

¿Los antifibrinolíticos disminuyen el sangrado o son un gasto innecesario?

Dr. Bernardo Javier Fernández-Rivera*

* Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez».

DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

El paciente sometido a cirugía cardíaca representa un reto hemostático complejo pero bien definido a causa de múltiples factores, los cuales incluyen la lesión tisular, el uso de heparina con reversión con protamina, así como la frecuente terapia antiplaquetaria-antitrombótica preexistente, la cirugía cardíaca está aún más complicada por el uso de la circulación extracorpórea (CEC) la que activa las vías inflamatorias, hemostáticas y fibrinolíticas. Los procedimientos cardíacos complejos (como serían las reoperaciones, las cirugías combinadas y los procedimientos de reconstrucción de la raíz aórtica) son cada vez más frecuentes y se llevan a cabo en pacientes en los extremos de la vida y con condiciones médicas mórbidas coexistentes. Estos pacientes tienen cirugías más extensas, tiempos de CEC más prolongados y un riesgo de sangrado aumentado, aunado a los medicamentos preoperatorios que no tienen posibilidades terapéuticas de reversión o manejo (por ej. clopidogrel, prasugrel).

Varios estudios sugieren que las transfusiones están asociadas con malas evoluciones de una forma dosis dependiente, Koch⁽¹⁾ reportó un estudio de 11,963 pacientes sometidos a revascularización coronaria de los cuales 48.6% fueron transfundidos, la transfusión de paquete globular estuvo asociada con un aumento de eventos de mala evolución postoperatoria, como serían la mortalidad, falla renal, ventilación mecánica prolongada, infección seria, complicaciones cardíacas o eventos neurológicos, en términos generales se sugiere que las transfusiones son un factor de riesgo que predicen evoluciones adversas especialmente en cirugía cardíaca.

Se ha reportado la presencia de leucocitos del donador de una transfusión después de un año en la sangre del receptor del paquete globular, lo cual es muy preocupante por los efectos inmunomodulatorios inciertos de la transfusión sanguínea⁽²⁾.

Por lo que es importante tener un manejo multimodal del problema en general y los agentes antifibrinolíticos son una parte importante pero existen otras intervenciones para la conservación de sangre en cirugía cardíaca.

El manejo del paciente con sangrado permanece como un reto mayor en cirugía cardíaca, avances y controversias en el manejo de la hemorragia han disparado un interés renovado entre múltiples disciplinas en el entendimiento de la hemostasis y cual es el mejor uso de nuevas terapias y productos sanguíneos convencionales. La hemostasia puede ser considerada como un fino ajuste del equilibrio de un estado procoagulante-anticoagulante y una actividad fibrinolítica y antifibrinolítica.

Los medicamentos antifibrinolíticos reducen el sangrado y los requerimientos postoperatorios de transfusión sanguínea, existen dos diferentes clases de medicamentos: los análogos de la lisina, que incluyen el ácido épsilon aminocaproico (AEAC) y el ácido tranexámico. La otra clase son los inhibidores de las proteasas de las serinas como sería la aprotinina, los análogos de la lisina inhiben la fibrinólisis al unirse a los sitios donde se une la lisina en el sistema plasminógeno-plasmina y de ésta forma prevenir la fibrinólisis por el bloqueo de la unión de estas proteínas fibrinolíticas con el fibrinógeno y la fibrina, una acción más amplia está descrita para la aprotinina que inhibe muchos más mecanismos inflamatorios incluidos la activación de plasmina, trombina, kalicreína y proteína C, algunos estudios sugieren un efecto conservador de la función plaquetaria como mecanismo de reducción del sangrado, pero surgieron reportes acerca de la seguridad de la aprotinina por un aumento de complicaciones cardíacas, renales y cerebrales, los cuales han ocasionado que el 5 de noviembre de 2007 la FDA suspendiera por seguridad el uso de este medicamento y la compañía productora lo retiró mundialmente del mercado, se sugieren alternativas más seguras de manejo, el efecto de

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

la aprotinina en reducción del sangrado es muy superior a los análogos de la lisina⁽³⁾.

Como ya se ha mencionado los antifibrinolíticos son un grupo de medicamentos que no está exento de riesgo, el paciente en cirugía cardíaca presenta un estado de coagulopatía iatrogénica en el cual existe tendencia a un sangrado no controlado en contraste con el paciente neuroquirúrgico, el cual presenta riesgo de trombosis postoperatoria.

El paciente que regresa a quirófano por sangrado tiene un aumento de 4 veces de mortalidad y también aumento de infección mediastinal, en EUA es un hecho que la cirugía cardíaca consume el 30% de la sangre de banco.

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS OCASIONADOS EN CIRUGÍA CARDÍACA

El sangrado asociado con la CEC en cirugía cardíaca se inicia con el contacto de superficies no endoteliales y esto produce generación de trombina, la célula endotelial es la única superficie conocida que mantiene la fluidez de la sangre y la integridad de la red vascular por la inducción de producción de anticoagulantes y procoagulantes, no existe ninguna superficie o recubrimiento sintético conocida que sea no-trombogénico, todos inducen la formación de trombina, cualquier aparente superioridad de algún producto comercial sobre otro es falso y no probado, por lo que es necesario un anticoagulante para la utilización de la circulación extracorpórea, siendo la heparina no fraccionada la opción casi exclusivamente usada, pero no es completamente satisfactoria⁽⁴⁾.

La enzima protrombinasa convierte la protrombina en trombina y se produce además trombina F1.2 la cual sirve como marcador medible de la generación de trombina, la principal acción de la trombina es el convertir fibrinógeno en fibrina en los sitios de lesión vascular en unión con las plaquetas activadas y otras enzimas, la vida media de la trombina en la sangre es de aproximadamente 30 segundos, sin embargo durante la CEC la trombina es generada continuamente, la heparina acelera la inactivación de la trombina por la antitrombina III en 1,000 veces, pero la heparina no inhibe la trombina en los coágulos de fibrina. Normalmente la generación de trombina estimula el endotelio de los vasos de pequeño calibre del sitio de la lesión para producir activador tisular del plasminógeno, lo cual acelera la formación de plasmina y la lisis de fibrina, sirve para mantener el flujo sanguíneo a través de los sitios de la lesión, el dímero D es un marcador útil de la fibrinólisis, es uno de los varios fragmentos de proteína producidas por la plasmina.

Durante la producción de trombina y fibrinólisis durante la CEC se transforma un complejo sistema diseñado para la hemostasia local en un sistema iatrogénico de coagulopatía por consumo, ya que por definición la producción simultánea de trombina y plasmina es una coagulopatía por consumo, este

proceso se asocia con coagulación intravascular diseminada, la cual es comúnmente vista en septicemia o en pacientes quienes han sufrido trauma masivo y han requerido múltiples transfusiones de productos sanguíneos, la magnitud de la alteración está relacionada con la duración de la CEC, la superficie del área no endotelial, la cantidad de sangre expuesta a la herida, caquexia, hipotermia, infección y estado de función hepática.

ANTIFIBRINOLÍTICOS

Los dos análogos sintéticos de la lisina tienen mecanismos de acción idénticos pero difieren en potencia, ambos medicamentos no tienen diferencias sustanciales en la eficacia clínica, depuración renal y costos, el ácido tranexámico es 10 veces más potente que el AEAC, ambos medicamentos tienen una vida media plasmática de aproximadamente 2 horas, cerca del 75% de ambos fármacos son excretados por el riñón y la tasa de depuración es aproximadamente la de la creatinina, su toxicidad en ambos casos es baja, sin embargo varios estudios reportan mayor incidencia de fibrilación auricular y convulsiones con dosis altas de ácido tranexámico.

El AEAC inhibe la fibrinólisis sin suprimir la generación de trombina, lo cual ocasiona un potencial estado protrombótico, no obstante estos riesgos posibles, no han sido sustentados en estudios controlados, se ha descrito formación excesiva de trombos en catéteres pulmonares en pacientes no heparinizados que recibieron AEAC.

La activación del sistema fibrinolítico es una parte integral de los mecanismos de hemostasia vascular para mantener su permeabilidad⁽⁵⁾, las bases de la fibrinólisis es la conversión del sustrato inactivo de plasminógeno en plasmina, una enzima que degrada la fibrina pero tienen muchos otros efectos, existen múltiples mecanismos de producción de plasmina incluyendo la activación endotelial y liberación del activador del plasminógeno tisular, la activación por contacto y la activación de plasmina mediada por kalikreína, los activadores principales son los inducidos por el tipo urokinasa y el tipo tisular y está expresado en muchos tipos tisulares y tejidos. Como parte del equilibrio hemostático la actividad de la plasmina está regulada por múltiples inhibidores como serían el inhibidor del activador del plasminógeno 1, el inhibidor trombinoactivable de la fibrinólisis y la α antiplasmina, estos sistemas regulatorios ocurren en situaciones fisiológicas por daño tisular extenso y desvían el equilibrio, ya que se considera que la fibrinólisis es un importante contribuyente al sangrado y la coagulopatía.

El ácido tranexámico y el ϵ aminocaproico interfieren con la unión del plasminógeno a la fibrina necesaria para la activación de la plasmina mientras que la aprotinina es un inhibidor directo de la plasmina.

Aparte de los bien documentados efectos de reducción del sangrado, los antifibrinolíticos pueden tener unos efectos

inesperados los cuales no siempre son valorados en los estudios que se enfocan solamente en la pérdida sanguínea y los requerimientos de transfusión.

Recientemente se publicó un estudio multicéntrico realizado en 274 hospitales en 40 países con 20 211 pacientes adultos de trauma en un estudio aleatorizado, ciego y clínicamente controlado⁽⁶⁾, que evaluaba el uso de ácido tranexámico en el paciente de trauma, se encontró una mortalidad menor con significancia estadística en el grupo de ácido tranexámico sin aumento de eventos oclusivos vasculares.

Un aspecto crucial del estudio CRASH en el que la idea original era la reducción del sangrado, por ser una importante causa de mortalidad después del trauma, y se pensó podía ser modificada por el uso de los agentes fibrinolíticos, a causa de que la lesión tisular en trauma y cirugía es similar, los investigadores formularon la hipótesis que el ácido tranexámico puede reducir la mortalidad, lo cual se demostró en este estudio.

La plasmina puede inducir muchas otras respuestas que contribuyen a la coagulopatía y el sangrado incluyendo activación posterior de trombina de la protrombina.

Por lo que la plasmina exhibe un amplio espectro de respuestas proinflamatorias que pueden influenciar las respuestas fisiopatológicas y falla orgánica múltiple que puede ser atenuada con agentes antifibrinolíticos, existen reportes de

disminución de la mortalidad con el uso de antifibrinolíticos en cirugía cardíaca⁽⁷⁾.

La formación de trombina es la llave del paso regulador que mantiene la hemostasia intravascular en el paciente sometido a cirugía cardíaca, una vez formado la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina siendo este último el más potente activador fisiológico de las plaquetas, llevando a la agregación plaquetaria, la trombina también activa el factor XIII y termina su propia formación a través de la vía de la trombomodulina-proteína C, su acción no está limitada al sistema de coagulación, la trombina también puede inducir una gran variedad de respuestas tisulares que abarcan la inflamación y la regeneración tisular, es lo que caracteriza la respuesta cruzada entre la coagulación y la inflamación. Para suprimir la generación de trombina durante la CEC se utilizan grandes cantidades de heparina no fraccionada, sin embargo la generación de trombina continúa durante y después la CEC esto está demostrado por los marcadores elevados de la activación hemostática.

En resumen existe evidencia clínica que tiene que ser confirmada que los antifibrinolíticos tienen un efecto más amplio del que se había pensado, no sólo inhiben la fibrinólisis como efecto único sino tienen un efecto regulatorio sobre las demás respuestas inflamatorias endoteliales deletéreas que se establecen durante el trauma y posiblemente en estados análogos como la cirugía cardíaca.

REFERENCIAS

1. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2006;34:1608-16.
2. Klein HG. Immunomodulatory aspects of transfusion: a once and future risk? *Anesthesiology* 1999;91:861-65.
3. Martin K, Wiesner G, Breuer T, Lange R, Tassani P. The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: a one-year follow-up of 1,188 consecutive patients. *Anesth Analg* 2008;107:1783-90.
4. Koster A, Fischer T, Praus M, Haberzettl H, Wolfgang M, Kuebler W, Hetzer R, Kuppe H. Hemostatic Activation and inflammatory response during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002;97:837-41.
5. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol* 2005;129:307-21.
6. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)60835-5. Published on line 15.
7. Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* 2007;115:2801-13.