

Eficacia del ácido épsilon amino caproico en la reducción de sangrado posoperatorio en cirugía cardíaca

Rafael Vilchis López,* Azucena Pantoja,* Guillermo García Castillo,** Enrique Girón Archundia,* José Luis Aceves Chimal*

RESUMEN

Objetivo: confirmar la eficacia del ácido épsilon aminocaproico (AEAC) a dosis bajas en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea para reducir el sangrado posoperatorio y el consumo de hemoderivados.

Pacientes y método: se incluyeron en el estudio pacientes sometidos a cirugía cardíaca y que fueron distribuidos al azar al grupo AEAC (10 mg/kg/hora) o al grupo placebo. Se registró su edad, sexo, peso, talla, tipo de cirugía, tiempo de circulación extracorpórea y de pinzamiento de la aorta, TP, TPT, sangrado posoperatorio a las 4, 24 h y al momento del retiro de sondas pleuro-mediastinales y consumo de hemoderivados. Se utilizó prueba de la t de Student y ji al cuadrado para determinar diferencias entre los grupos de acuerdo con las variables continuas y nominales, respectivamente. Se consideró una significancia estadística con $p < 0.05$.

Resultados: se evaluaron 86 pacientes (casos $n = 43$ y controles $n = 43$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a las características preoperatorias de los pacientes, al tipo de cirugía, tiempo de circulación extracorpórea y pinzamiento de la aorta. Las variables evaluadas en el posoperatorio mostraron diferencias significativas entre los grupos: el sangrado y consumo de hemoderivados fueron menores en el grupo tratado con AEAC (sangrado total AEAC 368 ± 180 mL vs placebo 511 ± 109 mL $p < 0.001$). En el grupo donde se usó el placebo las concentraciones de hemoglobina, de hematocrito y el conteo plaquetario fueron más bajos al final de la cirugía (Hb AEAC 12 ± 1.3 vs placebo 9 ± 1 $p < 0.001$; Hto AEAC 31 ± 3.6 vs placebo 27 ± 3 $p < 0.001$; plaquetas $\times 10^3$ AEAC 165 ± 48 vs placebo 130 ± 12 $p < 0.001$) y el TP y TPT estuvieron más prolongados (TP AEAC 25 ± 5 vs placebo 35 ± 4 $p < 0.03$; TPT AEAC 44 ± 5 vs placebo 50 ± 1 $p < 0.01$) con mayor consumo de hemoderivados (PG AEAC 2.3 ± 0.5 vs placebo 5.2 ± 1.1 $p < 0.001$ y PFC AEAC 2.5 ± 0.7 vs placebo 6.1 ± 1.2 $p < 0.001$).

Conclusiones: el ácido épsilon aminocaproico a bajas dosis es eficaz en la reducción del sangrado posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, lo que propicia un menor consumo de hemoderivados.

Palabras clave: ácido épsilon aminocaproico, sangrado posoperatorio, cirugía cardíaca, circulación extracorpórea.

ABSTRACT

Objective: To report the effectiveness of low-dose EACA in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass to reduce postoperative bleeding and blood product consumption.

Patients and method: We included patients underwent to cardiac surgery. All patients were randomized to EACA group (10 mg/kg/hour) or placebo group. We registered age, sex, weight, size, surgery procedure, extracorporeal bypass and aorta clamping time, postoperative bleeding at 4 h, 24 h and until withdrawal pleura-mediastinal tubes and blood products consumption. We used t student and chi square to determine differences between the groups according to continuous and nominal variables, respectively. We considered statistical significance with $p < 0.05$.

Results: We included 86 patients (cases $n = 43$ and controls $n = 43$). In both groups we do not observed significant differences in preoperative characteristics of patients, surgical procedure, extracorporeal bypass and aorta clamping time. The postoperative variables showed significant differences between groups: bleeding and bank blood consumption was reduced in EACA group (total bleed EACA 368 ± 180 mL vs placebo 511 ± 109 mL $p < 0.001$). In placebo group the hemoglobin, hematocrit and platelet levels were more reduced at final surgery (Hb EACA 12 ± 1.3 vs placebo 9 ± 1 $p < 0.001$; Hto. AEAC 31 ± 3.6 vs placebo 27 ± 3 $p < 0.001$; platelets $\times 10^3$ EACA 165 ± 48 vs placebo 130 ± 12 $p < 0.001$), coagulation test was prolonged (TP EACA 25 ± 5 vs placebo 35 ± 4 $p < 0.03$; TPT EACA 44 ± 5 vs placebo 50 ± 1 $p < 0.01$) with high consumption of bank blood products (GP EACA 2.3 ± 0.5 vs placebo 5.2 ± 1.1 $p < 0.001$ y CP EACA 2.5 ± 0.7 vs placebo 6.1 ± 1.2 $p < 0.001$).

Conclusions: The epsilon aminocaproic acid at low doses is effective in postoperative bleeding reduction in patients underwent to cardiac surgery with extracorporeal circulatory bypass, and low blood bank products consumption.

Key words: epsilon aminocaproic acid, postoperative bleeding, cardiac surgery, extracorporeal circulatory bypass.

El sangrado posoperatorio es una complicación mayor que ocurre en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, situación que requiere otra exploración quirúrgica y mayor consumo de hemoderivados con riesgo inherente de infecciones e inmunosensibilización, respectivamente.¹⁻⁴

El procedimiento quirúrgico y el contacto de la sangre con la superficie del circuito extracorpóreo activan la cascada de la coagulación, con fibrinólisis secundaria que propicia el consumo de factores de coagulación.⁵⁻⁷ El ácido épsilon aminocaproico (AEAC) es un producto sintético análogo a la lisina, que inhibe la fibrinólisis al unirse al plasminógeno, bloquea su activación y transformación a plasmina, impide su acción proteolítica sobre la fibrina y estabiliza el coágulo.⁸⁻¹⁰ Diversos estudios reportan su eficacia a dosis altas (10-30 g) en pacientes con sangrado traumático.^{10,11}

En este documento reportamos la eficacia del AEAC a dosis bajas en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea para reducir el sangrado posoperatorio y el consumo de hemoderivados.

PACIENTES Y MÉTODO

El estudio fue autorizado por el Comité de Investigación y Bioética del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, donde los pacientes sometidos a cirugía cardíaca para sustitución valvular o revascularización del miocardio y después de firmar la carta de consentimiento informado, fueron asignados a cada grupo mediante aleatorización simple 1:1.

* Servicio de Cirugía Cardíaca.

** Servicio de Histocompatibilidad.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia Dr. José Luis Aceves Chimal. Avenida Félix Cuevas 540, colonia Del Valle, CP 01300, México, DF.
Correo electrónico: aceves996@hotmail.com
Recibido: noviembre 2008. Aceptado: junio 2009.

Este artículo debe citarse como: Vilchis-López R, Pantoja A, García-Castillo G y col. Eficacia del ácido épsilon amino caproico en la reducción de sangrado posoperatorio en cirugía cardíaca. *Rev Esp Med Quir* 2010;15(1):27-31.
La versión completa de este artículo también está disponible en:

Grupo 1: pacientes que recibieron ácido épsilon aminocaproico: aplicación de 5 mg IM de AEAC para determinar posible reacción alérgica, se mantuvo por vía intravenosa infusión continua de 10 mg/kg/hora desde la incisión inicial hasta el último punto en piel. El circuito extracorpóreo se purgó con 5 g (10 mL de solución fisiológica) del medicamento.

Grupo 2: pacientes que recibieron solución placebo (NaCl): 1 mL de solución intramuscular, 10 mL para el purgado del circuito extracorpóreo seguidos por infusión continua de 1 mL/hora de la misma solución hasta el último punto en piel.

Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, peso, cirugía realizada, reacción alérgica al medicamento de estudio, tiempo de circulación extracorpórea y pinzamiento de la aorta, sangrado posoperatorio en las primeras 4 y 24 horas y hasta el retiro de sondas pleuro-mediastinales, tiempos de coagulación (TP y TPT), concentraciones de hemoglobina y de hematocrito, conteo plaquetario y consumo de hemoderivados.

Los procedimientos quirúrgicos se realizaron por el mismo equipo de acuerdo con los estándares internacionales, cegándolo junto con el equipo anestésico y de perfusión para después abrir el cegamiento al final del estudio y hacer el análisis de la información.

Se utilizó el programa estadístico SPSS 16 para Windows. En el análisis univariado se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión; prueba de la t de Student y ji al cuadrado para determinar diferencias entre los grupos de acuerdo con las variables continuas y nominales, respectivamente. Se consideró significancia estadística con $p < 0.05$.

RESULTADOS

Incluimos 86 pacientes divididos en dos grupos (casos $n = 43$ y controles $n = 43$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto a las características preoperatorias de los pacientes, tipo de cirugía, tiempo de circulación extracorpórea y pinzamiento de la aorta (cuadro 1). La dosis de heparina se calculó a razón de 300 UI/kg de peso y la reversión a razón de 2:1 de protamina:heparina. Ningún paciente del grupo AEAC tuvo reacción alérgica al medicamento.

Cuadro 1. Características de los pacientes, tipo de cirugía y variables transoperatorias

	Ácido épsilon aminocaproico	Placebo	p
Sexo			
Masculino (n)	32	24	0.07
Femenino (n)	11	19	0.08
Edad (años)	56 ± 10	58 ± 7	0.31
Talla (mm)	163 ± 8	159 ± 5	0.06
Peso (kg)	69 ± 8	71 ± 7	0.12
Fracción de expulsión (%)	55 ± 3	54 ± 4	0.89
Tipo de cirugía			
Revascularización (n)	24	30	0.18
Válvula única (n)	19	13	0.07
Tiempo de circulación extracorpórea	72 ± 3	73 ± 3	0.94
Tiempo de pinzamiento de la aorta	66 ± 3	67 ± 3	0.90
Heparina UI (x 10 ³)	22 ± 0.4	21 ± 0.2	0.49
Protamina UI (x 10 ³)	40 ± 8	39 ± 3	0.63

Las variables evaluadas en el posoperatorio mostraron diferencias significativas entre los grupos. El sangrado y consumo de hemoderivados fueron menores en el grupo tratado con ácido épsilon aminocaproico; en el grupo placebo las concentraciones de hemoglobina y de hematocrito y el conteo plaquetario fueron más bajos, los tiempos de coagulación (TP y TPT) estuvieron más prolongados y el consumo de hemoderivados fue mayor (cuadro 2).

DISCUSIÓN

El sangrado posoperatorio persistente implica la necesidad de transfusión de hemoderivados con incremento importante de la morbilidad y mortalidad, además del riesgo de infecciones y sensibilización del paciente transfundido.¹²⁻¹⁵ El ácido épsilon aminocaproico es un producto sintético de bajo costo que administrado de forma preventiva produce una disminución significativa del sangrado después de la circulación extracorpórea.^{2,5,6,8,12} En este estudio se observó reducción significativa del sangrado y menor consumo de hemoderivados en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y circulación extracorpórea con una dosis baja de este antifibrinolítico ($p < 0.001$) como puede verse en el cuadro 2.

La vida media plasmática del AEAC es de 80 minutos y, aunque no se han publicado con exactitud las concentraciones terapéuticas efectivas, se sabe que para inhibir la fibrinólisis es necesario alcanzar concentraciones superiores a 130 µg/mL, aunque algunos autores prefieren concentraciones superiores a 200 µg/mL.^{5,16} Este estudio no se enfocó en la determinación de las concentraciones plasmáticas del medicamento; sin embargo, si se considera la reducción del sangrado posoperatorio comparado con el placebo posiblemente se alcanzaron las concentraciones terapéuticas recomendadas con una dosis baja del antifibrinolítico. Las concentraciones terapéuticas alcanzadas con bajas dosis del medicamento deberán determinarse en estudios subsecuentes.

Desde finales del siglo XX la aprotinina se ha utilizado eficazmente en la reducción del sangrado posoperatorio en cirugía cardíaca; sin embargo, se han registrado eventos frecuentes de anafilaxia por ser de origen bovino, además de ser costosa. El ácido épsilon aminocaproico es un producto sintético de bajo costo que es igualmente eficaz en la reducción del sangrado posoperatorio, del consumo de factores de coagulación y del riesgo de reacción alérgica.^{5,6,8,12}

Existen algunos informes que indican estados de hipercoagulabilidad cuando se aplica el AEAC desde el inicio de la cirugía antes de la administración de la heparina y en pacientes con sangrado traumático asociado a la aplicación de dosis altas del antifibrinolítico (> 30 g).^{5,6,17,18} En este estudio su aplicación se inició desde la incisión en piel y se mantuvo en infusión continua hasta el final de la cirugía sin observar complicaciones relacionadas con hipercoagulabilidad, por el contrario, la reducción del sangrado posoperatorio fue evidentemente menor en comparación con el grupo placebo.

Es conocido que la circulación extracorpórea reduce la cuenta plaquetaria y los factores de coagulación por hemodilución.¹⁹ En este estudio se observaron tiempos similares en ambos grupos, pero el conteo plaquetario fue menor y los tiempos de coagulación (TP y TPT) fueron mayores en el grupo placebo, posiblemente como consecuencia de un mayor consumo por la activación de la cascada de coagulación y formación de trombos en el área quirúrgica.

Los hallazgos observados en este estudio sugieren que el uso profiláctico a bajas dosis de ácido épsilon amino-

Cuadro 2. Perfil de coagulación, concentraciones de hemoglobina, conteo plaquetario, sangrado posoperatorio y consumo de hemoderivados

	Ácido épsilon aminocaproico	Placebo	p
TP (seg)			
Basal	14 ± 2	13 ± 2	0.90
Al final de la cirugía	25 ± 5	35 ± 4	0.03
TPT (seg)			
Basal	35 ± 3	37 ± 5	0.75
Al final de la cirugía	44 ± 5	50 ± 5	0.01
Hemoglobina (mg/dL)/Hto (%)			
Basal	15 ± 1 (45 ± 3)	15 ± 2 (45 ± 5)	0.94
Al final de la cirugía	12 ± 1.3 (36 ± 3.6)	9 ± 1 (27 ± 3)	0.001
24 h	11 ± 1.3 (33 ± 3.9)	10 ± 0.5 (30 ± 1.5)	0.01
Plaquetas (x 10³)			
Basal	229 ± 61	230 ± 62	0.93
Al final de la cirugía	162 ± 70	137 ± 18	0.001
24 h	165 ± 48	130 ± 12	0.001
Sangrado posoperatorio			
4 h	93 ± 16 mL	258 ± 20 mL	0.001
24 h	54 ± 15 mL	160 ± 22 mL	0.001
Total	368 ± 180 mL	511 ± 109 mL	0.001
Hemoderivados (n) PG			
PFC	2.3 ± 0.5	5.2 ± 1.1	0.001
	2.5 ± 0.7	6.1 ± 1.2	0.001

TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo de tromboplastina; Hto: hematocrito (%); PG: paquete globular; PFC: plasma fresco congelado.

caproico reduce el sangrado posoperatorio posiblemente por la reducción de la fibrinólisis. Esta reducción propicia menor morbilidad y mortalidad asociadas con el sangrado posoperatorio, además de la reducción significativa del consumo de hemoderivados y de los riesgos inherentes a la transfusión de los mismos.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Algunos estudios de variabilidad significativa entre diferentes grupos quirúrgicos señalan que la técnica quirúrgica y de hemostasia son factores fuertemente influyentes en el sangrado posoperatorio.^{14,15} En este estudio el grupo quirúrgico fue el mismo en ambos grupos de pacientes y sus integrantes fueron cegados sobre el tipo de tratamiento de cada paciente (AEAC vs placebo), por lo que se consideró que estos factores no interfirieron con los resultados. Los criterios de médicos anestesiólogos e intensivistas para transfundir hemoderivados también son variables, deciden la transfusión en

relación con el hematocrito menor de 25% con repercusión hemodinámica y extracción tisular reducida de oxígeno, sobre todo en pacientes con función ventricular deprimida en quienes la reserva contráctil del miocardio está afectada desde el preoperatorio.^{14,15,20} El equipo médico anestésico e intensivista que participa en el manejo y cuidado de los pacientes incluidos en este estudio fue el mismo y sus criterios de decisión de transfusión de hemoderivados se ajustan a las condiciones de anemia normo-volémica, estado hemodinámico, extracción tisular de oxígeno, función ventricular y hematocrito menor de 25%. Aunque no se registró el estado hemodinámico en los pacientes transfundidos, los hallazgos mostraron mayor transfusión de hemoderivados en los pacientes del grupo placebo, quienes manifestaron concentraciones de hematocrito de 27 ± 3%, los médicos tomaron la decisión de transfusión de paquetes globulares con base en los lineamientos mencionados y no en forma arbitraria, por lo que consideramos que esta circunstancia tampoco alteró los resultados.

CONCLUSIÓN

El ácido épsilon aminocaproico a bajas dosis es eficaz en la reducción del sangrado posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea y propicia, además, un menor consumo de hemoderivados.

REFERENCIAS

1. Nuttall GA, Fass D, Oyen L, et al. A study of a weight-adjusted aprotinin dosing schedule during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002;94:283-289.
2. Muñoz J, Birkmeyer N, Birkmeyer J. Is epsilon aminocaproic acid as effective as aprotinin in reducing bleeding with cardiac surgery? A meta-analysis. *Circulation* 1999;99:81-89.
3. Klein HG. Allogenic transfusion risks in the surgical patient. *Am J Surg* 1995;170(Suppl):21-26.
4. Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br J Surg* 1995;82:582-587.
5. Ririe DG, James RL, O'Brien JJ, et al. The pharmacokinetics of epsilon aminocaproic acid in children undergoing surgical repair of congenital heart defects. *Anesth Analg* 2002;94:44-49.
6. McClure PD, Isaak J. The use of epsilon aminocaproic acid to reduce bleeding during cardiac bypass in children with congenital heart defects. *Anesthesiology* 1974;40:604-608.
7. Gravlee GP. Anesthetic management of cardiopulmonary bypass. In: American Society of Anesthesiologist, Annual Refresher Course Lectures. Philadelphia 1996;pp:431-437.
8. Ratnoff OD. Some therapeutic agents influencing hemostasis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al, editors. Hemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice. Philadelphia 1994;pp:345.
9. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998;339:245-253.
10. Aguado BOM, Milian CD, Cordero EI y col. Experiencia con el síndrome de Marfan: uso de épsilon aminocaproico en cirugía de escoliosis. *Rev Mexicana de Anestesiología* 2003;26(1):235-240.
11. Kikura M, Levy JH, Tanaka KA, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of epsilon-aminocaproic acid for reducing blood loss in coronary artery bypass grafting surgery. *J Am Coll Surg* 2006;202(2):216-222.
12. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative hemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 2002;359:1747-1748.
13. García Caballero M, Gómez Luque A, Pavía Molina J y col. Medidas farmacológicas de ahorro de sangre en cirugía. *Circ Esp* 2001;69:146-158.
14. Rubin GL, Schofield WN, Dean MG, et al. Appropriateness of red blood cell transfusions in major urban hospitals and effectiveness of an intervention. *Med J Aust* 2001;175:354-358.
15. Wilson K, MacDougall L, Fergusson D, et al. The effectiveness of interventions to reduce physician's levels of inappropriate transfusion: what can be learned from a systematic review of the literature. *Transfusion* 2002;42:1224-1229.
16. Llau JV. Medicina transfusional perioperatoria. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2001;48:103-105.
17. Parte Pérez L. Valor del ácido épsilon aminocaproico en anestesia cardiovascular pediátrica *Rev Cub Cir* 2005;44(1):1-6.
18. Butterworth J, James RL, Lin Y. Pharmacokinetics of epsilon aminocaproic acid in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1624-1635.
19. Parte Pérez L. Valor del ácido épsilon aminocaproico en anestesia cardiovascular. *Rev Cub Cir* 2005;44(1). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-74932005000100001&script=sci_arttext&lng=es#cargo]
20. Despotis GJ, Grishaber JE, Goodnough LT. The effect of an intraoperative treatment algorithm on physician's transfusion practice in cardiac surgery. *Transfusion* 1994;34:290-296.