

Artículos originales

Hospital Pediátrico Docente "William Soler"

Valor del ácido épsilon aminocaproico en anestesia cardiovascular pediátrica

Dr. Lincoln de la Parte Pérez¹

La aprotinina y el ácido épsilon aminocaproico (EACA) han sido ampliamente utilizados durante la última década como agentes protectores en las operaciones cardiovasculares bajo circulación extracorpórea (CEC). El uso del EACA durante las operaciones cardiovasculares pediátricas se remonta a 1963, cuando se utilizó en dosis de ataque iniciales entre 64 y 180 mg/kg.¹ A partir de esa fecha aparecen diferentes protocolos en las publicaciones científicas, que reafirman el criterio de que ambos agentes reducen la incidencia de sangrado y del número de transfusiones sanguíneas después de la circulación extracorpórea.²⁻⁴

Al inicio de los noventa, en nuestro medio se introdujo primero el uso de la aprotinina con excelentes resultados y posteriormente el EACA, de forma similar. La aprotinina no siempre está disponible, pues además de ser un medicamento costoso, no se puede afirmar con certeza que sea superior al otro.^{3,5,6} En nuestro medio se han reportado reacciones alérgicas con algunos lotes del producto y en la literatura se reportan reacciones anafilácticas, aunque no es un fenómeno frecuente. Es necesario recordar que este producto es de origen bovino.^{7,8}

El sangrado excesivo mantenido después de la salida de la CEC es una de las complicaciones más frecuentes en la cirugía cardiovascular y nos lleva a administrar repetidas transfusiones de sangre, con un aumento significativo de la morbilidad y la mortalidad.^{5,6} Los trastornos de la coagulación después de la CEC se observan frecuentemente en niños con cardiopatías congénitas cianóticas, quienes presentan disminución del número y calidad de las plaquetas, así como déficit de factores. La reducción del hematocrito durante el preoperatorio, mediante la extracción del 10-15 % de la volemia y administración de expansores plasmáticos, mejora este trastorno y disminuye la incidencia de fenómenos tromboembólicos. Otro factor que aumenta significativamente la incidencia de sangrado es el tiempo prolongado de CEC. Los recién nacidos y lactantes pequeños son muy propensos al sangrado cuando se suministra protamina.⁷

La CEC afecta el mecanismo de la coagulación al hemodiluir —disminuye el número de plaquetas por cm^3 y diluye los factores de la coagulación —; provoca disfunción plaquetaria debido a la hipotermia y a la activación plaquetaria por el oxigenador; ocasiona la destrucción plaquetaria por la acción de las bombas de rodillos y en menor grado debido a la fibrinólisis. El enfoque terapéutico de esta coagulopatía es multifactorial y el uso de antifibrinolíticos desempeña un importante rol su prevención.^{2,3,5,7}

El costo promedio por paciente adulto del tratamiento preventivo con EACA se ha estimado de 10 a 20 veces menor que el esquema con aprotinina y varía de acuerdo con el peso corporal, la duración del proceder y el esquema de dosificación empleado. Obtener un efecto similar con ahorro significativo de presupuesto constituye sin lugar a dudas un incentivo poderoso. Todo lo anterior nos motivó a realizar este estudio y mostrar nuestra modesta experiencia en el uso del EACA en una serie de niños operados bajo circulación extracorpórea.

MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo en 50 niños a quienes se realizaron operaciones cardiovasculares bajo circulación extracorpórea en el Cardiocentro del Hospital Pediátrico “William Soler” durante el período comprendido entre los meses de enero de 2001 y febrero de 2002.

Todos los pacientes fueron premedicados por vía intramuscular con ketamina y atropina. Después que se garantizó una vía venosa adecuada, se indujo la anestesia y se intubó la tráquea por vía nasal tras la relajación con pavulon o rocuronium. Los niños recibieron anestesia general con fentanyl en dosis promedio de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en la inducción y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ como promedio en el mantenimiento.

Se cateterizó la arteria radial y se colocó un catéter venoso central de doble o triple luz vía yugular interna. Se monitorizaron los siguientes parámetros: electrocardiograma, presión arterial invasiva, frecuencia cardíaca, presión venosa central, saturometría, capnografía, diuresis, temperatura (rectal, nasal y distal), gases en sangre, electrolitos y lactato y tiempo de coagulación activado (TCA).

El TCA se dosificó al inicio, después de administrar heparina, durante la CEC y después de la protamina, según las necesidades. Antes de la CEC se administró 100 mg/kg de EACA en bomba de infusión continua durante 20 min, seguido de una infusión de mantenimiento a razón de 15 mg (kg/h) hasta el cierre de la piel.

Se administró heparina en dosis de 4 mg/kg y se tomó muestra para TCA, que se consideró adecuado por encima de los 300 seg a los 5 min (TCA pos-heparina). Más tarde se administraron dosis suplementarias en los casos necesarios para obtener un TCA mayor de 600 seg. Todos los pacientes fueron hemodiluidos y se utilizó hipotermia durante la CEC (25 - 28 °C nasal). El hematócrito se mantuvo alrededor de 20 y se utilizaron en la CEC cristaloides y sangre según las necesidades.

Se hemofiltraron todos los pacientes. La anticoagulación se revertió con protamina en proporción de 1,5 veces la dosis de heparina administrada. Se utilizaron dosis suplementarias según el TCA y se administró concentrado de plaquetas (1 u/5 kg) en todos los pacientes.

RESULTADOS

En nuestro estudio hemos encontrado que el 60 % de los casos (30 pacientes) eran del sexo femenino y el resto del masculino (20 pacientes - 40 %). El peso corporal estuvo entre los 3,1 y los 13 kg y las edades oscilaron entre los 3 meses y los 4 años de edad. Los pacientes padecían de cardiopatías congénitas (comunicación interventricular, tetralogía de Fallot, canal auriculoventricular común y corazón univentricular) que fueron reconstruidas bajo circulación extracorpórea.

En nuestro estudio no encontramos complicaciones atribuibles a los agentes o técnicas anestésicas empleadas. No hubo complicaciones con la administración del EACA a pesar de que se empleó en dosis altas al inicio. Este esquema es similar al recomendado por la Asociación Americana de Anestesiología en 1996, que consiste en una dosis inicial de ataque entre 100 y 150 mg/kg, seguida de la infusión continua de 10-15 mg (kg/h) del producto.

El tiempo de pinzamiento aórtico fue de 65 min y el de CEC de 110 min como promedio. El bajo gasto cardíaco (19 pacientes - 38 %) y las arritmias cardíacas (16 pacientes - 32 %) fueron las complicaciones más frecuentes. Siete pacientes (14 %) necesitaron dosis adicionales de protamina para obtener valores de TCA y controlar el sangrado. No hubo sangrado prolongado ni evidencia de trastornos significativos de la coagulación, lo cual atribuimos a las medidas preventivas adoptadas.

DISCUSIÓN

El ácido épsilon aminocaproico es un producto sintético de bajo costo, inhibidor de la fibrinólisis. Administrado de forma preventiva en esquemas que garanticen concentraciones plasmáticas efectivas, produce una disminución significativa del sangrado luego de la circulación extracorpórea similar a la obtenida con la aprotinina. Su vida media plasmática es de 80 min y aunque no se han reportado exactamente las concentraciones terapéuticas efectivas del EACA, se conoce que para inhibir la fibrinólisis, es necesario como mínimo, alcanzar concentraciones plasmáticas superiores a los 130 µg/mL.

Algunos autores han alcanzado y prefieren concentraciones séricas superiores a los 200 µg/mL, para lo que han empleado esquemas con dosis altas en el mantenimiento (50-75 mg/kg/h) con el objetivo de alcanzar niveles séricos más confiables y eficacia superior al 95 %.^{1,4} Los niños necesitan dosis de ataque y mantenimiento mayores que los adultos para alcanzar el umbral terapéutico necesario. Recientemente se ha sugerido el esquema siguiente:

Dosis de ataque: 75 mg/kg administrados lentamente durante 10 min, después de la heparina y una dosis igual en la ceba de la máquina de CEC.

Dosis de mantenimiento: 75 mg (kg/h) en infusión continua hasta el cierre de la piel.

Aunque en los esquemas iniciales se comenzaba la administración del antifibrinolítico desde el inicio de la operación; este método se ha desechado después de reportes de hipercoagulabilidad ocurrida en algunos pacientes antes de la administración de la heparina. Por otra parte no existen evidencias de que los efectos beneficiosos de estos agentes estén relacionados con su administración desde la incisión de la piel, por lo que se prefieren inmediatamente antes de la CEC, después que se ha suministrado la heparina.^{1,3}

El tratamiento de los trastornos de la coagulación que se presentan después de la circulación extracorpórea incluye diferentes aspectos, todos importantes para lograr revertir la anticoagulación. La administración de protamina con el objetivo de revertir los efectos de la heparina se realiza después de terminada la CEC y cuando el paciente está estable hemodinámicamente. Se recomienda utilizar dosis promedio equivalente a 1,5 veces la dosis total de heparina, administrada lentamente durante un período no menor a los 10 min en bomba de infusión continua. La administración rápida de protamina puede provocar hipotensión profunda, hipertensión pulmonar, o ambas.

La vida media plasmática de la protamina es menor de 20 min y se señala además, que se obtiene mejor efecto en administración lenta, lo cual es de mayor valor en los pacientes que necesitan dosis repetidas de heparina durante la CEC o pueden tener pequeñas cantidades secuestradas en la circulación periférica debido al frío y la vasoconstricción. De esta forma se evita el fenómeno de rebote de heparina.⁹⁻¹¹

El exceso de protamina puede favorecer también el sangrado después de la CEC consecuencia de su débil acción anticoagulante. Se ha observado que afecta la función plaquetaria, específicamente la prueba de agregación *in vitro*. Este fármaco puede provocar la liberación de histamina en pacientes susceptibles, algo que resulta muy grave en los pacientes alérgicos.

La administración de sangre fresca —o al menos de menos de 48 h—, que contenga niveles aceptables de plaquetas y factores de la coagulación, es un elemento importante el tratamiento a la salida de la CEC, especialmente en los niños con cardiopatías congénitas cianóticas y en los recién nacidos y lactantes de bajo peso corporal.⁷ Una alternativa es utilizar concentrados de plaquetas a razón de 1u/5-7 kg de peso corporal o 0,2 u/kg.^{7,12,13} La presencia de heparina circulante después de la CEC previene la agregación de las plaquetas y produce sangrado mantenido. Hemos utilizado también plasma fresco congelado a razón de 10 a 15 mL/kg.

Este modesto trabajo corrobora, en nuestro medio, el hecho de que el uso del EACA es de gran valor en la prevención del sangrado mantenido que ocurre después de la CEC, sobre todo en los recién nacidos y lactantes con cardiopatías complejas. Se necesitan estudios posteriores que determinen las dosis y niveles séricos óptimos para los lactantes, lo que

además nos llevaría al uso de métodos más eficaces y seguros en esta difícil tarea de administrar anestesia a los niños que padecen de defectos congénitos complejos del corazón.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ririe DG, James RL, O'Brien JJ, Lin YA, Bennett J, Barclay D, *et al.* The pharmacokinetics of Epsilon Aminocaproic Acid in children undergoing surgical repair of congenital heart defects. *Anesth Anal.* 2002; 94: 44-9.
2. McClure PD, Isaak J. The use of Epsilon Aminocaproic Acid to reduce bleeding during Cardiac bypass in children with congenital heart defects. *Anesthesiology.* 1974;40:604-8.
3. Gravlee GP: Anesthetic management of cardiopulmonary bypass. In: American Society of Anesthesiologist, eds. 1996 Annual Refresher Course Lectures. Philadelphia : Lippincott-Raven; 1996. pp.431-7.
4. Butterworth J, James RL, Lin Y. Pharmacokinetics of Epsilon Aminocaproic Acid in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Anesthesiology.* 1999;90:1624-35
5. Nuttall GA, Fass D, Oyen L, Oliver WC, Ereth M. A Study of a weight-adjusted Aprotinin dosing schedule during cardiac surgery. *Anesth Anal.* 2002;94:283-9.
6. 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.
7. Lake CL. Pediatric cardiac anesthesia. 2 nd Edition. Norwalk : Edit Appleton & Lange; 1993.
8. Bohrer H, Bach A, Fleisher F, Lang J. Adverse hemodynamic effects of high dose Aprotinin in a pediatric cardiac surgical patient. *Anaesthesia.* 1990; 45:853-4.
9. Butterworth J, Lin Y, Prielipp R, Bennett J, James R. The pharmacokinetics and cardiovascular effects of a single intravenous dose of Protamine in normal volunteers. *Anesth Anal.* 2002; 94: 514-22.
10. Despotis Gj, Gravlee G, Filos K, Levy J. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery: a review of current and emerging technologies. *Anesthesiology.* 1999;91:1122-51
11. Miyashita T, Makajima T, Hayashi Y, Kuro M. Haemostatic effects of low dose Protamine following cardiopulmonary bypass. *Am J Hematol.* 2000; 64:112-5.
12. Manno CS, Hedberg KW, Kim HC. Comparison of the haemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood and components after open heart surgery in children. *Blood.* 1991; 77:930-936.
13. Mohr R, Martinowitz U, Lavee J. The haemostatic effect of transfusing fresh whole blood *versus* platelets concentrates after cardiac operations. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1988 ; 96:530-34.

Recibido: 3de junio de 2004. Aprobado: 15 de enero de 2005.

Dr. Lincoln de la Parte Pérez. San Francisco y Perla. Alta Habana. Municipio Boyeros.
Ciudad de La Habana.

Correo electrónico: lincolndelaparte@hotmail.com

¹Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación.