor en determinado grupo de pacientes o si el riesgo es el mismo en todos los pacientes tras recibir AT durante cirugía cardíaca.

De existir un grupo de pacientes más vulnerable, se justificaría recomendar el empleo de dosis más bajas de AT o incluso evitar el empleo del mismo en la población de mayor riesgo.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

- Determinar los factores de riesgo asociados con la aparición de convulsiones postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea que recibieron AT.

3.2 Objetivos Específicos

- Describir las características preoperatorias, transoperatorias y postoperatorias del grupo de pacientes que presentaron convulsiones postoperatorias.
- Comparar las variables preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias del grupo de pacientes que convulsionaron con las variables de los pacientes que no convulsionaron.
- Describir el desenlace neurológico de los pacientes que presentaron convulsiones en el postoperatorio de cirugía cardíaca

4. Marco Teórico

El número de pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica y ha cambios valvulares se ha incrementado de forma importante en los últimos 20 años. Gracias a los avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas se ha observado una disminución significativa de la morbilidad y de la mortalidad derivadas de este tipo de procedimientos. Sin embargo, la lesión neurológica aún representa una causa importante de discapacidad en el postoperatorio de los pacientes sometido a cirugía cardíaca y es responsable de varias muertes preoperatorias ⁽¹⁾. Se ha reportado que las complicaciones neurológicas son la segunda causa de morbimortalidad tras cirugía cardíaca y además se traducen en un aumento importante del tiempo de estancia hospitalaria postoperatoria y de los costos derivados de la atención de estos pacientes ^(1,3).

Desde la introducción de la circulación extracorpórea en el año 1953, las secuelas neurológicas postoperatorias de la cirugía cardíaca han adquirido mayor importancia y se ha procurado caracterizar su fisiopatología con el objetivo de buscar estrategias que permitan prevenirlas en aquellos pacientes de alto riesgo.

Las complicaciones neurológicas tras cirugía cardíaca resultad de una lesión estructural o funcional que se produce el el cerebro, la médula espinal o los nervios periféricos. Su severidad es variable, pasando desde cambios sutiles del comportamiento o de la función cognitiva hasta eventos fatales. Es claro que una complicación neurológica en el contexto de una intervención cardíaca por lo demás exitosa representa un desenlace devastador para el paciente y su familia, con un importante impacto social y económico.

La lesión neurológica mejor caracterizada es la de origen isquémico y algunos estudios han demostrado que su incidencia está entre 2 y 6% de pacientes sometidos a revascularización miocárdica, siendo aun mayor en aquellos llevados a cambios valvulares ^(2,3). La etiología propuesta para explicar estos fenómenos radica en los embolismos perioperatorios sumado a estados de hipoperfusión sistémica. Para estos eventos isquémicos se han propuesto varios factores de riesgo como la edad superior a 75 años, el antecedente de diabetes Mellitus, infarto de miocardio falla cardíaca, entre otros ^(3,4)

Durante la fase de circulación extracorpórea tanto microémbolos como macroémbolos son dirigidos hacia el sistema nervioso central, aun pese al uso de filtros tanto arteriales como venosos. Los macroémbolos particulados generalmente están compuestos por ateromas o detritos calcificados que provienen de la aorta, las válvulas cardiacas o los grandes vasos. Los microémbolos pueden ser gaseosos o particulados. Los particulados se originan principalmente de la grasa, la cera ósea y otros materiales que son aspirados hacia el circuito de circulación extracorpórea por medio de la succión de cardiectomía. Los microémbolos gaseosos se originan de aire que es introducido directamente en el corazón durante los procedimientos con apertura de cámaras cardiacas o de aire introducido directamente en el circuito de circulación extracorpórea ⁽⁴⁾. La inyección de medicamentos en el reservorio venoso y el atrapamiento de burbujas alrededor de las cánulas venosas promueven la introducción de aire en el reservorio venoso que a partir de ahí puede circular por el oxigenador y por la línea arterial alcanzando la circulación sistémica en forma de microémbolos.

Los embolismos cerebrales están asociados con déficit neurocognitivo y con eventos cerebrovasculares tras cirugía cardiaca. El número de microembolismos cerebrales que llega al cerebro durante la fase de circulación extracorpórea está relacionada con el desarrollo de disfunción cognitiva tras cirugía de revascularización miocárdica. Sin embargo, se ha visto que ocurren grados similares de disfunción cognitiva tras revascularización y tras cirugía valvular, pese al hecho de que la generación de microémbolos gaseosos es mayor durante cirugía valvular. Esto indica que el tipo de microémbolos es más importante que el número de los mismos en el desarrollo de disfunción cognitiva postoperatoria ^(3,4). Los microémbolos lipídicos, como aquellos generados por la succión de cardiectomía, son particularmente lesivos para la microvasculatura cerebral. La magnitud de los macroembolismos, en términos de la extensión de la enfermedad ateromatosa de la aorta, está asociada con el desarrollo de eventos cerebrovasculares isquémicos tras cirugía cardiaca. El rol de los macroémbolos en la génesis de la disfunción cognitiva postoperatoria es menos claro.

Se han utilizado varias modificaciones al circuito de circulación extracorpórea y a la técnica quirúrgica para reducir los microembolismos particulados y gaseosos ^(4,5). Pese a que ninguna de estas intervenciones ha mostrado un impacto significativo en reducir el déficit cognitivo postoperatorio, si sea visto una reducción significativa en el número de eventos isquémicos clínicamente detectables. Entre ellas encontramos reducir al máximo las intervenciones del perfusionista y la manipulación de la línea venosa. Además el empleo de reservorios venosos rígidos permite que el aire se acumule en a parte superior reduciendo la posibilidad de que alcance la circulación arterial. El empleo de dióxido de carbono dentro del campo quirúrgico ^(3,4).

Con relación a los macroembolismos, los esfuerzos para reducir esta complicación involucran estrategias que reducen el desprendimiento de placas de ateroma desde la aorta ascendente por ejemplo la ecografía epiaortica para identificar los sitios más aceptables de canulación aortica y evitar aquellos comprometidos con placas. También incluyen las técnicas de oclusión aortica única, la canulación de arterias distintas a la aorta como la axilar o la innominada en caso de enfermedad ateromatosa significativa, el empleo de cánulas aorticas con microfiltros que capturan émbolos particulados por el flujo turbulento en el interior de la misma, el empleo de cánulas aorticas más largas para reducir la turbulencia del flujo en su interior y el uso de técnicas de revascularización sin circulación extracorpórea, entre otras ^(4,5).

Pese a que los eventos isquémicos son los mejor descritos, no son los únicos que se presentan en el postoperatorio de cirugía cardiaca. Distintos grados de alteración de la conciencia (denominados bajo el termino común de encefalopatía) y eventos convulsivos también pueden ser observados durante el periodo postoperatorio inmediato. Se ha descrito que hasta 10% de los pacientes presentan algún grado de encefalopatía, que puede ir desde una prolongación en el tiempo de despertar de la anestesia general, hasta episodios de confusión o estupor sin presencia de déficit focal. Dentro de las etiologías que se han implicado en estos fenómenos tenemos los microémbolos, el edema cerebral, la

hipoperfusión prolongada y los efectos secundarios de medicamentos utilizados durante el periodo transoperatorio ^(1,3,4).

Existen pocos datos acerca de la epidemiología, fisiopatología y el pronóstico de las convulsiones no isquémicas postoperatorias. Existen muchos movimientos anormales que pueden confundirse con convulsiones en los pacientes en postoperatorio de cirugía cardíaca, por ejemplo el escalofrío, el cese del efecto de los relajantes musculares, la agitación psicomotora, ente otros.

Las convulsiones en los pacientes postoperatorios pueden clasificarse en 3 categorías: generalizadas, focales y no convulsivas. Las crisis generalizadas a su vez pueden ser mioclónicas o tónico clónicas y siempre tienen una etiología metabólica o toxica. La sospecha inicial incluye alteraciones hidroelectrolíticas tipo hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipoglicemia o hiperglicemia. También debe considerarse el potencial neurotóxico de medicamentos tipo penicilinas, cefalosporinas y antifibrinolíticos ^(5,6)

De los antifibrinolíticos, se han empleado tres medicamentos en cirugía cardíaca: ácido epsilon-aminocaproico, aprotinina y AT⁽⁷⁾. El AT forma parte de los antifibrinolíticos derivados del aminoácido lisina y es entre 6 a 10 veces más potente que el ácido épsilon aminocaproico. Dicho medicamento fue aprobado por la FDA el 30 de Diciembre de 1986 y tras la retirada de la Aprotinina en Noviembre de 2007 se hizo aún más popular en cirugías asociadas a importante sangrado intraoperatorio dadas sus ventajas como una mayor afinidad por el plasminógeno, actividad antifibrinolítica más prolongada y la baja unión a proteínas plasmática al ser comparado con otros del mismo grupo ^(7,8)

Los mecanismos que explican los eventos convulsivos secundarios a la administración de AT incluyen la inhibición de los receptores corticales de ácido gama aminobutírico (GABA) y el aumento de la excitotoxicidad neuronal ⁽⁹⁾. Existe evidencia de una relación directamente proporcional con la dosis de AT y la ocurrencia de eventos convulsivos no isquémicos. En modelos animales se ha visto que también existe relación entre la dosis del medicamento y la severidad de las convulsiones. En humanos no se han realizado estudios

que identifiquen factores de riesgo adicionales para desarrollar convulsiones postoperatorias asociadas a AT, lo cual motiva la realización del presente estudio ^(10,11).

5. Pregunta de investigación

¿Existe un grupo de pacientes especialmente vulnerables a desarrollar convulsiones no isquémicas en el postoperatorio de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea?

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño

Estudio retrospectivo de casos y controles.

6.2 Población

6.2.1 Población blanco.

Pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

6.2.2 Población de Estudio

Pacientes que ingresaron a la Fundación Cardio-Infantil y fueron sometidos a cirugía cardíaca en circulación extracorpórea y que recibieron AT, en el periodo comprendido entre Enero 1 de 2008 y Diciembre 31 de 2009.

6.2.3 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, sometidos a cirugía cardíaca electiva o urgente con circulación extracorpórea que recibieron ácido tranexámico dentro del periodo intraoperatorio

6.2.4 Criterios de Exclusión

- Pacientes con antecedente de epilepsia o síndrome convulsivo
- Pacientes que convulsionaron en el periodo postoperatorio por una lesión isquémica nueva demostrada en neuroimagen

6.3 Muestreo

6.3.1 Tamaño de la muestra

Se incluyeron todos los pacientes que presentaron convulsiones no isquémicas en el postoperatorio de cirugía cardíaca en el periodo comprendido entre Enero 1 de 2008 y Diciembre 31 de 2009. Por cada uno de los casos se analizaron 4 controles.

6.4 Definiciones operacionales de las variables

6.4.1 Variables Preoperatorias

Variable	Definición	Tipo	Valor
Edad	Edad en años cumplidos	Razón	Edad en años
Genero	Sexo del paciente obtenido de la historia clínica	Nominal	1=masculino 0=femenino
Peso	Peso del paciente en el momento del procedimiento	Razón	Peso en kg
Variable	Definición	Tipo	Valor
Talla	Talla del paciente en el momento del procedimiento	Razón	Talla en centímetros

Variable	Definición	Tipo	Valor
Clase Funcional NYHA	Resultado de la valoración de la clase funcional dada por la New York Heart Association, obtenida de la preanestesia	Ordinal	1=I 2=II 3=III 4= IV
HTA	Antecedente o diagnóstico de hipertensión arterial	Nominal	1= SI 0 = NO
Diabetes	Antecedente o diagnóstico de DM, en tratamiento o tratada	Nominal	1= SI 0 = NO
Diabetes manejo	Manejo recibido por el paciente previo al ingreso a cirugía	Nominal	1= dieta 2= medicamento oral 3= insulina
ICC	Antecedente o diagnóstico de insuficiencia cardiaca, en tratamiento o tratada	Nominal	1= SI 0 = NO
ECV	Diagnostico de	Nominal	1= AIT

	enfermedad cerebrovascular (AIT, ECV hemorrágico o isquémico)		2= ECV hemorrágico 3= ECV isquémico
Variable	Definición	Tipo	Valor
Angina	Síntomas anginosos o diagnóstico de angina	Nominal	1= inestable 2= estable
Endocarditis	Antecedente o diagnóstico de endocarditis de cualquier etiología, en tratamiento o tratada	Nominal	1= SI 0 = NO
Dislipidemia	Antecedente o diagnóstico de dislipidemia, en tratamiento o tratada	Nominal	1= SI 0 = NO
IAM	Antecedente o diagnóstico de infarto agudo de miocardio, en tratamiento o tratado	Nominal	1= SI 0 = NO
EPOC	Antecedente o dx de EPOC, en tratamiento o tratado	Nominal	0= no 1= leve 2= moderado 3= severo

Enfermedad Renal	Antecedente o diagnóstico de insuficiencia renal dialítica, en tratamiento o tratada	Nominal	1= SI 0 = NO
Variable	Definición	Tipo	Valor
Creatinina	Ultimo valor de creatinina del paciente antes del procedimiento.	Razón	valor en mg/dl
MRDR-GRF	Cálculo de la función renal con base en la formula de MRDR-GRF	Razón	Cálculo obtenido según fórmula preestablecida con base en el peso, la edad, y la creatinina.
Enf vascular periférica	Antecedente o diagnóstico de enf. vascular periférica (enfermedad carotídea, de miembros inferiores, aórtica)	Nominal	1= SI 0 = NO
Cirugía carótida	Antecedente de cirugía de carótida	Nominal	1= SI 0 = NO
Cirugía cardiaca	Antecedente de cirugía cardiaca	Nominal	1= SI 0 = NO
Tabaquismo	Antecedente de tabaquismo	Nominal	1= SI 0 = NO
Enfermedad Psiquiatrica	Antecedente o diagnóstico de patología	Nominal	1= SI 0 = NO

	psiquiátrica, en tratamiento o tratada		
FE_prequirurgica (fracción de eyección)	Valor previa al procedimiento por eco o cateterismo	Razón	Valor en porcentaje

6.4.2 Variables Intraoperatorias

Variable	Definición	Tipo	Valor
Tipo cirugía	Cirugía urgente, programada o de emergencia	Nominal	1= programada 2= urgencia 3= emergencia
Bomba	Tiempo de minutos del uso de circulación extracorpórea, obtenido del registro de perfusión	Cuantitativa	Minutos totales
Canulación	Tipo de canulación utilizada	Nominal	1= aorto bifemoral 2= cavoatrial
Oclusión aortica	Uso de oclusión aortica	Nominal	1= parcial 2 = total
Clampeo	Tiempo en minutos del clampeo o pinza aortica	Cuantitativa	minutos totales
Cardioplejia	Tipo de cardioplejia empleada	Nominal	1= anterograda 2= retrograda 3=ambas
IABP	Implante de balón de contrapulsación intraaórtica	Nominal	1= SI 0 = NO

Asistencia Ventricular	Uso de asistencia ventricular	Nominal	1= SI 0 = NO

6.4.3 Variables Postoperatorias

Variable	Definición	Tipo	Valor
UCI	Estancia en UCI desde que sale de cirugía hasta que se traslada a otro servicio o fallece	Razón	Número de días
Reingreso UCI	Número de días que el paciente permaneció desde su reingreso a la UCI	Razón	Número de días
Intermedia	Tiempo de estancia en la unidad de cuidado intermedio hasta el egreso, traslado a otro servicio, o fallecimiento.	Razón	Número de días
Piso	Tiempo de estancia en el piso del servicio hasta el egreso, traslado a otro servicio, o fallecimiento.	Razón	Número de días
Total estancia	Sumatoria del	Razón	Número de días

	tiempo parcial en cada uno de los servicios		
Variable	Definición	Tipo	Valor
FE_postqx	Valor de la fracción de eyección del ventriculo izquierdo posterior al procedimiento quirúrgico medida por ecocardiograma o cateterismo	Razón	Valor en porcentaje
GRE	Número de unidades transfundidas	Cuantiativa	Número total
Plaquetas	Número de unidades transfundidas	Cuantiativa	Número total
Crios	Número de unidades transfundidas	Cuantiativa	Número total
Horas ventilación	Sumatoria del tiempo total de ventilación mecánica desde el ingreso a la uci	Cuantitativa	Tiempo en minutos
Reintubación	Durante la estancia Hospitalaria	Nominal	1= SI 0 = NO
Estado a 30 días	Estado del paciente a los 30 días del postoperatorio	Nominal	1= vivo 2= fallece

6.5 Materiales y métodos

El estudio fue aprobado por el comité de investigaciones institucional. Dado el carácter retrospectivo del mismo y a que la información requerida se adquirió a partir de historias clínicas, no se obtuvo consentimiento informado. Empleando la base de datos desarrollada por la Sociedad de Cirugía Torácica de los Estados Unidos y la cual se completa para todos los casos de cirugía cardíaca realizados en nuestra institución, se identificaron todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea entre Enero 1° de 2008 y Diciembre 31 de 2009. Durante este periodo todos los pacientes llevados a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea en nuestra institución recibieron AT. La dosis inicial osciló entre 12.5 y 30 mg/kg, la dosis de mantenimiento entre 6.5 y 16 mg/kg/hora, más 1 o 2 mg/kg adicionales añadidos al circuito de circulación extracorpórea. Estos esquemas han sido previamente reportados y sugeridos por la literatura mundial.

Los casos se definieron como aquellos pacientes que desarrollaron convulsiones generalizadas postoperatorias (mioclónicas o tónico-clónicas) que requirieron inicio de terapia anticonvulsiva dentro de las 48 horas de realizada la cirugía. Se excluyeron los pacientes con antecedente de episodios convulsivos preoperatorios y aquellos con evidencia de lesiones isquémicas nuevas en la tomografía axial computarizada cerebral. Por protocolo en la unidad de cuidado intensivo, todos los pacientes que experimentan convulsiones son llevados a tomografía axial computarizada cerebral de forma inmediata, de acuerdo a su condición clínica. Por cada caso se seleccionaron 4 controles a partir de la cohorte inicial, definidos como aquellos pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, que recibieron AT pero que no presentaron convulsiones postoperatorias. Los controles fueron seleccionados con el fin de mantener una proporción similar en relación al tipo de procedimiento quirúrgico realizado, sin tener en cuenta otras variables.

Se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas de los casos y se identificaron los potenciales factores de riesgo para desarrollar convulsiones postoperatorias no isquémicas.

Las variables preoperatorias descritas en la sección 5.4.1 fueron registradas. La base de datos de la Sociedad de Cirugía Torácica recopila los valores preoperatorios de creatinina sérica (CrS), definida como la última medición aislada antes de la intervención. La medición de la función renal preoperatoria también se basó en la tasa de filtración glomerular estimada (TFG) que constituye el índice más confiable de función renal de acuerdo a los lineamientos de la National Kidney Foundation (NKF). La TFG fue calculada de acuerdo a la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) según lo sugerido por las guías de la NKF. La fórmula MDRD es la siguiente:

TFG: $186.3 \times \text{CrS} \times \text{edad} \times 1.212$ (raza negra) $\times 0.742$ (mujeres)

Para propósitos descriptivos, la función renal se clasificó en normal (TFG > 90 mL/min por 1.73 m²), disfunción leve (TFG 60 – 90 mL/min por 1.73 m²), disfunción moderada (TFG 30 – 59 mL/min por 1.73 m²), disfunción severa (TFG < 30 mL/min por 1.73 m²) y dependencia dialítica (sin importar la TFG). Estos puntos de corte fueron escogidos con base a las guías publicadas.

Las variables intraoperatorias y postoperatorias definidas en las secciones 6.4.2 y 6.4.3 fueron también registradas.

6.6 Procesamiento y Análisis

Se realizaron pruebas de distribución normal y homogeneidad de varianza para todas las variables continuas evaluadas en el presente estudio. Los datos fueron expresados como media (desviación estándar) cuando las variables tuvieron distribución normal o como mediana (rango) para variables sin distribución normal. La correlación entre variables preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias y convulsiones postoperatorias fue estudiada por análisis bivariado usando la prueba de student, la prueba no paramétrica (test de Mann–Whitney), o el chi 2 (y el test de Fisher cuando fue requerido) para datos categóricos. Las variables que mostraron tendencia a asociarse con convulsiones postoperatorias ($p < 0.1$) fueron entonces analizadas por un modelo de regresión logística y

los factores de riesgo independientes se identificaron por un proceso inverso de eliminación. Un valor de $p < 0.05$ se consideró factor de riesgo significativo. La asociación entre factores de riesgo y convulsiones postoperatorias fue estimada por el odds ratio (OR) y por un intervalo de confianza (IC) del 95%. Todas las pruebas estadísticas fueron realizadas con SPSS para Windows (versión 16, SPSS Inc, Chicago, IL, USA, 2009).

6.7 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.

7. Resultados

Durante el periodo de esta revisión, 903 pacientes fueron sometidos a cirugía cardiaca con CEC. A partir de esta cohorte inicial, nosotros identificamos 32 pacientes con convulsiones postoperatorias. Cuatro pacientes fueron excluidos (1 tenía historia de epilepsia, 2 presentaron lesión isquémica nueva en neuroimagen y 1 desarrolló convulsiones al octavo día POP), quedando un total de veintiocho casos y ciento doce controles para el análisis. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en lo referente a los datos demográficos (Tabla 1)

Tabla 1. Datos demográficos

	Convulsión (n=28)	Control (n=112)	Valor de p
Edad (años)	65.5 ± 14.3	61 ± 14.6	0.12
Peso (kg)	65.5 ± 14.4	69.1 ± 11.9	0.17
Talla (cm)	162.3 ± 7.5	164.2 ± 9.3	0.31
Sexo masculino (%)	15 (53.6)	69 (59.5)	0.43

Los datos están presentados como medias ± sd y número de pacientes (porcentaje)

No encontramos diferencias significativas en lo referente a antecedentes médicos, con excepción de la disfunción renal preoperatoria. Los casos presentaron mayor tendencia a valores altos de CrS preoperatoria, menor TFG estimada y menores niveles de hematocrito comparados con los controles. Las características de los procedimientos quirúrgicos fueron similares entre los grupos. (Tabla 2)

Tabla 2. Datos preoperatorios e intraoperatorios

	Convulsión (n=28)	Control (n=112)	Valor de p
Historia Médica			
Hipertensión	16 (57.1)	72 (64.2)	0.48
Infarto de Miocardio	8 (28.6)	32 (28.6)	0.99
Diabetes Mellitus	8 (28.6)	22 (16.7)	0.12
Enfermedad cerebrovascular	2 (7.1)	7 (6.3)	0.9
Dislipidemia	11 (39.3)	49 (43.8)	0.67
Endocarditis	1 (3.6)	5 (4.5)	0.95
Angina Inestable	3 (10.7)	13 (11.6)	0.98
EPOC	3 (10.7)	10 (8.9)	0.72
Enfermedad Renal	6 (21.4)	7 (6.3)	0.024
Cirugía cardiaca previa	4(14.3)	11 (10.9)	0.5
Fracción eyección Ventrículo Izquierdo	48 ±16	49 ±14	0.83
Estado preoperatorio			0.4
Electiva	15(53.6)	65(58)	
Urgente	13 (46.4)	43(38.4)	
Emergente	0	4	
Datos Bioquímicos			
Hematocrito (%)	37 ±7.2	42.9 ±6.3	0.0004
Creatinina (mg/dL)	1.39 ±1.1	0.98 ±0.2	0.02
TFG estimada (mL/min/m2)	63.5 ±25.8	77.6 ±20.8	0.0028
Nivel TFG (mL/min por 1.73 m2)			0.0441
Normal (> 90)	4 (14.3)	32 (28.6)	
Disfunción leve (90 – 60)	13 (46.4)	61 (54.5)	
Disfunción moderada (59 – 30)	8 (28.6)	16 (14.3)	
Disfunción severa (< 30)	3 (10.7)	3 (2.7)	
Características procedimiento quirúrgico			
Cirugía con apertura cámaras cardiacas	23 (82.1)	81 (72.3)	0.34
RVM	5 (17.9)	31 (27.7)	
Valvular □□	10 (35.7)	44 (39.2)	
Valvular mas RVM	11 (39.3)	25 (22.3)	
Otros	2 (7.1)	12 (10.7)	
Tiempo de CEC (min)	125 ±76.6	115.6 ±54.1	0.59

Tiempo de isquemia (min)	96 ±63.8	90.1 ±41.1	0.93
---------------------------------	----------	------------	------

Los datos son presentados en número de pacientes (porcentaje) y medias ±sd
TFG= Tasa de filtración glomerular. □□ Incluye procedimientos multivalvulares

Se observó una diferencia significativa en la estancia en UCI ente los grupos. Los pacientes caso tuvieron un promedio de estancia de 4.5 días (entre 1 y 33 días) en la UCI, mientras que los controles tuvieron una media de estancia en UCI de 2 días (entre 1 y 15 días) (Figura 1). La estancia postoperatoria -exclusiva de UCI-, la estancia total postoperatoria y la estancia hospitalaria total fueron consistentemente mayores en el grupo convulsión comparado con el grupo control (tabla 3)

Tabla 3. Duración de la estancia

	Convulsión (n=28)	Control (n=112)	Valor de p
Estancia UCI (días)	4.5 (1-33)	2 (1-15)	0.0016
Estancia POP en UCI (días)	6 (2-36)	4 (1-52)	0.0121
Estancia POP total (días)	10.5 (2 – 48)	7 (2-59)	0.0020
Estancia hospitalaria total (días)	17.5 (3 – 135)	13 (4-74)	0.035

Los datos son presentados en medianas (rangos). UCI: Unidad cuidado intensivo

Hubo una tendencia hacia el incremento en la mortalidad en los pacientes con convulsiones postoperatorias. La tasa de mortalidad fue de 14.3% (4 de 28 pacientes) en el grupo de los casos y 3.6% (4 de 112 pacientes) en el grupo control (p= 0.051). Los 24 pacientes sobrevivientes del grupo de los casos tuvieron recuperación neurológica completa después del episodio convulsivo sin presentar déficit neurológico o recurrencia de las convulsiones. Se identificó una asociación entre valores preoperatorios de CrS, TFG estimada y convulsiones POP. (Tabla 4).

Tabla 4. Modelo de regresión logística para predictores de convulsiones postoperatorias

Variable	OR	IC (95%)	p
Edad >70 años	1.9	1.4 – 3.0	0.05
Creatinina sérica	3.4	1.1 – 9.2	0.01
MRDR < 59mL/min por 1.73 m2	1.87	1.14 – 3.1	0.01

OR= Odds ratio IC=intervalo de confianza

8. Discusión

La incidencia reportada de convulsiones postoperatorias en pacientes adultos que no recibieron AT durante cirugía cardíaca varía entre 0.4% entre aquellos sometidos a revascularización miocárdica¹⁵ y 1.2% en series de pacientes sometidos a cirugía valvular, coronaria y aortica compleja¹⁶. Nuestros datos muestran una incidencia aumentada de convulsiones postoperatorias (3.54%) que probablemente está relacionada con el uso de AT. De acuerdo a las guías de la STS y la SCS, nuestro hospital utilizó aprotinina como agente antifibrinolítico para pacientes de alto riesgo¹; esta práctica terminó en Diciembre de 2007 cuando la aprotinina fue retirada del mercado mundial luego de que algunos estudios sugirieron un aumento en la morbilidad y en la mortalidad comparado con los análogos de la lisina.^{17,18} La institución desde entonces cambió a AT como único agente antifibrinolítico en procedimientos cardíacos que se realizaban con CEC. Varios meses después del cambio se observó que la incidencia de episodios convulsivos tras cirugía cardíaca aumentó significativamente.

Nuestros resultados concuerdan con datos recientes de la literatura que indican un incremento en la incidencia de convulsiones en pacientes que reciben AT para cirugía cardíaca.^{5-7,19} Las investigaciones realizadas en laboratorio y varios reportes de caso han indicado que el AT provoca actividad convulsiva al ser aplicado directamente al sistema nervioso central.²⁰⁻²⁴ El mecanismo exacto a través del cual el AT induce convulsiones no es conocido pero se han investigado varias teorías posibles. Furtmuller et al encontraron

que el AT inhibe directamente la activación de los receptores A par acido gamma aminobutírico (GABA) en las membranas de corteza cerebral de ratas.⁸ El GABA es el neurotransmisor inhibitorio esencial del sistema nervioso central y actúa vía receptores GABA – A, GABA – B y GABA –C. El bloqueo de los receptores GABA - A por AT parece ser competitivo y dosis dependiente y se asocia a hiperexcitabilidad neuronal que puede observarse en la clínica como actividad convulsiva.

En el presente estudio, las crisis convulsivas aparecieron con mayor frecuencia en pacientes con disfunción renal preoperatoria. Los estudios de farmacocinética han demostrado que la excreción de AT depende predominantemente de la filtración glomerular y más de 95% de la dosis administrada por vía endovenosa es excretada sin modificación en la orina. La excreción renal de AT es del 90% tras 24 horas de la administración endovenosa de 10 mg/kg.²⁵ Esta dependencia en la excreción renal hace probable que los pacientes con disfunción severa tengan concentraciones de AT más elevadas que los pacientes con función renal normal y pone a esta población en riesgo significativo de complicaciones. De forma interesante, nosotros encontramos una fuerte relación entre los niveles preoperatorios de CrS y la presencia de crisis convulsivas: los pacientes con CrS mayor de 1.29 mg/dl presentaron 3.4 veces más posibilidad de desarrollar convulsiones postoperatorias. La TFG calculada, un índice más confiable de función renal, demostró que la disfunción renal moderada y severa aumenta 1.87 veces el riesgo de desarrollar convulsiones postoperatorias comparado con pacientes con TFG normal. Estos datos sugieren que las dosis de AT deben ser fuertemente reducidas o incluso evitadas en pacientes con disfunción renal. A nuestro conocimiento solo existe un estudio que evalúa los efectos de la función renal sobre las concentraciones de AT.²⁶ En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados a recibir la dosis estándar de AT (bolo de 10 mg/kg mas infusión de 1 mg/kg/h) o un nuevo régimen de 6.6 mg/kg en bolo mas 40 mg en el circuito de CEC mas infusión ajustada al nivel preoperatorio de CrS. Con el nuevo esquema no se alcanzaron concentraciones estables de AT de 29 µg/mL en CEC. Además, el estudio resulto limitado por el escaso número de pacientes reclutados y por una tendencia hacia el incremento del sangrado postoperatorio a través de los tubos de tórax observado en el grupo experimental.

Otra condición que pudo haber contribuido al desarrollo de convulsiones postoperatorias es la administración de Cefazolina. Numerosos reportes sugieren que las cefalosporinas pueden causar una variedad de alteraciones neurológicas incluyendo mioclonías, convulsiones y estatus epiléptico. La mayoría de reportes describen esta neurotoxicidad inducida por cefalosporina en pacientes con insuficiencia renal, muy probablemente secundaria al incremento en los niveles plasmáticos del medicamento como resultado de la farmacocinética alterada.¹⁰ De modo similar al AT, el principal mecanismo de la neurotoxicidad de las cefalosporinas involucra la inhibición del receptor A para GABA, aunque otros mecanismos podrían estar participando. No sabemos si los efectos del AT y de la Cefazolina son aditivos o sinérgicos en pacientes con disfunción renal.

En el presente estudio, los pacientes que desarrollaron convulsiones presentaron un incremento en la estancia hospitalaria tota comparada con la de los pacientes que no convulsionaron. El tratamiento estándar tras el episodio convulsivo podría explicar en parte la prolongación en la estancia en la UCI. Nosotros además encontramos una tendencia al incremento de la mortalidad en pacientes con convulsiones postoperatorias. La alta prevalencia de disfunción renal en este grupo de pacientes puede ser responsable en arte de este hallazgo.²⁷ Sin embargo, la sola presencia de convulsiones postoperatorias está asociada con pobre pronóstico. Goldstone et al¹⁶ recientemente reportaron predictores de convulsiones y su impacto en el desenlace postoperatorio en una cohorte de 278 pacientes consecutivos sometidos a cirugía cardiaca en un centro hospitalario. En esta serie de pacientes no se utilizo AT. La regresión logística multivariada identificó tres factores de riesgo para eventos convulsivos: arresto circulatorio en hipotermia, calcificación aortica y condiciones preoperatorias críticas. Ese estudio revelo un incremento significativo en morbilidad y mortalidad asociado con las convulsiones. En nuestra serie, la edad avanzada fue identificada como predictor para convulsiones postoperatorias. Esta asociación ha sido reportada previamente.⁵ Nosotros creemos que los pacientes ancianos podrían estar en mayor riesgo para esta complicación dado el ya conocido descenso en la depuración de creatinina asociado con la edad.

9. Limitaciones

Este estudio está sujeto a todas las limitaciones metodológicas de un estudio de casos y controles. La técnica quirúrgica se ajustó a la preferencia del cirujano. Pese al seguimiento realizado a los pacientes de acuerdo a las prácticas institucionales. Nosotros no tuvimos en cuenta factores de confusión potenciales como el tipo de protección cerebral intraoperatoria. La dosis de AT empleada en nuestros pacientes se basó en los estudio farmacocinéticos del AT durante CEC publicado por Down et al.¹¹ Los regímenes de dosificación elegidos han sido ampliamente estudiados en estudios clínicos y de acuerdo a estos mantendrían las concentraciones de AT en sangre entre 345 μ mol/L y 800 μ mol/L (54 a 126 μ mol/L) con el objetivo de producir una disminución entre 80 y 100% de la actividad del activador tisular.^{5,7,18,19}

En conclusión, nuestros resultados apoyan una asociación entre las dosis convencionales de AT y el desarrollo de convulsiones postoperatorias en pacientes con disfunción renal. La presencia de convulsiones esta asociada con aumento en la estancia en UCI, en la estancia postoperatoria y en la estancia total hospitalaria, con una tendencia a una aumento de mortalidad Por lo anterior, nosotros recomendamos que las dosis de AT sean fuertemente reducidas o incluso evitadas en esta población.

10. Referencias

1. Bronster et al. Neurologic complications of cardiac surgery: current concepts and recent advances. *Curr Cardiol Rep.* 2006 Feb;8(1):9-16
2. Grocott et al. "Other" neurologic complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004 Sep;8(3):213-26.
3. Biller et al. Neurologic complications of cardiac surgery and interventional cardiac procedures. *Hosp Pract (Minneap).* 2010 Nov;38(4):83-9.
4. Hammon et al. Approaches to reduce neurologic complications during cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Apr;13(2):184-91. Review.
5. Brown JR, et al. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation.* 2007 Jun 5;115(22):2801-13. Epub 2007 May 28
6. Martin et al. The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: a one-year follow-up of 1188 consecutive patients. *Anesth Analg.* 2008 Dec;107(6):1783-90.
7. Murkin Et al. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2010 Feb 1;110(2):350-3
8. Sander et al. Mortality associated with administration of high-dose tranexamic acid and aprotinin in primary open-heart procedures: a retrospective analysis. *Crit Care.* 2010;14(4):R148
9. Serna DL, Thourani VH, Puskas JD. Antifibrinolytic agents in cardiac surgery: current controversies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Spring;17(1):52-8.
10. Bridges CR. Valid comparisons of antifibrinolytic agents used in cardiac surgery. *Circulation.* 2007 Jun 5;115(22):2790-2.
11. Hunter GR, Young GB. Seizures After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010 Oct 28.

12. 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.* 2010 Sep 24.
13. Royston D. Tranexamic acid in cardiac surgery: is there a cause for concern? *Crit Care.* 2010;14(5):194. Epub 2010 Sep 6
14. Bell D, Marasco S, Almeida A, Rowland M. Tranexamic Acid in cardiac surgery and postoperative seizures: a case report series. *Heart Surg Forum.* 2010 Aug;13(4):E257-9.