

Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Dr. Salvador Allende".
Servicio de Anestesiología y Reanimación, Ciudad de La Habana

USO DEL ÁCIDO ÉPSILON AMINOCAPROICO EN CIRUGÍA TORÁCICA ELECTIVA

Dr. Alfonso R. León Vázquez,¹ Dra. Larisa Martínez González¹ y Dr. Sergio A. Orizondo Pajón¹

RESUMEN

Se realizó un estudio no observacional, de tipo ensayo clínico terapéutico, comparativo, prospectivo y aleatorizado a 60 pacientes a quienes se les realizó cirugía torácica electiva, con el objetivo de evaluar la eficacia del ácido épsilon aminocaproico (AEAC) en cuanto a la disminución del sangramiento posoperatorio y las transfusiones homólogas en este período, así como describir sus posibles reacciones indeseables. Se encontró que la cantidad de sangre colectada en el posoperatorio fue significativamente menor en el grupo tratado con AEAC que en el control tanto a las 6 como a las 24 horas de finalizada la intervención. Las unidades de glóbulos transfundidas en el transoperatorio fueron semejantes en los 2 grupos, pero la cantidad de glóbulos administrados en el posoperatorio resultó significativamente menor en el grupo estudio, al igual que la proporción de pacientes que necesitó transfusión homóloga en este grupo. No se hallaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a las reacciones indeseables.

DeCS: CIRUGIA TORACICA/complicaciones; CIRUGIA TORACICA/quimioterapia; ACIDO EPSILON AMINOCAPROICO/uso terapéutico; AGENTES ANTIFIBRINOLITICOS/uso terapéutico; TRANSFUSION SANGUINEA.

El excesivo sangramiento transoperatorio y posoperatorio constituye un verdadero problema en cualquier tipo de cirugía, y puede llegar a comprometer la vida del paciente. La cirugía torácica no es una excepción, pues durante la intervención las pérdidas sanguíneas pueden ser importantes, así como una vez terminada ella éstas pueden persistir a través de los diferentes drenajes torácicos que se empleen.

La transfusión sanguínea nunca constituye una terapéutica definitiva, pero es una corrección de una deficiencia provocada por la enfermedad del paciente o resultante de las pérdidas de sangre por traumas, desórdenes de la coagulación sanguínea o la cirugía. Numerosas son las complicaciones de la administración de sangre y sus derivados, las que se pueden presentar de forma inmediata, como fiebre, escalofríos, rash, hemólisis,

¹ Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación.

sepsis, sangramientos, embolismo aéreo, tromboflebitis, hipotermia, sobrecarga circulatoria e intoxicación por citratos, o aparecer de forma tardía, como la hemólisis, transmisión de enfermedades como paludismo, toxoplasmosis, hepatitis B, sífilis, citomegalovirus, VIH, etc.

La decisión de transfundir es otra de las contradicciones de este problema, pues existen varios criterios para ello.¹⁻⁵ Estas dificultades han renovado el interés de anestesiólogos y cirujanos en la búsqueda de alternativas para reducir las pérdidas sanguíneas y, como consecuencia de esta reducción, las transfusiones homólogas.⁶

Se han desarrollado métodos y técnicas para disminuir las transfusiones homólogas como la predonación, hemodilución activa o pasiva, recuperación intraoperatoria de hematíes, técnicas de hipotensión controlada, la posición del paciente durante la cirugía, el uso de medicamentos; aprotinina, desmopresina, ácido transdexámico, ácido épsilon aminocaproico (AEAC).⁷⁻¹¹ El empleo de estos medicamentos ha sido explorado en cirugía cardiovascular y se han obtenido diferentes resultados, por ejemplo, *Menichetti* y otros⁷ estudiaron las necesidades de transfusión de sangre en pacientes a los que se les realizó *bypass* cardiopulmonar y que fueron tratados con aprotinina, AEAC, ácido transdexámico y placebo, y se concluye en que los tratados con el primero tuvieron menos sangramiento y por lo tanto menos administración de sangre. Sin embargo, *Chen* y otros¹⁰ recomiendan el uso de AEAC con el que tienen buenos resultados y es 200 veces más barato.¹²

Teniendo en cuenta lo anterior y las investigaciones realizadas hasta la fecha decidimos emplear el AEAC en la cirugía torácica de pulmón, pues una de las vías por la cual ejerce su acción es inhibiendo a los activadores del plasminógeno, los cuales abundan en este órgano, con el propósi-

to de disminuir el sangramiento posoperatorio y las transfusiones homólogas en este período, así como detectar efectos adversos atribuibles a su uso.

MÉTODOS

Se realizó un estudio no observacional de tipo ensayo clínico terapéutico, comparativo y prospectivo, aleatorizado y a doble ciegas, en el que se seleccionaron 60 pacientes de uno y otro sexo ASA I-II de la programación quirúrgica electiva del Hospital Clínicoquirúrgico Docente «Dr. Salvador Allende», propuestos para cirugía torácica de pulmón y que cumplieran con los criterios de inclusión: mayores de 15 años, sin antecedentes de nefropatía, coagulopatía o enfermedades tromboembólicas. Se excluyeron del estudio los pacientes bajo tratamiento con estrógenos, antecedentes de nefropatías, fenómenos trombóticos o embólicos, así como los que fueran reintervenidos o se negaran a participar en el estudio. Contamos con la autorización del consejo científico de la institución para la realización de esta investigación y el consentimiento de los pacientes.

Reunimos en un modelo creado al efecto los datos generales del paciente, así como edad, sexo, peso, tratamiento utilizado, hemoglobina y hematocrito preoperatorios, estado clínico según ASA, tiempo quirúrgico e intervención realizada. Se conformaron 2 grupos de 30 pacientes cada uno, en el grupo estudio se administraron 200 mL de solución salina al 0,9 % endovenosa más AEAC 100 mg/kg, después de la inducción anestésica y antes de la incisión quirúrgica; esta dosis se repitió si el proceder se extendió más de 4 horas. En el grupo control se administró solución salina solamente. Todos los casos se intervinieron con anestesia general.

Medimos los mililitros de sangre colectada en los drenajes torácicos a las 6 y 24 horas de finalizada la operación, así como el número de unidades transfundidas en el posoperatorio; estos datos se anotaron en el modelo antes mencionado, junto con los efectos adversos detectados.

Se decidió transfundir en el posoperatorio cuando la hemoglobina fuera menor de 10 g/L, hematócrito inferior a 30 %, o pérdidas mayores del 20 % de la volemia del paciente, y se administraron tantas unidades de sangre como fueran necesarias para mantener la hemoglobina por encima de 10 g/L y no mayor que los valores del preoperatorio. Cada unidad de glóbulos representó 250 mL.

A los resultados obtenidos se les aplicaron pruebas de comparación de medias, comparación de proporciones y prueba de chi cuadrado según tipo de datos. Los resultados se presentan en tablas y figuras.

RESULTADOS

En la tabla 1 se agrupan las variables sexo, edad, peso y tiempo quirúrgico según el grupo de tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. En la tabla 2 se relacionan las intervenciones realizadas, y fue la lobectomía la más frecuente en los 2 grupos, pero sin significación estadística entre los 2.

La figura 1 representa la media de las pérdidas sanguíneas posoperatorias a las 6 y 24 horas y existieron marcadas diferencias en ambos momentos, según grupo de tratamiento; en las figuras 2 y 3 se muestra el comportamiento de las unidades de glóbulos administradas, y fue mucho menos en el posoperatorio del grupo estudio.

En relación con los grupos adversos, sólo uno de nuestros pacientes presentó vesículas en la piel de la región anterior del tórax, mientras se aplicaba la infusión de AEAC, con la que pudo estar relacionada.

TABLA 1. *Distribución de los pacientes según sexo, edad, peso y tiempo quirúrgico.*

| VARIABLES | EACA | Control | Probabilidad |
|-------------------|-------------|-------------|--------------|
| | M 26 | M 21 | |
| Sexo | F 4 | F 9 | 0,05 |
| Edad | 48,8 ± 13,1 | 53,6 ± 13,1 | 0,08 |
| Peso | 59,60 ± 9,0 | 60,6 ± 7,9 | 0,47 |
| Tiempo quirúrgico | 3,62 ± 1,50 | 3,72 ± 1,2 | 0,39 |

TABLA 2. *Intervenciones según grupo de tratamiento*

| Intervención | EACA | Control |
|-------------------------------------|-------------|-------------|
| Neumectomía | 3 (10,0 %) | 4 (13,3 %) |
| Resección de bulas y escarificación | 5 (16,6 %) | 9 (30,3 %) |
| Lobectomía | 15 (50,0 %) | 11 (36,6 %) |
| Pleurectomía | 1 (3,3 %) | 0 (0,0 %) |
| Toractomía y drenaje | 1 (3,3 %) | 0 (0,0 %) |
| Toracotomía y biopsia | 4 (13,3 %) | 5 (16,6 %) |
| Resección tumoral | 1 (3,3 %) | 1 (3,3 %) |
| Total | 30 (100 %) | 30 (100 %) |

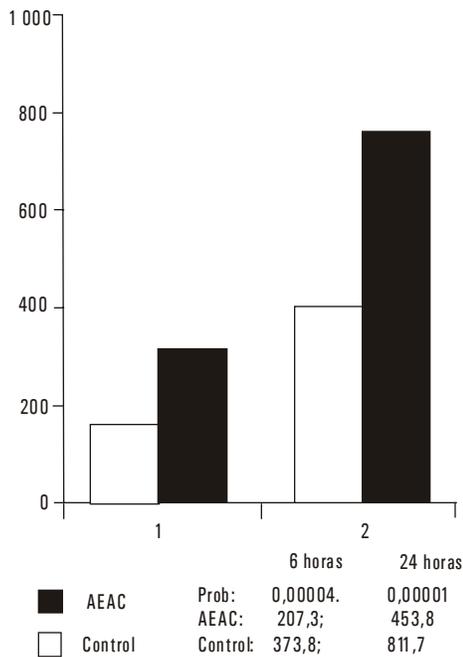


FIG.1. Media de las pérdidas sanguíneas posoperatorias según tratamiento 6 y 24 h de la intervención.

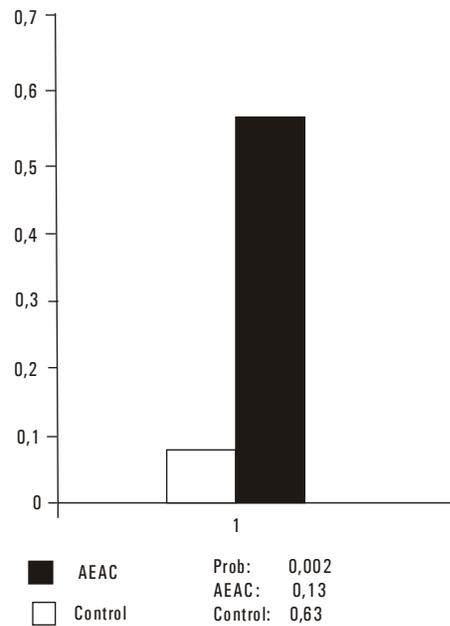


FIG.3. Unidades de glóbulos administradas posoperatoriamente en promedio.

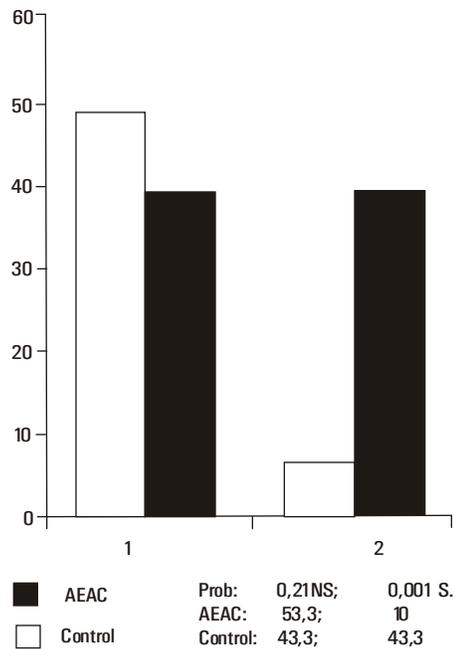


FIG.2. Proporción de pacientes con necesidad de transfusión homóloga según tratamiento y momento.

DISCUSIÓN

El uso de agentes antifibrinolíticos ha sido una opción más en la búsqueda de un método efectivo para la disminución de sangramiento perioperatorio y por consiguiente, de las transfusiones homólogas.¹³

Los resultados reunidos en la tabla 1 nos evidencian la similitud entre los grupos de estudio referente a las variables allí mostradas, lo que nos permite afirmar la homogeneidad de nuestros grupos; también en la tabla 2 se muestran las intervenciones en cada grupo, y existe similitud entre ambos, por lo tanto la diferencia obtenida en relación con el sangramiento posoperatorio y las unidades de sangre administradas en ese período se deben al tratamiento aplicado a cada grupo y no a la influencia de factores externos o a la presencia de una muestra heterogénea.

En nuestro estudio encontramos una significativa diferencia (fig.1) respecto al sangramiento posoperatorio, pues en el grupo tratado con AEAC se logró una disminución de él tanto a las 6 y 24 horas de finalizada la intervención en comparación con el grupo control. Otros autores como *Daily* y otros lograron disminuir el sangramiento perioperatorio en la cirugía coronaria con el uso profiláctico de AEAC.¹⁴ Resultados similares encontraron *Arom* y otros al disminuir el sangramiento posoperatorio recolectado en los drenajes torácicos con la utilización de AEAC en cirugía cardiopulmonar.¹⁵ El efecto de este medicamento ha sido comparado con el de otros antifibrinolíticos como la aprotinina, según demostraron *Penta de Pepo* y otros y fue tan efectivo como ésta.¹⁶

La acción farmacológica por la que el AEAC logra estos resultados es actuando sobre el sistema enzimático fibrinolítico, mecanismo responsable de la destrucción de las mallas de fibrina y, por lo tanto, del coágulo. Sobre este sistema el AEAC tiene una acción inhibitoria que se desarrolla en 2 niveles; por una parte, a concentraciones más altas, inhibe la actividad de la plasmina, y a concentraciones relativamente bajas impide, por mecanismos competitivos, la acción de los activadores del plasminógeno. Este último efecto es el más importante. Como consecuencia de este efecto, el AEAC impide la destrucción del coágulo por parte de la plasmina y de esta manera evita la aparición de la hemorragia debido a una actividad excesiva del sistema fibrinolítico. No obstante, la acción antihemorrágica de este fármaco no va ligada necesariamente a la presencia de una fibrinólisis demostrada en sangre mediante pruebas correspondientes.¹⁷

Nuestro interés en la disminución del sangramiento posoperatorio radicó en evitar el uso de transfusiones homólogas y por consiguiente de sus efectos indeseables. En

las figuras 2 y 3 se muestran las unidades de glóbulos administradas en el posoperatorio. Como se puede observar en el grupo estudio el número de estas unidades fue significativamente inferior en relación con el grupo control, lo cual se corresponde con el menor sangramiento obtenido en el posoperatorio de los pacientes a los que se les administró AEAC. Debemos señalar que en la figura 2 se representa la proporción de pacientes transfundidos en el transoperatorio, a pesar de no ser objetivo de nuestro estudio; el haber obtenido resultados no significativos en el período nos garantiza la igualdad de condiciones en las que llegaban nuestros pacientes al posoperatorio, donde sí nos interesaba analizar el comportamiento de las transfusiones homólogas en este período según grupo de tratamiento. Como se aprecia en la figura 2 la proporción de pacientes a los que se les administró sangre fue significativamente menor en los pacientes tratados con AEAC. Resultados similares han sido hallados por otros autores,¹⁸ y reportan beneficios clínicos y económicos.

En cuanto a la seguridad en el empleo del AEAC éste se debe evitar en los pacientes con entidades o antecedentes descritos en los criterios de exclusión del estudio. Cabe destacar que en la muestra seleccionada existían 15 pacientes con cáncer de pulmón, por lo que se podría esperar la ocurrencia de fenómenos trombóticos; sin embargo, las alteraciones de la coagulación y las manifestaciones trombóticas se observan en 1 al 8 % y se corresponden con tromboflebitis, endocarditis trombótica y coagulación intravascular diseminada,¹⁹ las cuales no aparecieron en nuestro estudio.

En relación con la manifestación de efectos indeseables, *Yien* y otros sospecharon la ocurrencia de *shock* anafiláctico transoperatorio en un paciente al que le fue administrado AEAC, éste se manifestó por hipotensión, taquicardia, hipoxia y ede-

ma conjuntival y labial, el cual fue exitosamente tratado con la expansión de volumen y sustancias vasopresoras y coincide en la rareza de este incidente especialmente durante la anestesia general,²⁰ fenómeno que nosotros no hemos presenciado. *Brooke* y otros reportaron en 3 pacientes la presencia de una erupción dermatológica en forma de vesículas tras la administración de AEAC.²¹ En uno de nuestros pacientes se constató la presencia de vesículas en la piel en la región anterior del tórax, en número de

4 a 5, mientras se aplicaba la infusión de AEAC con lo que pudieran estar relacionadas. Estas vesículas desaparecieron espontáneamente.

Por todo lo antes expuesto, consideramos que el AEAC puede ser una alternativa más en la disminución del sangramiento posoperatorio en la cirugía de pulmón y contribuye a la disminución de las transfusiones homólogas en este período, con la ocurrencia de mínimos efectos adversos.

SUMMARY

A randomized, prospective and comparative clinicotherapeutic trial was conducted as part of a non-observational study that included 60 patients who underwent elective thoracic surgery in order to evaluate the effectiveness of epsilon aminocaproic acid (EACA) in connection with the decrease of postoperative bleeding and homologous transfusions in this period, as well as to describe its potential undesirable reactions. It was found that the quantity of blood collected in the postoperative period was much lower in the group treated with EACA than in the control group, both at 6.00 and at 24.00 hrs postintervention. The units of red blood cells transfused in the transoperative period were similar in both groups, but the quantity of red blood cells administered in the postoperative was significantly lower in the study group, as well as the proportion of patients requiring homologous transfusions in this group. There were no differences between both groups as for undesirable reactions.

Subject headings: THORACIC SURGERY/complications; THORACIC SURGERY/drug therapy; 6-AMINOCAPROIC ACID/therapeutic use; ANTIFIBRINOLYTIC AGENTS/therapeutic use; BLOOD TRANSFUSION.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hasley PB, Lave JR, Kapoor WN. The necessary and the unnecessary transfusion: a critical review of reported appropriateness rates and criteria for red cell transfusions. *Transfusions* 1994;34(2):110-5.
2. Drouet N. European transfusion practices: the SANGUIS survey. *Can Anesthesiol* 1994;42:425-8.
3. Larrea J, Nunez V, Vega V, Martínez T, Pérez A: Preoperative infections in patients with benign pathology of the digestive tractus. *Nutr Hosp* 1995;10:119-22.
4. Gozzetti G, Mazziotti A, Grazy GL. Liver resection without blood transfusion. *Br J Surg* 1995;82(8):1105-10.
5. Stehling L, Luban NL, Anderson KC, Sayers MH, Long A, Attar S, et al.: Guidelines for blood utilization review. *Transfusion* 1994;34(5):438-48.
6. Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analysis using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Perioperative Transfusions (ISPOT) Investigators. *Anesth Anal* 1997;85(6):1258-67.
7. Menichetti A, Tritapepe L, Ruvolo G, Cogliati A, Di Giovanni C, Pacilli M et al. Changes in coagulation patterns, blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass: aprotinin vs epsilon aminocaproic acid *J Cardiovasc Surg (Torino)*1996;37(4):401-7.
8. Aprile AE, Pamer TJ. The intraoperative use of Amicar to reduce bleeding associated with open heart surgery. *AANA J* 1995;63(4):325-31.
9. Jordan D, Delphin E, Rose E. Prophylactic epsilon-aminocaproic acid (EACA) administration minimizes blood replacement therapy during cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995;80(4):827-9.
10. Chen RH, Frazier OH, Cooley DA. Antifibrinolytic therapy in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 1995;22(3):211-5.

11. Royston D. Blood-sparing drugs: aprotinin, tranexamic acid, and epsilon aminocaproic acid *Int Anesthesiol Clin* 1995;33(1):155-79.
12. Harmon DE. Cost/benefit analysis of pharmacologic hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1996;61(2 Suppl):21-5.
13. Herrera E, Schwander D. Como disminuir las transfusiones homólogas? Estudio Retrospectivo. *Rev Mex Anest* 1994;17:110-5.
14. Daily PD, Lamphere JA, Dembitrky WP. Effect of prophylactic epsilon aminocaproic acid on blood loss and transfusions requirements in patients undergoing first-time coronary artery bypass grafting. A randomized, prospective, double-blind study. *J Thorac Cardiovas Surg* 1994;108:99-106.
15. Arom KV, Emery RW. Decreased postoperative drainage with addition of epsilon-aminocaproic acid before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994;57(5):1108-12.
16. Penta de Peppo A, Pierri MD, Scafuri A, De Paulis R, Colantuono G, Caprara E. et al. Intraoperative antifibrinolysis and blood saving techniques in cardiac surgery. Prospective trial of 3 antifibrinolytic drugs. *Tex Heart Inst J* 1995;22(3):231-6.
17. Gilman GA. Agentes anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios. En: Philp W, George J, Joseph P: *Las bases farmacológicas de la terapéutica* 8va. ed. México, DF: Editorial Medica Panamericana, 1991:1271-91.
18. Bennett-Guerrero E, Sorohan JG, Gurevich ML, Kazanjian PE, Levi RR, Barbera AV, et al. Cost-benefit and efficacy of aprotinin compared with epsilon-aminocaproic acid in patients having repeated cardiac operations: a randomized, blinded clinical trials. *Anesthesiology* 1997;87(6):1337-80.
19. Enfermedades del sistema respiratorio. En: *Harrison principios de Medicina Interna*. México, DF: Interamericana, 1989;t 2:1397.
20. Yien HW, Hseu SS, Chan KH, Lee TY. Suspected anaphylactoid shock to aminocaproic acid (plasloind) during operation. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 1992;50(5):415-9.
21. Brooke CP, Spiers EM, Omura EF. Noninflammatory bullae associated with epsilon aminocaproic acid infusion. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(5):880-2.

Recibido: 3 de mayo del 2000. Aprobado: 27 de julio del 2000.

Dr. *Alfonso R. León Vázquez*. Sitios No. 889, apartamento B-5 entre Ayestarán e Infanta, municipio Cerro, CP 10600, Ciudad de La Habana, Cuba.