

Curso 2006/07
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/18
I.S.B.N.: 978-84-7756-765-3

JUAN JOSÉ JIMÉNEZ RIVERA

**Ensayo clínico sobre los efectos
del ácido tranexámico en la respuesta inflamatoria
y sangrado postoperatorios
de la cirugía con circulación extracorpórea**

Directores

**JOSÉ LUIS IRIBARREN SARRÍAS
MARÍA LUISA MORA QUINTERO
CARLOS ORMAZÁBAL RAMOS
FELIPE GONZÁLEZ MIRANDA**



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Enrique Bartolomé Cela, especialista en Medicina Intensiva y mi primer jefe, quién me enseñó con su profesionalidad y humanidad con el paciente, a enamorarme de la especialidad que hoy día desarrollo.

Al Dr. Pedro Revuelta Rabasa, especialista en Medicina Intensiva, que me inculcó el interés por la fisiopatología del paciente crítico y el análisis estadístico como herramienta imprescindible de la investigación clínica.

Al Dr. José Luis Iribarren Sarrías, entrañable compañero y amigo, que me brindó la oportunidad de unirme a él en el apasionante mundo de la investigación.

A la Dra. María Luisa Mora Quintero, Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario de Canarias, por su inestimable apoyo en el desarrollo de este ensayo clínico.

Al Dr. Rafael Martínez Sanz, Jefe de Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Universitario de Canarias, por su colaboración en el presente estudio.

Al Dr. José Manuel Rodríguez Martín, Jefe de Sección de Hematología, por transmitirme su entusiasmo en el estudio de la coagulación y fibrinólisis.

A mis Directores de Tesis, sin cuyo apoyo y continuo estímulo no hubiera sido posible la culminación de este trabajo de investigación.

A todos mis compañeros y amigos del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario de Canarias sin cuya colaboración este trabajo nunca hubiera visto la luz.

Al personal de enfermería de los Servicios de Medicina Intensiva, Hematología y Cirugía Cardíaca, por su ayuda en la realización de este estudio.

A los Servicios de Farmacología, Anestesia, Cirugía Cardíaca, Hematología, Laboratorio Central, Unidad de Investigación y Laboratorio de Biología Molecular de la Universidad de La Laguna, por su colaboración desinteresada durante el proceso de investigación del presente estudio.

DEDICATORIA

A Rosalía, sin cuyo apoyo y estímulo no hubiera
sido posible la finalización de este trabajo.

A mis padres, a quiénes todo debo en la vida.

A mis hermanos.

INDICE

Listado de abreviaturas	6
1 Introducción	8
1.1 Alteraciones de la hemostasia durante la circulación extracorpórea	10
1.1.1 Proteólisis limitada (coagulación-fibrinólisis)	10
1.1.2 Interacción coagulación-fibrinólisis-inflamación	13
1.1.3 Fisiopatología del sangrado postquirúrgico asociado a la circulación extracorpórea	15
1.1.3.1 Hemodilución	15
1.1.3.2 Contacto-Coagulación	15
1.1.3.3 Fibrinólisis	16
1.1.3.4 Disfunción plaquetaria	16
1.1.3.5 Hipotermia	17
1.1.3.6 Complemento e inflamación	17
1.1.3.7 Circuitos y anticoagulación	18
1.2 Sangrado postquirúrgico	20
1.2.1 Factores de riesgo asociados al sangrado excesivo	20
1.2.2 Implicaciones clínicas	22
1.2.3 Genética y sangrado. Farmacogenómica	24
1.2.4 Estrategias preventivas del sangrado y de la transfusión	27
1.2.4.1 Estrategias no farmacológicas	27
1.2.4.2 Estrategias farmacológicas	28
1.2.4.3 Política transfusional restrictiva	31
1.3 SIRS	32
1.3.1 Concepto y definiciones	32
1.3.2 La respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca	34

1.3.2.1 Componentes clave en la respuesta inflamatoria	34
1.3.3 Estrategias moduladoras de la respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca	37
1.4 Estado actual y justificación del ensayo	40
2 Hipótesis y objetivos	42
2.1 Hipótesis	42
2.2 Objetivos	42
2.2.1 Objetivo principal	42
2.2.2 Objetivo secundario	42
3 Diseño, entorno, pacientes, procedimientos y análisis estadístico	43
3.1 Tipo de estudio	43
3.2 Entorno	43
3.3 Fecha de realización	43
3.4 Pacientes	44
3.4.1 Selección de pacientes	44
3.4.2 Randomización y codificación de los participantes	45
3.5 Descripción de la intervención experimental	45
3.5.1 Fármaco en estudio y dosis: ácido tranexámico	45
3.5.2 Fármaco control: placebo	45
3.5.3 Posología y duración	46
3.5.4 Distribución del tratamiento	46
3.6 Definición y registro de variables Criterios de SIRS, shock vasopléjico y sangrado excesivo	47
3.6.1 Variables a controlar	47
3.6.1.1 Datos de filiación	48
3.6.1.2 Técnica anestésica	48
3.6.1.3 Intervención quirúrgica	49

3.6.1.4 Variables postoperatorias	50
3.6.2 Determinaciones analíticas	51
3.6.2.1 Determinación de citokinas	51
3.6.2.2 Determinación del complemento	52
3.6.2.3 Determinación de los parámetros de coagulación y fibrinólisis	52
3.6.2.4 Análisis de los polimorfismos	52
Sistemática de trabajo	53
Polimorfismo 4G/5G del PAI-1	55
Polimorfismo G20210A del Factor II	56
Polimorfismo I/D del t-PA	57
3.6.2.5 Estrategias de control genómico	58
3.7 Análisis estadístico	59
3.7.1 Estimación del tamaño muestral	59
3.7.2 Las hipótesis del estudio	59
3.7.3 Procesamiento de los datos	60
4 Resultados	63
4.1 Flujo de pacientes	63
4.2 Tranexámico: Sangrado y SIRS	64
4.3 Factores de riesgo asociados al sangrado postoperatorio y en particular con el sangrado excesivo	75
4.3.1 Características de la población	75
4.3.2 Sangrado excesivo	77
4.3.3 Factores genéticos asociados al sangrado	85
4.3.3.1 Distribución alélica del polimorfismo del PAI-1	85
4.3.3.2 Efecto del polimorfismo del PAI-1 sobre el sangrado	86
4.3.3.3 Farmacogenómica de la profilaxis del sangrado postquirúrgico	90
5 Discusión	92

5.1 Ensayo. Tranexámico: Sangrado y SIRS	92
5.2 Sangrado excesivo	95
5.3 Genética y sangrado	100
5.4 Farmacogenómica del sangrado postquirúrgico	
Tranexámico y homocigosis 5G del PAI-1	102
5.5 Limitaciones del estudio	103
6 Conclusiones	104
7 Bibliografía	106
8 Anexos	132

LISTADO DE ABREVIATURAS

2,3-DPG	2,3 Difosfoglicerato
ACT	Tiempo de coagulación activado
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGEMED	Agencia española del medicamento
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
APO A	Apolipoproteína A
APO B	Apolipoproteína B
AT	Ácido tranexámico
C4bp	Proteína unida al fragmento C4
CARS	Síndrome de respuesta compensatoria antiinflamatoria
CD11b	Molécula de adhesión encargada de la agregación de los neutrófilos
CDR	Cuaderno de recogida de datos
CEC	Circulación extracorpórea
cNOS	Sintetasa constitutiva del óxido nítrico
DCI	Denominación común internacional
DO₂	Transporte de oxígeno
EACA	Ácido aminocaproico
ECA	Enzima convertidora de la angiotensina
EPCR	Receptor endotelial de la proteína C
GPIb-IX	Glicoproteína de membrana Ib-IX
GPIIb-IIIa	Glicoproteína de membrana IIb-IIIa
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
IC	Índice cardíaco
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
IL	Interleuquina
IMC	Índice de masa corporal
iNOS	Sintetasa inducible del óxido nítrico
IRVS	Índice de resistencia vascular sistémica
MAPK	Proteína cinasa activada por mitógeno
MMP	Metaloproteasas de la matriz
NF- κB	Factor nuclear κB

NNT	Número de sujetos necesarios a tratar
NO	Óxido nítrico
OR	Odds ratio
PAI-1	Inhibidor del plasminógeno tipo 1
PAM	Presión arterial media
PAR	Receptor activado por proteasa
PCP	Presión de enclavamiento pulmonar
PCR-RFLP	Polimorfismo del tamaño de los fragmentos de restricción
PLQ	Plaquetas
PSGL-1	Glicoproteína ligando de la P-selectina
RD	Real decreto
REDO	Reintervención quirúrgica
scuPA	Activador del plasminógeno urinario de cadena simple
SDMO	Síndrome de disfunción multiorgánica
SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SNP	Polimorfismo de un simple nucleótido
SSCP	Polimorfismo de la conformación de un único filamento
sTNFR	Receptor soluble del factor de necrosis tumoral
TAFI	Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina
TFPI	Inhibidor de la vía del factor tisular
TM	Trombomodulina
TNF	Factor de necrosis tumoral
TP	Tiempo de protrombina
t-PA	Activador tisular del plasminógeno
TRALI	Lesión aguda pulmonar asociada a transfusión
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activado
UVI	Unidad de vigilancia intensiva
VCAM	Molécula de adhesión vascular
VNTR	Repetición de tándem en número variable
VO₂	Consumo de oxígeno

1. Introducción

Desde la introducción del circuito extracorpóreo, en 1951 por Dennis y en 1953 por Gibbon¹, la cirugía cardíaca sufre un revolucionario avance, permitiendo el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas que hasta la fecha no habían sido posibles. El incremento de la complejidad de dichas intervenciones lleva consigo un mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas. Dichas complicaciones pueden ser, por una parte, las derivadas de la propia técnica quirúrgica y por otra las derivadas de los procedimientos técnicos necesarios para llevar a cabo dichas intervenciones. El protagonista de los avances técnicos ha sido el circuito de circulación extracorpórea, formado por una bomba, un circuito y un oxigenador.

El sangrado posquirúrgico excesivo es una de las complicaciones más frecuentes de la cirugía cardíaca. Alrededor de un 20% de pacientes presentan un sangrado significativo en las primeras horas², requiriendo reexploración quirúrgica entre un 3 y un 7%³. Curiosamente hasta en un 50% de los pacientes reintervenidos el cirujano no observa una causa quirúrgica del sangrado. Sin embargo, sea cual sea la causa de dicho sangrado, la reexploración quirúrgica por sí misma supone un ensombrecimiento del pronóstico del paciente, siendo un factor independiente de riesgo para la aparición de efectos postoperatorios adversos². Específicamente influye en el aumento de la mortalidad del periodo postoperatorio inmediato, en la prolongación de la necesidad de soporte ventilatorio, en el aumento de la incidencia de aparición del síndrome de distrés respiratorio del adulto, así como una mayor incidencia de sepsis y arritmias perioperatorias^{4,5}. Por otro lado, la necesidad de hemoderivados aumenta el riesgo de infección^{5,6}. La transfusión de hemoderivados alogénicos también se ha relacionado así mismo con el deterioro de la función pulmonar, lesión aguda pulmonar (TRALI), con un incremento de la recurrencia de tumores, una mayor estancia hospitalaria e incluso en un aumento de la mortalidad a largo plazo^{7,8}. Si bien, estos estudios no son aleatorios ni ciegos, y la mayor parte de ellos son retrospectivos, no cabe duda que en cierto modo animan a ser prudentes en el empleo de dicha terapia.

La respuesta inflamatoria es otra complicación frecuente del postoperatorio de cirugía cardíaca bajo CEC. Esta respuesta tiene lugar en diferentes grados en todos los pacientes sometidos a esta técnica⁹. En los casos más graves puede

evolucionar hacia el cuadro clínico conocido como síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). La incidencia de SDMO en este contexto se ha estimado en un 11%, con una mortalidad asociada de un 41%¹⁰.

En nuestra unidad se llevó a cabo un estudio epidemiológico para conocer que posibles factores podían estar involucrados en su desarrollo. De los hallazgos encontrados destacó que el uso del ácido tranexámico, como profilaxis del sangrado, se asoció de forma independiente a una menor incidencia de SIRS postoperatorio. Dicho estudio nos permitió establecer una hipótesis de trabajo que se quiso comprobar en el presente trabajo de investigación. Para tal fin se diseñó un ensayo clínico en fase IV, aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos controlados por placebo que nos permitiese investigar la conexión entre éstas dos frecuentes complicaciones del postoperatorio de cirugía cardíaca y el papel que el ácido tranexámico podía desempeñar sobre ellas.

1.1 Alteraciones de la hemostasia durante la circulación extracorpórea

1.1.1 Proteólisis limitada (coagulación-fibrinólisis)

La proteólisis limitada marca la activación en cascada de diversos sistemas biológicos, a destacar la coagulación, fibrinólisis y complemento. Desde que en 1964 se publicaran por Earl W. Davies, Oscar D. Ratnoff y MacFarland las bases de la cascada de la coagulación^{11,12} muchos han sido los investigadores que han contribuido al conocimiento de la misma. Es universalmente aceptado el papel fundamental de la vía extrínseca en la iniciación de la activación de la coagulación. En los últimos años el concepto clásico ha sido desplazado por otra concepción en la que la interacción celular toma un papel preponderante. Es el llamado modelo celular de la coagulación¹³ (Fig.1). Dicho modelo enfatiza que la activación tiene lugar en una serie de pasos solapados que ocurren en las distintas superficies celulares.

La primera fase, o iniciación, tiene lugar en la superficie de las células con capacidad para expresar factor tisular, tales como fibroblastos, células mononucleares, macrófagos y células endoteliales. Habitualmente el factor tisular no se halla en contacto con los componentes sanguíneos, no obstante existen datos que sugieren que las reacciones responsables de dicha fase tienen lugar de forma permanente aún en sujetos sanos. Distintos factores de la coagulación como el FVII, FX y Protrombina son capaces de atravesar las barreras titulares activando a pequeña escala la vía del factor tisular de forma constante¹⁴, no teniendo una traducción sanguínea mientras el endotelio persista intacto.

La siguiente fase o amplificación tiene lugar tras el daño vascular, elementos como las plaquetas, FVIII y F von Willebrand se ponen en contacto con pequeñas cantidades de trombina que activa a las plaquetas, el FV y el FXI para dar lugar a la última fase.

La fase de propagación, donde el FIXa se combina con su cofactor, FVIIIa, en la superficie de las plaquetas activadas. El FIX también puede producirse por la acción del FXI en la superficie de las plaquetas. Una vez formado el complejo FIXa/FVIIIa (tenasa) activa al FX que junto con la acción del FVa (protrombinasa) va a dar lugar a grandes cantidades de FIIa ó trombina.

Sin embargo, diversas observaciones hacen que este modelo sea insuficiente para explicar en su globalidad la activación de la coagulación. En primer lugar, el factor tisular libre circulante alcanza niveles entre 100-150 pg/mL^{15,16}. Se ha asociado el factor tisular a la formación de trombo in vitro expuesto a sangre circulante y a nivel de la media de la arteria de cerdo donde no existen células que expresen el factor tisular¹⁷. Pero sin duda un hallazgo interesante reside en la inhibición de la formación del trombo al administrar anticuerpos anti-P-selectina¹⁸. La liberación por parte de los monocitos de micropartículas ricas en factor tisular, fosfatidilserina y PSGL-1 (P-selectina glicoproteína ligando 1) que activan a las plaquetas a través de la P-selectina, forma una parte importante en la formación del coágulo, así como una interesante interacción entre la inflamación y coagulación.¹⁹

La activación de la fibrinólisis, desde el preciso instante de la iniciación de la coagulación, juega un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis. Comparte características comunes con la cascada de la coagulación. Ambos sistemas responden a la liberación de activadores de los tejidos (factor tisular en la coagulación) o del endotelio (tPA en la fibrinólisis), ambos proceden de una proteólisis limitada, es decir, poseen mecanismos retroalimentadores positivos que les permiten una activación explosiva y por último, ambos son contrarrestados por proteasas inhibitorias y reacciones enzimáticas reguladas por el complejo trombina-trombomodulina²⁰.

Dicha activación puede tener lugar a través de diferentes rutas. La primera, conocida como vía intrínseca, dependería de la activación de factores circulantes, concretamente de la activación del sistema de contacto con la generación de kaliceína y como sustrato final el scu-PA. Una segunda vía sería la activada por medio del endotelio, cuyo sustrato principal sería el activador tisular del plasminógeno (t-PA). Se ha propuesto que ambos activadores se unirían de forma distinta a diferentes sustratos de plasminógeno, el scu-Pa se uniría preferentemente al 'plasminógeno unido a residuos carboxi-terminales ligados a lisina mientras que el t-PA lo haría al plasminógeno unido a la fibrina intacta²¹.

De cualquier modo, el aspecto común con la coagulación reside en la propia regulación que el plasminógeno ejecuta sobre si mismo, dando un carácter explosivo a su activación y conversión en plasmina. La plasmina no solo lisa el coágulo, también tiene un papel importante en la degradación de la matriz extracelular merced a la activación de las metaloproteasas de la matriz (MMPs)²².

1.1.2 Interacción coagulación-fibrinólisis-inflamación

La coagulación y fibrinólisis no son sistemas paralelos ni independientes. Ambos están regulados por el continente que no es otro que el endotelio, con características espaciales y dinámicas concretas. Las células endoteliales son mini-factorías reguladoras de la homeostasis, que interaccionan con las células que las rodean. Sintetizan sustancias con acción anticoagulante o profibrinolítica como el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), conjugados heparanoides, trombomodulina, el receptor endotelial de la proteína C (EPCR), óxido nítrico, el activador tisular del plasminógeno y ciclo-oxigenasa. Así como sustancias de acción procoagulante tales como el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), tromboxano, factor von Willebrand, receptores activados por proteasas (PAR) y posiblemente factor tisular. En dicho equilibrio, el peso de los distintos componentes de cada brazo de la balanza varía en función del lugar donde nos encontremos: el TFPI se expresa predominantemente en el endotelio microvascular²⁴, la trombomodulina se encuentra prácticamente ausente del endotelio cerebral²⁵, etcétera. La expresión de dichos productos también es tiempo-dependiente²⁶.

Si existe una molécula que module elegantemente las interacciones entre la coagulación y fibrinólisis, ésta es sin duda la trombomodulina, una molécula transmembrana anclada al endotelio, que se compone de 5 dominios estructurales: uno citoplasmático, otro transmembrana, una región rica en serina-treonina unida a una molécula de condroitin sulfato, seis repeticiones de factor epitelial de crecimiento y un dominio globular tipo lectina²⁷. El complejo trombina-trombomodulina participa en la activación de la proteína C y del TAFI. La Proteína C inhibe a los factores V y VIII, suprimiendo una mayor formación de trombina, e inhibe al PAI-1 permitiendo una mayor activación de la fibrinólisis. El TAFI inhibe la fibrinólisis eliminando los residuos lisina y arginina parcialmente degradados de la fibrina, disminuyendo la afinidad del plasminógeno por la fibrina, limitando su conversión a plasmina, y estabilizando, por tanto, el coágulo. Tanto la proteína C como el TAFI poseen efectos antiinflamatorios, ligados uno al EPCR fundamentalmente, y otro a su acción inhibidora de las anafilotoxinas, bradikinina y osteopontina. Independientemente de la modulación de ambas vías, la trombomodulina posee efectos antiinflamatorios propios ligados al dominio tipo-lectina. Dicho de otra manera, la trombomodulina materializa la unión molecular,

mediada por la activación de la trombina, entre la coagulación, fibrinólisis, inflamación y apoptosis.

En condiciones normales, el endotelio vascular permanece protegido en tanto la trombosmodulina sea capaz de inhibir/capturar la trombina generada, y se puedan generar suficientes niveles de proteína C activada que protejan a la vasculatura de los agentes inflamatorios procoagulantes y pro-apoptóticos. Y que el dominio tipo lectina de la TM pueda inhibir la expresión de las moléculas de adhesión leucocitaria mediada por la activación de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK)²⁸, y por tanto limite la acumulación de neutrófilos y monocitos a nivel local; pudiendo amplificar la formación de trombina con la nueva presentación de factor tisular por parte de los monocitos, limitar la formación de proteína C a través de la oxidación del residuo de metionina 388, disminuir la expresión de la superficie endotelial de la propia TM vía transcripcional y endocítica. Las elastinas liberadas por los leucocitos pueden producir la liberación de fragmentos solubles de la TM, sobre todo del dominio tipo-lectina, promoviendo una activación endotelial local con la aparición de moléculas de adhesión leucocitaria (ICAM-1, VCAM), facilitando la migración y extravasación leucocitaria al lugar de la lesión²⁹. En dichas condiciones se intentará reclutar otros mecanismos como el EPCR, el factor 4 plaquetario, entre otros, para minimizar la respuesta proinflamatoria³⁰.

Reflejo de la complejidad de este fantástico universo y del papel modulador fundamental del endotelio es el hecho que ante distintos ligandos (trombina o proteína C) un mismo receptor (PAR-1), pueda presentar dos acciones completamente opuestas (proinflamatoria o antiinflamatoria, respectivamente)³¹.

1.1.3 Fisiopatología del sangrado postquirúrgico asociado a la circulación extracorpórea.

La cirugía cardíaca realizada bajo circulación extracorpórea (CEC) somete al paciente a un riesgo de presentar un sangrado postoperatorio superior al de cualquier otra cirugía. Son muchos los factores que intervienen en el sangrado: comorbilidad previa, edad, tratamiento previo a la cirugía³²⁻³⁵, tipo de técnica empleada³⁶, pero sin duda son los elementos inherentes a la propia circulación extracorpórea y su duración los que juegan un papel preponderante en su desarrollo.³⁷

1.1.3.1 Hemodilución

Antes del inicio de la CEC los circuitos requieren un cebado que será responsable de la hemodilución de los componentes celulares y humorales sanguíneos. Posteriormente, al entrar la sangre en contacto con las superficies no endotelizadas se van a activar los distintos sistemas hemostáticos (el sistema de contacto, factores de coagulación, el sistema fibrinolítico, el complemento, la liberación de citocinas y la respuesta celular) interactuando entre ellos.

1.1.3.2 Contacto-Coagulación

Tanto la activación del sistema de contacto como de la vía extrínseca convergen en la formación de trombina. Antes se consideraba que la activación de la coagulación tenía lugar de forma predominante por la activación del sistema de contacto y la vía intrínseca. El factor XII al ponerse en contacto con las superficies cargadas negativamente se activa, provocando la activación del factor XI (vía intrínseca) con la posterior formación de trombina y kalicreina, que a su vez puede dar lugar a la formación de bradikinina. Esta activación está limitada por su propio consumo³⁸.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la formación de la trombina no depende del sistema de contacto exclusivamente, así en los circuitos heparinizados donde se observa un descenso significativo de la activación de este último, no se observa una disminución en la formación de trombina ni de los parámetros de fibrinólisis³⁹.

Cada vez se conoce mejor el papel fundamental que desempeña la vía extrínseca en la activación de la coagulación en la cirugía cardíaca. Tras el trauma

quirúrgico y la exposición al circuito de la CEC se observan niveles circulantes plasmáticos altos de factor VIIa⁴⁰, y de monocitos que expresan el factor tisular. La vía extrínseca se encuentra activada de forma importante en la sangre que se encuentra alojada en el lecho quirúrgico, y su reinfusión puede afectar significativamente a la activación de la coagulación. Aquellos pacientes en los que no se reinfunden dicha sangre presentan un descenso en los niveles de los complejos trombina-antitrombina, productos de degradación de la fibrina, del activador tisular del plasminógeno y hemoglobina libre⁴¹, respecto a los que se reinfunden. Aunque la CEC representa un potente estímulo para la activación de la vía extrínseca, se ha observado una activación similar en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca sin CEC⁴².

1.1.3.3 Fibrinólisis

La activación de la fibrinólisis ocurre de forma simultánea a la de la coagulación, mediada por el factor XII, la kallikreina⁴³, trombina, hipotermia⁴⁴, reinfusión de la sangre del lecho quirúrgico, liberación de t-PA por parte de las células endoteliales lesionadas⁴⁵, por medio del complemento⁴⁶, citokinas o endotoxinas⁴⁷. Dicha activación ocurre inicialmente en gran parte por la activación de la vía intrínseca, y posteriormente debido a la liberación de t-PA por parte del endotelio. El uso de la CEC lleva asociado unos niveles más altos de t-PA y dímero-D, con un menor consumo de PAI-1⁴⁸. Una vez iniciada la fibrinólisis, puede tener lugar una retroalimentación de los sistemas que conduzcan a una coagulopatía de consumo. Sin embargo, aunque es difícil demostrar una asociación directa entre fibrinólisis y sangrado excesivo, el uso de antifibrinolíticos reduce de forma sustancial este último⁴⁹.

1.1.3.4 Disfunción plaquetaria

Es considerada como uno de los principales factores implicados en la patogenia del sangrado asociado a la CEC. Independientemente de la posible aparición de trombocitopenia asociada al uso de los distintos dispositivos, ya sean circuitos o bombas⁵⁰, las plaquetas pueden sufrir alteraciones funcionales al unirse a las paredes de la CEC así como por medio de la acción de la heparina⁵¹ e hipotermia⁵², provocando su activación, degranulación y desensibilización⁵³. Parece que el efecto de la CEC sobre las plaquetas conlleva una pobre respuesta

plaquetaria “in vivo” (disminución temporal en la presentación de P-selectina), con una reactividad normal “in vitro”, con escasa pérdida de receptores de membrana GPIb-IX y GPIIb-IIIa, además de un escaso número de plaquetas circulantes degranuladas; lo que conduce a la hipótesis de que el defecto plaquetario no es intrínseco sino más bien relacionado con algún factor plasmático, o secundario a la inhibición por parte de la heparina utilizada durante el procedimiento⁵⁴.

1.1.3.5 Hipotermia

La hipotermia disminuye la adhesión y agregación plaquetaria, alargando el tiempo de sangría, altera la cinética enzimática de los factores de la coagulación, produce una alteración del balance fibrinolítico con una disminución en la actividad antifibrinolítica mediada por el PAI-1⁵², además de un descenso en los niveles de proteína C y S junto con un incremento de la trombina y liberación de trombomodulina⁵⁵. Todo ello puede contribuir a un aumento del sangrado postoperatorio y de las necesidades de hemoderivados⁵⁶.

1.1.3.6 Complemento e inflamación

Existe una activación del complemento desde el preciso instante en que se realiza la incisión quirúrgica, fundamentalmente a través de la vía alternativa (C3, Properdina), guardando relación con la magnitud del daño tisular⁵⁷. Posteriormente al entrar en contacto con las superficies no endotelizadas del circuito vuelve a activarse dicha vía. En el momento de reperfundir los tejidos isquémicos y al revertir la heparina con protamina, la activación del complemento se lleva a cabo por la vía clásica⁵⁸. (Fig. 2)

El grado de activación del complemento no sólo afecta al desarrollo de la respuesta inflamatoria⁵⁹, al daño tisular⁶⁰⁻⁶², a la presencia de arritmias⁶³ o déficits cognitivos postoperatorios sino que además se ha visto asociado al sangrado postoperatorio⁶⁴. Su acción sobre la hemostasia es bidireccional, activa las plaquetas estimulando su agregación⁶⁵, ciertos componentes (C4bp) regulan la vía de la proteína C⁶⁶ y aunque la inhibición a niveles altos de la vía clásica no se ha asociado con una disminución de la fibrinólisis en un modelo séptico⁶⁷ se sabe que el fragmento C7 actúa como cofactor de la fibrinólisis⁴⁶ y que el uso de ácido tranexámico disminuye el consumo de dicho fragmento⁶⁸.

La circulación extracorpórea induce la activación de leucocitos, habiéndose relacionado ésta con el sangrado ocurrido⁶⁹, con la liberación de elastasas y la activación de los monocitos, que a su vez presentan factor tisular activando la coagulación⁷⁰. Esta expresión del factor tisular es favorecida por la liberación de citokinas y mediada por mecanismos transcripcionales ligados al NF-κB, disminuyendo su presentación al inhibir dicha transcripción en un modelo de CEC⁷¹. Además del efecto procoagulante de las citokinas, éstas pueden activar la fibrinólisis con el consiguiente aumento de plasmina en el torrente sanguíneo⁴⁷, la plasmina de forma sinérgica con el complemento puede participar en la liberación de factor activador plaquetario, agente inflamatorio y procoagulante, por parte del endotelio, retroalimentando un proceso que altera la homeostasis interna⁵⁹.

1.1.3.7 Circuitos y anticoagulación

La anticoagulación es necesaria durante el uso de la CEC para prevenir la formación de trombos durante la intervención. Los circuitos han evolucionado con el recubrimiento de sus superficies con heparina en un intento de mejorar la biocompatibilidad de los materiales, demostrándose una menor producción de t-PA pero sin conseguir mayores logros clínicos⁷². Hoy día sigue siendo imprescindible el uso de algún fármaco anticoagulante, siendo la heparina el más efectivo, barato, generalmente mejor tolerado y reversible. Desde los inicios de la CEC se estableció una curva dosis-respuesta a la heparina para optimizar su administración en función de la ACT (Activated Clotting Time) de cada paciente⁷³.

La dosis habitualmente empleada suele ser entre 300-400 U/Kg con bolos adicionales para mantener valores de ACT cercanos a 400 segundos. Sin embargo, no queda claro cual es la mejor pauta, si la basada en valores de ACT o en dosis de heparina. Los valores de ACT no se correlacionan de forma directa con los niveles de heparina en sangre, viéndose afectados por la hemodilución, hipotermia⁷⁴, alteraciones cuantitativas o cualitativas plaquetarias⁷⁵, por las propias variaciones de cualquier sistema de medida, y el uso de aprotinina cuando el reactivo es celite⁷⁶. Por otro lado la heparina no actúa de forma independiente sobre el factor X y la trombina, siendo su efecto dependiente de la concentración de antitrombina y del inhibidor del factor tisular con la consiguiente regulación de la vía extrínseca⁷⁷. A su vez puede inhibir o activar a las plaquetas, así como potenciar la fibrinólisis^{51,78}.

Aunque algún autor ha relacionado el sangrado postoperatorio con una mayor dosis de heparina⁷⁹, parece que el concepto de que, una mayor y mejor anticoagulación durante la CEC conduce a un menor sangrado postoperatorio, prevalece. En un ensayo realizado sobre 254 pacientes se protocolizó la administración de heparina en función de los niveles plasmáticos frente a una pauta habitual según ACT. La cohorte que seguía el protocolo de heparina a pesar de que recibió más heparina que el grupo control presentó un menor sangrado postoperatorio así como menores necesidades transfusionales, junto con una mayor preservación de factores de la coagulación^{80,81}. La anticoagulación basada en los niveles de heparina también parece asociarse a una menor activación leucocitaria⁸².

Una vez finalizada la cirugía se revierte la heparina con protamina. La protamina libre puede alterar la función plaquetaria⁸³, inhibir la activación del factor VII mediada por el factor tisular⁸⁴ con la consiguiente inhibición de la amplificación de la trombina y de forma directa de la trombina⁸⁵. A su vez puede potenciar la fibrinólisis, disminuyendo la estabilización del coágulo por medio de la inhibición de la activación del factor XIII y la polimerización del fibrinógeno (Fig. 2). Se ha observado que la administración de protamina basada en niveles de heparina plasmática reduce el sangrado postoperatorio⁸⁰, siendo la relación con la heparina 1:1,3 la que mayor eficacia ha demostrado⁸³. No obstante, debido a las características farmacológicas de la sustancia, existe un riesgo de rebote de la acción de la heparina, así la administración continua durante un período de 6 horas post-cirugía ha demostrado la abolición de este fenómeno y una disminución de un modesto 13% del débito torácico sin alterar las necesidades transfusionales⁸⁶.

Fig. 2 Activación de los mecanismos hemostáticos durante la circulación extracorpórea

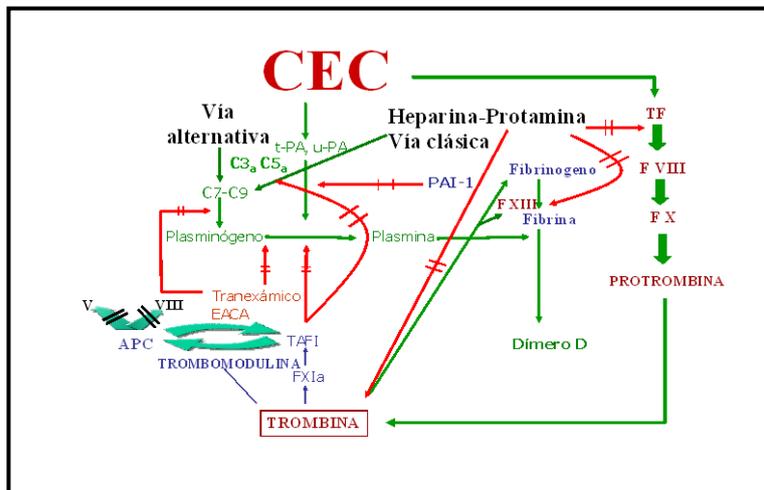


Gráfico del autor.

1.2 Sangrado postquirurgico

1.2.1. Factores de riesgo asociados al sangrado excesivo

El principal problema a la hora de establecer la incidencia de sangrado excesivo es la falta de uniformidad en su definición y la heterogeneidad de las poblaciones referidas respecto al uso o no de medidas profilácticas frente al sangrado así como el tipo de intervención^{36,88-89}.

Existen definiciones muy dispares catalogando sangrado excesivo como aquel sangrado mayor de 1 ml/Kg/h durante las tres primeras horas⁹⁰, 2 ml/Kg/hora de forma mantenida⁹¹, 100 ml/hr durante las 3 primeras horas o un sangrado superior a 300 ml en una hora en las primeras 8 horas⁹², 4 ml/kg/hora en las 3 primeras horas⁹³, 1 litro en las primeras 12 horas⁹⁴, 750 ml a las 24 horas⁹⁵, 1 litro en las primeras 24 horas^{69,96} o valorado simplemente de forma subjetiva⁹⁷, entre otras. En un meta-análisis que incluían 1771 pacientes, se objetivó que algo más de un tercio de todos los sujetos se situaban por encima de 1 litro en las primeras 24 horas⁹⁸, en otro meta-análisis (n =10.000) se estableció una mediana de sangrado de 917mL/24 horas [rango (400cc-2200cc)], 1.400 cc en total, desde el inicio de la intervención hasta la retirada de los drenajes⁹⁹, en los pacientes que no recibieron ningún tipo de profilaxis farmacológica; dicho de otra manera, éste es el sangrado que esperaríamos encontrar en una evolución sin grandes complicaciones postoperatorias. En otros casos algunos autores prefieren asociar el sangrado excesivo con el consumo de hemoderivados, así algunos establecen el punto de corte en 5 unidades de hematíes o más¹⁰⁰, y otros relacionan dicha necesidad con la cantidad de sangrado postquirúrgico encontrando que un sangrado superior a 1 litro en las primeras 24 horas dispara el riesgo de precisar hemoderivados¹⁰¹. Por tanto, considerar como sangrado excesivo aquel superior a un litro en las primeras 24 horas parece razonable.

La incidencia de sangrado excesivo fluctúa entre un 29%⁹⁹ y un 33%¹⁰².

Sin embargo, lo realmente importante no es la cantidad de sangre que se recoge del drenado mediastínico, sino su repercusión clínica. La incidencia de reintervenciones por sangrado varía según los distintos estudios desde un 1,4 %¹⁰³ hasta un 14%⁸⁹. Dicha incidencia es menor en el pontaje aorto-coronario, desde un 1,4%¹⁰² hasta un 8,6%⁸⁹, que en la cirugía valvular donde varía la tasa de reexploración desde un 5,6%¹⁰³ hasta un 11,5%⁹⁹, mientras que en cirugía mixta la

tasa se sitúa entre un 2%¹⁰² y un 14,3%⁹⁹. En líneas generales y contemplando la globalidad de las intervenciones y centros se podría estimar alrededor de un 4%².

Por otro lado se puede contemplar la necesidad de transfusión. Curiosamente no siempre guarda una relación directa el débito torácico y los requerimientos transfusionales en los distintos estudios analizados. Hecho derivado de una clara falta de política transfusional, sustentada en criterios lábiles y subjetivos, la mayoría de las veces. De forma interesante, esta ausencia de correlación se observa dentro del mismo centro en función del tipo de cirugía. Esto es lo que algunos autores denominan efecto “halo”, en referencia a una anticipación de un posible sangrado, particularmente en las reintervenciones (REDO)⁹⁹. Así se observa como manteniendo un débito torácico similar en la primo-intervención de la cirugía aorto-coronaria y valvular frente a la reintervención se encuentra un aumento de las transfusiones realizadas en los sujetos que accedían por segunda vez al quirófano^{36,87}.

A pesar de estas limitaciones se han identificado diversos factores de riesgo asociados al sangrado excesivo. La función renal alterada preoperatoriamente², la edad^{2,49,104}, el sexo masculino⁹⁴, la albuminemia menor de 2,5 g/dL¹⁰⁵, la cirugía mixta², tiempos prolongados de CEC^{2,49,94}, el tiempo de clampaje⁸⁹, el uso de enoxiparina¹⁰⁶ y clopidogrel¹⁰⁷ previo a la intervención, una superficie corporal menor⁴⁹, un menor índice de masa corporal (IMC) ¹⁰⁴, el tiempo de sangría preoperatorio¹⁰⁰, un mayor número de anastomosis distales^{49,104}, la cirugía urgente¹⁰⁴, la cirugía mixta y el uso de arteria mamaria interna en la cirugía coronaria⁴ se han asociado de forma independiente con el riesgo de reexploración quirúrgica secundaria a sangrado excesivo. Mientras que al consumo de hemoderivados se han asociado la edad, niveles preoperatorios de creatinina, una superficie corporal pequeña, un menor hematocrito preoperatorio, una temperatura menor durante la CEC, la duración de la CEC, la cirugía urgente³ y el consumo previo de clopidogrel¹⁰⁸.

1.2.2 Implicaciones clínicas

La aparición de complicaciones postoperatorias determina el resultado final del proceso sanitario emprendido, formando parte de la calidad asistencial y repercutiendo, sin duda, sobre los costes hospitalarios.

La reexploración por sangrado se asocia a un peor pronóstico del paciente, siendo un factor de riesgo independiente de mortalidad perioperatoria, fallo renal, distrés respiratorio del adulto, sepsis, arritmias supraventriculares², ventilación mecánica prolongada^{2,109}, mayores dosis de aminas¹⁰⁴, estancia prolongada en las unidades de cuidados intensivos^{104,110} y fallo respiratorio postquirúrgico¹¹¹ que pudiese determinar el reingreso del paciente una vez abandonada la UVI y determinar un aumento sustancial de la mortalidad a los 28 días de hasta un 32.4%¹¹².

¿Pero existen diferencias respecto al momento en que se lleva a cabo la reexploración tras la cirugía inicial? En un estudio realizado sobre 2.898 pacientes con una incidencia de reintervención de un 3,1%, se observó que aquellos pacientes reintervenidos después de 12 horas sufrieron más efectos adversos que los que fueron reintervenidos de forma precoz¹⁰⁴. En otro estudio de 12.315 pacientes con una frecuencia de reintervención de un 3,3% y que presentaron una media de sangrado de 223 ml/hora hasta el momento de la reintervención, los pacientes que regresaron a quirófano de forma más tardía (11h \pm 4,2h) presentaron un aumento de complicaciones de tipo séptico (infección de la esternotomía), fallo renal, ventilación mecánica más prolongada (>48 horas) y una estancia hospitalaria superior a los 20 días comparado con el grupo que fue reintervenido de forma precoz (5,3h \pm 1,7h)¹¹³.

Hasta un 50% de pacientes sometidos a cirugía cardíaca son transfundidos, consumiendo entre un 10% y un 20% del total de hemoderivados del centro donde son intervenidos¹¹⁴. Se ha calculado que existe un riesgo de error a causa de un componente sanguíneo de 1:16500, por incompatibilidad ABO de 1:100.000 y con riesgo de muerte por error del componente sanguíneo transfundido de 1:1.500.000¹¹⁵. Además hay que contemplar la posibilidad de que el donante se encuentre en un período ventana de alguna enfermedad infecciosa, y aunque los test de screening son cada día más sensibles el riesgo no desaparece totalmente. Por cada 34.000 transfusiones existe una posibilidad de estar expuesto al virus de la hepatitis C ó B¹¹⁶. La exposición a un virus conlleva un 90% de probabilidad de

contraer la enfermedad. Se ha estimado que un 60% de los enfermos que han contraído el VHC desarrollan una hepatitis crónica. De estos pacientes el 51% desarrollarán cirrosis transcurridos 20 años y un 5% serán diagnosticados de hepatocarcinoma¹¹⁷. La transfusión de hemoderivados debe ser contemplada como un trasplante de un órgano no totalmente compatible, que incrementa el riesgo de inmunosupresión¹¹⁸⁻¹¹⁹ y de alteraciones reológicas de la microcirculación¹²⁰⁻¹²².

En un intento de limitar estos efectos no deseados ha ganado terreno la donación autóloga preoperatoria y la depleción leucocitaria.

Respecto a la primera sigue persistiendo el problema de la conservación. A partir de los 7 días de almacenamiento comienzan las alteraciones reológicas de los hematíes¹²², observándose un aumento de la fragilidad osmótica, una disminución de los niveles de 2,3-DPG y una menor P50 respecto a la sangre del propio paciente y del lecho quirúrgico¹²³, lo que conlleva una menor capacidad transportadora de oxígeno. El tiempo de almacenamiento también se ha relacionado con un incremento de la tasa de infecciones postoperatorias¹²⁴.

La depleción leucocitaria se ha asociado a una menor tendencia en la ocurrencia de infecciones y menor mortalidad en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca¹¹⁸. Otros efectos atribuidos a la transfusión de hemoderivados ha sido un incremento del fracaso renal¹²⁵, complicaciones respiratorias, accidentes cerebrovasculares y exitus en el postoperatorio inmediato¹²⁶, además de la mortalidad a largo plazo⁸.

1.2.3 Genética y sangrado. Farmacogenómica

Existe una variabilidad interindividual en la respuesta de los pacientes respecto a una determinada exposición. Entre las posibles explicaciones para esta variabilidad, además de la diferente constitución genética de cada individuo, se incluyen aspectos como la gravedad de la enfermedad, factores ambientales e interacciones con otras enfermedades intercurrentes. Ya se ha visto cómo diversos factores ambientales afectan sobre el riesgo de presentar un mayor sangrado en el período postoperatorio. Respecto a las características genéticas estas suelen ser debidas a la presencia de un polimorfismo en un gen o en un determinado locus de los conocidos como SNP (single nucleotide polymorphism) que se reparten a lo largo del genoma con una periodicidad de 1 cada 1.000 pares de bases dentro de los tres billones de bases existentes¹²⁷. El número de SNP identificados se incrementa rápidamente, estudiando sus posibles asociaciones con enfermedades.

Pero este estudio ha de seguir una estrategia lógica, ya que si no sólo se obtendrían asociaciones espúreas sin sentido. En primer lugar hay que seleccionar un gen candidato con una implicación fisiopatológica sobre la posible asociación que se quiera establecer. Una vez éste ha sido identificado se debe estudiar si existen consecuencias funcionales (una mayor transcripción proteínica de la sustancia codificada), habitualmente esto se lleva a cabo en estudios in vitro. No siempre es fácil determinar una relación entre genotipo y fenotipo. Por último hay que buscar evidencias entre el polimorfismo y su asociación clínica. Ocasionalmente estos estudios se realizan en primer lugar en poblaciones sanas, lo que puede conducir a conclusiones erróneas ya que hasta que la enfermedad no se pone de manifiesto es posible que no afloren dichas asociaciones, por lo que es fundamental seleccionar adecuadamente las poblaciones relevantes sobre las que se quieren estudiar dichas asociaciones¹²⁸.

Respecto a la cirugía cardíaca se sabe que aquellos pacientes que presentan un sangrado excesivo en una primera intervención multiplican por dos su riesgo de volver a presentar un mayor sangrado en una segunda intervención, siendo este riesgo independiente de los factores ambientales⁹⁵. Hallazgos recientes sugieren que existe una predisposición genética a la respuesta ocasionada por el trauma quirúrgico y la circulación extracorpórea¹²⁹⁻¹³².

En referencia a la predisposición genética y la hemostasia existen muchos estudios de diversos polimorfismos, unos relacionados con la hemostasia primaria

(polimorfismos de los receptores plaquetarios¹³³⁻¹³⁵), otros con los factores de la coagulación¹³⁶⁻¹³⁹ o con la fibrinólisis^{140,141}, de manera que la determinación de algunos de ellos se ha incorporado a la práctica clínica rutinaria en el estudio de enfermedades tromboticas. Sin embargo, son menos los estudios que investigan el sangrado asociado a la cirugía cardíaca, centrando la atención sobre un menor sangrado^{135,142}.

Por otro lado, en los últimos años se está investigando en la posible repercusión que la presencia de determinados polimorfismos tiene sobre la aplicación de una terapéutica. A esta investigación se denomina farmacogenómica.

Los mecanismos por los cuales los polimorfismos genéticos pueden condicionar la respuesta frente a determinados fármacos son diversos. En primer lugar, hay variantes genéticas asociadas con alteraciones de la absorción, la distribución o el metabolismo de la droga, lo que provocaría un incremento o disminución de su acción, que puede llegar en casos extremos a alcanzar el grado de toxicidad o su inactivación. En otros casos, determinados polimorfismos pueden estar asociados a la existencia de efectos indeseados independientes de su indicación o acción terapéutica¹⁴³. Finalmente, otro de los mecanismos por los que la respuesta al fármaco puede variar entre diferentes pacientes es la presencia de variaciones genéticas en la diana sobre la que actúa el mismo. Estas variaciones pueden influir en la eficacia del mecanismo fisiológico modificado por la acción del fármaco, así como en los fenómenos de sensibilidad y taquifilaxia¹⁴⁴.

Los polimorfismos genéticos relacionados con la variabilidad en la respuesta a la administración de un determinado medicamento pueden identificarse por los mismos métodos que los relacionados con cualquier otro rasgo fenotípico: el estudio de genes candidatos y los estudios de desequilibrio de ligamiento a SNP. Los individuos portadores de un determinado alelo de un gen relacionado con una determinada respuesta al tratamiento heredan al mismo tiempo que este alelo, otras variantes específicas de SNP cercanas que constituyen un haplotipo. El fenómeno del desequilibrio de ligamiento consiste en que determinadas combinaciones de alelos en diferentes loci se encuentran con mayor frecuencia de la esperada según una distribución aleatoria. Estos estudios permiten la construcción de perfiles de SNP en desequilibrio de ligamiento que podrán utilizarse en estudios de asociación que permitan predecir la respuesta a un tratamiento concreto¹⁴⁵.

Los objetivos de la farmacogenética en relación con el sangrado postoperatorio serían: identificar pacientes de riesgo para presentar un mayor sangrado, definir el mejor tratamiento en cada caso e identificar predictores de respuesta inmediata.

Cuando en 1892 Sir William Osler pronunció la frase: "If it were not for the great variability among individuals medicine might as well be a science and not an art" (Si no existiese una gran variabilidad entre individuos la medicina podría ser considerada una ciencia y no un arte), estaba lejos de considerar que dicha variabilidad reside en el estudio científico de la carga genética, y quizás hoy tuviera una percepción distinta.

1.2.4 Estrategias preventivas del sangrado y de la transfusión

Recientemente en un documento de consenso, “Documento Sevilla”, elaborado por un panel de expertos, se han realizado una serie de recomendaciones basadas en la evidencia científica actual sobre las alternativas a la transfusión de sangre alogénica en distintos escenarios clínicos¹⁴⁶. Emplearon la metodología Delphi (ver anexos) para asignar un grado de evidencia a las distintas estrategias utilizadas.

Estas pueden ser mecánicas o farmacológicas. Entre ellas destacan la donación autóloga preoperatoria, la hemodilución normovolémica aguda, los recuperadores sanguíneos, la plasmaféresis intraoperatoria rica en plaquetas y distintas pautas farmacológicas, preferentemente de acción antifibrinolítica.

1.2.4.1 Estrategias no farmacológicas

La donación sanguínea autóloga (Recomendación D)¹⁴⁶ previa a la cirugía ha demostrado disminuir las necesidades de transfusión alogénica. Este beneficio se incrementa al administrar hierro y eritropoyetina al menos 14 días antes de la cirugía¹⁴⁷, presentando buenos resultados en pacientes con niveles basales inferiores a 11 g/dL de hemoglobina¹⁴⁸. Tiene el inconveniente de incrementar la tasa de transfusión secundaria a una política transfusional más liberal, lo que podría influir en los costes asociados a la misma¹⁴⁹.

La predonación de 1, 2 ó 3 unidades reduce la probabilidad de recibir hemoderivados alogénicos en un 24%, 14% y un 9%, respectivamente; siendo la predonación de 2 unidades la que ha demostrado una mejor relación entre el incremento del coste y la reducción de sangre alogénica en términos de coste-efectividad¹⁵⁰.

La hemodilución normovolémica aguda (Recomendación D)¹⁴⁶ conceptualmente es muy similar a la donación autóloga, evita el posible deterioro de los hematíes debido al tiempo de almacenamiento pero por otro lado exige un control más exquisito del transporte de oxígeno. Se basa en la extracción previa a la cirugía de un volumen determinado de sangre total, que suele oscilar entre los 5-8 ml/kg (1 unidad) y los 12-14 ml/kg (2 U). Entre los inconvenientes que presenta destaca la atenuación de los mecanismos compensadores durante la anestesia en la caída de la concentración arterial de oxígeno¹⁵¹, que requiere un exhaustivo control de la relación DO_2/VO_2 a pesar de haber sido desarrollados algoritmos de

adecuación del volumen extraído y el volumen utilizado para el cebado de la circulación extracorpórea¹⁵². No obstante, el efecto sobre los parámetros de coagulación limita en mayor grado su uso, más que el propio nivel de hemoglobina alcanzado¹⁵³. Es quizás por estos factores, sin un claro rendimiento de la técnica respecto al ahorro de hemoderivados y disminución del sangrado¹⁵⁴⁻¹⁵⁵, por lo que no ha gozado de gran popularidad.

Por otro lado también se disponen de **recuperadores sanguíneos** (Recomendación B)¹⁴⁶ que facilitan la autotransfusión intraoperatoria sin incrementar el riesgo de infección¹⁵⁶, ni la activación de los mecanismos hemostáticos de forma considerable¹⁵⁷, y que, si bien, en patología vascular abdominal han demostrado un claro ahorro de sangre, en cirugía cardíaca este ahorro es menor¹⁵⁸.

Otra técnica utilizada es la **plasmaféresis rica en plaquetas**, que en teoría conservaría la funcionalidad de las plaquetas pero que, como ya se ha comentado previamente la disfunción plaquetaria no parece residir exclusivamente en la lesión de la estructura celular, siendo una técnica “engorrosa” que requiere de un cierto tiempo para su puesta en marcha. Disminuye el sangrado precoz con una discreta disminución de las necesidades de hemoderivados, si bien según se apunta en un meta-análisis realizado sobre 1.369 pacientes la calidad de los ensayos fue baja¹⁵⁹.

1.2.4.2 Estrategias farmacológicas

Se puede distinguir **agentes de uso tópico** como pegamentos de fibrina, trombina, colágeno cuyo uso queda restringido a solventar problemas de hemostasia intraoperatoria, y **agentes de uso sistémico** que se pueden dividir en dos grandes grupos: procoagulantes y antifibrinolíticos. La desmopresina y el factor VII activado poseen una acción procoagulante; mientras que los análogos de la lisina (ácido epsilon aminocaproico y ácido Tranexámico) e inhibidor de la proteasa (aprotinina) poseen una acción antifibrinolítica.

La **desmopresina** (Recomendación C)¹⁴⁶ es un análogo sintético de la vasopresina que induce la liberación del contenido de los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales, aumentando los niveles de factor von Willebrand y factor VIII en plasma, conduciendo a una potenciación de la hemostasia primaria. Su uso está especialmente indicado en pacientes quirúrgicos con hemofilia A y enfermedad de Von Willebrand, reduce el sangrado en pacientes

urémicos, con cirrosis o con disfunción plaquetaria asociada a la aspirina¹⁶⁰. Su efecto sobre el sangrado postoperatorio es modesto, no consiguiendo una disminución significativa de los requerimientos de hemoderivados, incidencia de retorcotomía o mortalidad¹⁶¹. Tal vez en un subgrupo de pacientes de mayor riesgo de sangrado guiado por alteraciones específicas de la hemostasia¹⁶² o que tomasen aspirina pudiese tener algún beneficio, si bien hay resultados contrarios en este último aspecto^{163,164}. Se ha descrito un aumento del riesgo de infarto perioperatorio asociado, y comparándolo con el uso de aprotinina o análogos de la lisina su eficacia es claramente mucho menor¹⁶¹.

Los **análogos de la Lisina: epsilon aminocaproico** (Recomendación B)¹⁴⁶ **y el ácido tranexámico** (Recomendación A)¹⁴⁶ se unen reversiblemente a los lugares lisina del plasminógeno, inhibiendo la formación en la superficie de la fibrina del plasminógeno en plasmina. El ácido Tranexámico, altas dosis también bloquea enzimáticamente a la plasmina, y es siete veces más potente en su acción que el ácido aminocaproico (EACA)¹⁶⁰.

La **aprotinina** (Recomendación A)¹⁴⁶ es un inhibidor de las proteasas plasmáticas tripsina, kallicreina, plasmina y elastasa, su actividad se expresa en unidades de inhibición de la kallicreina, además de su efecto antifibrinolítico posee otros efectos antiinflamatorios especialmente útiles en la cirugía cardíaca asociada a la circulación extracorpórea¹⁶⁰. Sin duda, es el fármaco que mayor número de ensayos y pacientes ha reclutado tanto frente a placebo como en estudios comparativos frente a otros fármacos, los análogos de la lisina fundamentalmente.

Diversos meta-análisis han demostrado una disminución significativa del sangrado postoperatorio de ambos grupos de fármacos, influyendo clínicamente en la disminución de re-exploración quirúrgica, necesidad de hemoderivados y mortalidad perioperatoria, quizás con una ligera ventaja a favor de la aprotinina¹⁶¹. Sin embargo, en estudios más recientes, se observa que las pérdidas sanguíneas en las primeras 24 horas son similares en los distintos grupos de tratamiento (EACA, Tranexámico y aprotinina), presentando una mayor incidencia de efectos adversos el grupo que recibió aprotinina, en concreto una aumento del riesgo de presentar fracaso renal, fallo cardíaco e ictus^{165,166}. Apuntándose la posibilidad que dichos efectos fuesen dosis-dependientes¹⁶⁶.

Sin embargo hay que tener presente que son estudios observacionales, donde se ajustaron las diferencias entre grupos por el resto de factores pronósticos mediante modelos multivariantes (regresión logística), y método de propensión

intentando mejorar el ajuste de los desequilibrios entre los grupos de comparación. No obstante, los factores confusores que no fuesen conocidos o medidos no pudieron ser ajustados, lo que representaría la principal limitación de estos estudios.

Otro fármaco útil es el **factor VII activado** (Recomendación E)¹⁴⁶, inicialmente desarrollado para tratar a pacientes hemofílicos con presencia de anticuerpos, ha demostrado su utilidad fundamentalmente como tratamiento de sangrado incoercible¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Pocos son los estudios llevados a cabo, siendo la mayoría tipo caso-control o ajustados por métodos de propensión con escaso número de pacientes¹⁷⁰, precisándose más estudios randomizados y con mayor número de pacientes que eviten errores de tipo I¹⁷¹.

Alternativas farmacológicas para estimular la eritropoyesis.

Hierro y otros factores hematínicos (Recomendación C), la administración perioperatoria de hierro i.v., con o sin EPO, en cirugía mayor, así como en pacientes críticos, reduce las transfusiones alogénicas y puede disminuir la morbilidad, mientras que el hierro oral no es efectivo¹⁴⁶.

Eritropoyetina recombinante (Recomendación B), la administración de eritropoyetina disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos y mejora la tolerancia a la hemodilución normovolémica intraoperatoria¹⁴⁶.

Alternativas farmacológicas para aumentar la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre

Cristaloides y coloides, las distintas soluciones que existen en el mercado poseen un grado de valoración distinto respecto a la disminución del uso de hemoderivados en situaciones de anemia aguda; los cristaloides isotónicos (Recomendación A), las soluciones cristaloides hipertónicas (Recomendación D), las soluciones coloides (Recomendación B-C), albúmina (E), almidones (C) y los dextrans y gelatinas (E).¹⁴⁶

Perfluorocarbonados (Recomendación E), son soluciones de remplazo del volumen intravascular con capacidad para fijar gases (O₂, CO₂, N y NO). Hay poca experiencia en el uso de PFC como sustituto de la sangre y de su capacidad para disminuir el consumo de sangre alogénica. Se ha usado en situaciones de emergencia y junto con hemodilución.¹⁴⁶

Hemoglobinas sintéticas (Recomendación C), las recomendaciones que se puede hacer en estos momentos en relación con la utilización de Hb sintéticas son

mínimas y se limitan a situaciones en las que no haya disponibilidad de hematíes.¹⁴⁶

(Ver la relación de estudios de la profilaxis del sangrado en anexos).

1.2.4.3 Política transfusional restrictiva

La combinación de estrategias tanto mecánicas como farmacológicas producen un efecto aditivo sobre la reducción del sangrado así como sobre las necesidades de hemoderivados. Una vez optimizadas dichas estrategias, todavía se puede poner en marcha la que sin duda es la más efectiva, la restricción de la transfusión. La aceptación de la anemia normovolémica es, en realidad, la primera medida profiláctica frente a la transfusión¹⁴⁶. Cada vez más aumenta la conciencia de que la transfusión innecesaria es peligrosa, por los datos anteriormente comentados, y costosa. Se han modificado las prácticas de transfusión en las cuales se asumía cierta liberalidad a la hora de su indicación.

Se ha observado que las políticas restrictivas basadas en una evidencia de deuda de oxígeno más que una cifra preestablecida (Hb, plaquetas, y otros) son seguras y aportan una reducción del riesgo¹⁷², sobre todo a largo plazo del paciente⁸, por lo que su aplicación debería generalizarse.

.

1.3 Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)

1.3.1 Concepto y definiciones.

El término sepsis implica una respuesta clínica que deriva de una infección. Una respuesta similar o idéntica puede ocurrir en ausencia de infección. Se propuso el término síndrome de respuesta inflamatoria sistémica para describir este proceso inflamatorio independientemente de su causa. Durante un tiempo los términos infección, sepsis, síndrome séptico, disfunción multiorgánica, fueron empleados de forma indistinta. Por lo que fue necesaria una unificación de las definiciones empleadas¹⁷³(Tabla 1).

Tabla 1. Definiciones de consenso.

Concepto	Definición
Infección	Fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos.
Bacteriemia	Presencia de bacterias viables en la sangre
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica	Dos o más de las siguientes condiciones: Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$ Frecuencia cardíaca >90 latidos/minuto Frecuencia respiratoria >20 respiraciones/minuto o $\text{PaCO}_2 <32$ torr Leucocitos $>12000/\text{mm}^3$, $<4000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ formas inmaduras
Sepsis	Respuesta sistémica a la infección, concretada en dos o más de los signos previamente establecidos (definición de SIRS)
Sepsis severa	Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. Pueden incluir acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental
Shock séptico	Sepsis con hipotensión a pesar de resucitación líquida adecuada junto con anomalías de perfusión.
Hipotensión	Presión arterial sistólica <90 mmHg o reducción de >40 mmHg la basal, en ausencia de otras causas de hipotensión
Síndrome de Disfunción Multiorgánica	Presencia de función orgánica alterada en un paciente crítico de modo que la homeostasis no puede mantenerse sin intervención.

Estas entidades no son procesos aislados sino que forman parte de un proceso evolutivo. En este sentido se ha propuesto la siguiente cronología en la patogénesis de la respuesta inflamatoria sistémica y la sepsis^{173,174}.

***Estadio-1. Respuesta local.** Ni el SIRS ni la disfunción multiorgánica se desarrollan *de novo* en ausencia de un estímulo. Un foco infeccioso, un traumatismo, quemadura o pancreatitis entre otros, han demostrado la pronta liberación de diversos mediadores inflamatorios (citocinas, eicosanoides, factor activador de plaquetas...), a nivel local. A este nivel los efectos beneficiosos de dichos mediadores predominan sobre los posibles perjuicios. Estos mediadores elaboran una red de reacciones encaminadas a limitar el daño. El organismo precozmente pone en marcha una respuesta anti-inflamatoria (IL-10, antagonista del receptor de IL-1, receptor soluble del TNF...). Sin embargo esta reacción en inicio compensadora puede alterar la función de los monocitos creando un estado de inmunosupresión.

***Estadio-2. Respuesta sistémica inicial.** Cuando el insulto inicial es lo suficientemente severo la respuesta local se refleja en la circulación sistémica. Si la respuesta es adecuada tiene poca traducción clínica y no hay disfunción orgánica.

***Estadio-3. Inflamación sistémica masiva.** En algunos pacientes la regulación de la respuesta inflamatoria se pierde y ocurre una reacción sistémica masiva. Esta reacción inicialmente es proinflamatoria produciendo hipotensión, fiebre y taquicardia.

Existe disfunción endotelial que conduce a una permeabilidad vascular aumentada con disregulación de los mecanismos vasodilatadores y vasoconstrictores, con una profunda vasodilatación. Con frecuencia el resultado neto es un shock profundo con compromiso de órganos vitales y posterior fallo de los mismos.

***Estadio-4. Inmunosupresión excesiva.** Muchos pacientes con inflamación persistente fallecen rápidamente en shock. En algunos pacientes la reacción anti-inflamatoria es tan intensa que provoca una inmunosupresión que se le ha denominado "*parálisis inmune*" o bien CARS (Compensatory Antiinflammatory

Response Syndrome). Esto explica la susceptibilidad incrementada a las infecciones en pacientes traumatizados, quemados o con pancreatitis.

***Estadio-5. Disonancia inmunológica.** El estadio final de la disfunción multiorgánica se alcanza cuando el paciente desarrolla una respuesta fisiopatológica desproporcionada para sus necesidades biológicas. Los pacientes con disonancia inmunológica pueden recuperar la funcionalidad orgánica si reestablecen el disbalance de lo contrario se establece el fracaso multiorgánico.

1.3.2 La respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca.

La cirugía cardíaca, y concretamente la realizada bajo CEC, provoca una respuesta inflamatoria vigorosa. La incidencia de SDMO en este contexto se ha estimado en un 11%, con una mortalidad asociada de un 41%¹⁰.

Los factores que influyen en la incidencia, gravedad y resultado clínico de la respuesta inflamatoria no han sido totalmente elucidados. Todos los pacientes sometidos a CEC presentan una alteración de la homeostasis pero la respuesta clínica es variable. Esta depende de la interacción entre las moléculas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, siendo este balance determinante en el desarrollo del SIRS¹⁷⁶.

Son varios los mecanismos implicados en la fisiopatología del SIRS asociada a la CEC. La activación del sistema de contacto tras la exposición de la sangre al circuito, recluta factores humorales como el complemento⁵⁹ y factores celulares⁶⁹. Los fenómenos de isquemia-reperfusión se han asociado a la magnitud de la respuesta inflamatoria¹⁷⁷. También se ha implicado a la endotoxemia secundaria a la hipoperfusión esplácnica como mecanismo activador de la inflamación¹⁷⁸.

1.3.2.1 Componentes clave en la respuesta inflamatoria.

◆ **La cascada del complemento.** El sistema del complemento se activa en distintas fases de la cirugía cardíaca. Cuando se realiza la incisión quirúrgica⁵⁷, al entrar en contacto con las superficies no endotelizadas del circuito, en la repercusión de los tejidos isquémicos y tras la reversión de la heparina con protamina⁵⁸. En los días posteriores a la cirugía también se observa un incremento

en la activación del complemento, en relación con la activación de la proteína C tras la reversión de la heparina¹⁷⁹.

El papel que juega el complemento en la respuesta inflamatoria ha sido demostrado a través del efecto de sus inhibidores. El bloqueo del fragmento C3a previene la activación de los neutrófilos, monocitos y plaquetas en modelos de CEC¹⁸⁰. Anticuerpos anti-C5a disminuyen la disfunción pulmonar, miocárdica, mesentérica y microvascular, asociadas a la CEC¹⁸¹⁻¹⁸³. Ambos inhibidores disminuyen la expresión de moléculas de adhesión necesarias para la unión de los neutrófilos al endotelio^{184,185}.

El grado de activación del complemento tiene importancia clínica. La activación de la vía clásica se correlaciona con el shunt pulmonar postoperatorio¹⁸⁶ y con la incidencia de arritmias postoperatorias⁶³. Los niveles postoperatorios de C3a pueden predecir la probabilidad de disfunción cardíaca, pulmonar, renal y hemostática¹⁸⁷. El empleo de anticuerpos anti-C5a reduce la lesión miocárdica, las pérdidas sanguíneas y los déficits cognitivos postoperatorios^{64,188,189}.

◆ **Citoquinas.** Son proteínas y polipéptidos producidos por una gran variedad de células con una acción mensajera paracrina. Pueden ejercer un efecto proinflamatorio y antiinflamatorio. Se ha analizado la asociación entre los niveles plasmáticos de citoquinas con el curso evolutivo y la mortalidad, encontrándose que los niveles de IL-6 tienen una alta correlación con la mortalidad de pacientes con shock séptico y distrés respiratorio del adulto¹⁹⁰. Se ha observado un patrón de liberación de citoquinas tras la CEC, encontrando un pico de IL-6 alrededor de las primeras 4-6 horas¹⁹¹. En aquellos pacientes que desarrollan SIRS niveles más elevados de IL-8 e IL-18 se han asociado con una peor evolución¹⁹². Aunque el efecto de las citoquinas antiinflamatorias en la CEC permanece confuso, parece que el balance entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias puede determinar el pronóstico clínico de dichos pacientes¹⁷⁶.

◆ **Oxido nítrico.** Mediador biológico que entre sus acciones posee una importante acción sobre el tono vasomotor¹⁹³. Podemos distinguir dos formas de NO, una la constitutiva, beneficiosa, y otra la inducible, perjudicial^{194,195}. Tras un evento isquémico el endotelio produce la sintetasa constitutiva del NO (cNOS), a concentraciones picomolares, cuya misión sería la de proteger inicialmente la integridad de la permeabilidad vascular, así como prevenir la adhesión leucocitaria y plaquetaria a la misma¹⁹³. Posteriormente si el estímulo persiste, mediado por ejemplo por una producción persistente de citoquinas, o los mecanismos

contrarreguladores fallan, tendría lugar la liberación de la sintetasa inducible del NO (iNOS) por múltiples estirpes celulares, a concentraciones nanomolares, esta activación continua de estos mecanismos compensadores conllevaría un daño miocárdico y vascular¹⁹⁶.

La administración de precursores del NO (arginina) en la cardioplejia tiene efectos beneficiosos sobre la acumulación de neutrófilos en la post-reperusión, la función endotelial y miocárdica¹⁹⁷. La disfunción miocárdica inducida por el aumento de los niveles de citoquinas parece estar mediada por el incremento en la liberación de la iNOS, la cual aumenta tras la CEC¹⁹⁸.

Como se observa el efecto del NO es dependiente del momento de su liberación, las fuentes de producción y las cantidades que se vierten al torrente sanguíneo, explicando así su acción paradójica.

♦ **Los sistemas de la coagulación y fibrinólisis.** Aunque la coagulación-fibrinólisis y la inflamación en diversos aspectos son procesos separados, existe una interconexión entre ambos sistemas, retroalimentándose uno al otro. En este contexto deberían ser considerados como distintas facetas de la misma respuesta del huésped a la agresión.

La hemostasia es resultado del equilibrio entre factores procoagulantes y anticoagulantes.

La activación celular y citoquinas proinflamatorias juegan un papel determinante, a nivel local, en el inicio de la coagulación en el lugar de la inflamación, activando el endotelio, promoviendo la liberación del factor tisular, de las moléculas de adhesión leucocitaria y la producción de factores activadores plaquetarios. Este hecho, combinado con un descenso de la actividad y expresión de la trombomodulina, del sistema fibrinolítico y de la vía de la proteína C, resulta en un marcado estado procoagulante. A su vez la vía de la proteína C ejerce sus efectos antiinflamatorios inhibiendo los factores humorales y celulares implicados en la inflamación. La gran mayoría de estas acciones son dependientes del receptor endotelial de proteína C (ECPR)¹⁹⁹.

♦ **La respuesta celular.** El proceso de la adhesión leucocitaria al endotelio es esencial en la extensión de la respuesta inflamatoria provocando mayor daño endotelial. Este proceso consta de distintas fases, en un primer momento existe una adhesión al endotelio, y posteriormente comienzan a girar sobre la superficie endotelial. Estos fenómenos son favorecidos por la expresión de la familia de las selectinas (P y E por parte del endotelio; L por los leucocitos), que a su vez

parecen ser modulados, entre otros, por las proteínas de la matriz extracelular. Seguidamente se establecieron uniones más firmes, en las que participan las integrinas, para finalmente tener lugar la trans migración de los neutrófilos a través del endotelio²⁰⁰.

Tras la CEC aumenta la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria²⁰¹, la agregabilidad de los neutrófilos y la liberación de elastasa²⁰². La expresión incrementada de CD11b se ha asociado a lesión renal¹⁸¹, mientras que la inhibición de su expresión mejora la función miocárdica y disminuye la lesión pulmonar tras la CEC^{203,204}.

♦ **El endotelio.** Pieza dinámica clave en la interacción entre los componentes sanguíneos y los tejidos, siendo su acción reguladora fundamental en la amplificación o inhibición de los procesos inflamo-coagulatorios. El endotelio controla el tono vascular y su permeabilidad, regula la coagulación y fibrinólisis, así como la migración celular, a través de la expresión de proteínas de superficie y la secreción de mediadores solubles.

La respuesta inflamatoria tras la CEC viene caracterizada por una activación generalizada del endotelio y cierta disfunción del mismo. Mediadores como el TNF α y la IL-1 β se unen específicamente a receptores endoteliales activando mecanismos transcripcionales (NF- κ B). Este proceso da lugar a la translación de moléculas de adhesión y citoquinas, amplificando la respuesta inicial.²⁰⁵

El endotelio activado es el nexo de unión entre los sistemas de coagulación e inflamación por medio de la expresión o supresión de moléculas fundamentales en la regulación de ambos sistemas²⁰⁶.

1.3.3 Estrategias moduladoras de la respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca.

Son diversas las técnicas que intentan modular la respuesta inflamatoria, por un lado unas intentan minimizar la exposición al circuito y por otro lado se han examinado diversos agentes farmacológicos e inmunomoduladores.

Ha crecido el interés en la **cirugía sin bomba**, minimizando la exposición al circuito así como los fenómenos de isquemia-reperfusión. Dicha técnica ha demostrado reducir los niveles de mediadores inflamatorios como el TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 y sTNFR²⁰⁷⁻²⁰⁹. También se ha demostrado una menor activación de la respuesta celular con recuentos menores de monocitos y neutrófilos, menor

producción de elastasa y menores concentraciones de selectina-E²⁰⁷. Así como una menor activación de los fragmentos C3a y C5a del complemento^{208,210}.

Diversos estudios han demostrado una mejoría en la disfunción de diversos órganos si bien no se ha eliminado la aparición del SIRS tras la cirugía^{207,208,211}.

Otras estrategias han dirigido su actuación en la mejoría de la **biocompatibilidad de los circuitos** usando revestimientos heparinizados. Se ha observado disminución en los parámetros biológicos sin mejoría clínica significativa²¹²⁻²¹⁵.

Estrategias encaminadas a **reducir la endotoxemia, descontaminación intestinal selectiva**, donde se han apreciado un descenso en los niveles de TNF- α , IL-6 y endotoxina tras la CEC²¹⁶.

Estrategias de **hemofiltración** en la que se observa una mejoría hemodinámica en el postoperatorio así como una disminución de mediadores inflamatorios^{217,218}.

La **depleción leucocitaria** mejora la función respiratoria postoperatoria y disminuye la cardiodepresión asociada a una larga exposición a la CEC, si bien no existe una mejoría clínica significativa²¹⁹.

Estrategias **farmacológicas** que pueden disminuir el SIRS postoperatorio.

Entre las que destaca el uso de inhibidores de las serin-proteasas como la **aprotinina**. Este agente reduce los niveles de TNF- α , IL-6, IL-8, la producción de la iNOS, la lesión neurológica y pulmonar asociada a la CEC²²⁰. Si bien su uso se ha asociado a un mayor deterioro renal en el postoperatorio¹⁶⁵.

El uso de **pentoxifilina** parece asociarse a una disminución de TNF- α , endotoxina, secuestro pulmonar leucocitario, así como con una menor incidencia de SDMO en el postoperatorio de cirugía cardíaca²²¹.

La administración de vitaminas con efecto **antioxidante** así como “**scavengers**” (manitol, alopurinol, N-acetilcisteína,...) ha tenido una eficacia incierta, si bien algunos parámetros de función miocárdica y pulmonar parecen mejorar^{222,223}.

El uso de **corticoides** permanece controvertido, si bien el pretratamiento con estos agentes parecen disminuir la respuesta biológica de ciertos parámetros su beneficio clínico no está claro²²⁴.

Los anticuerpos anti-complemento (C5a) han demostrado mejorar no solo las pérdidas sanguíneas sino también el daño de diversos órganos¹⁸¹⁻¹⁸³.

Otras terapias persiguiendo el bloqueo de moléculas implicadas en la interacción entre el endotelio y los leucocitos precisan de mayores estudios sobre todo lo que se refiere a la seguridad de uso dado el importante papel que desempeñan en el control de la infección²²⁴.

1.4 Estado actual y justificación del ensayo

La incidencia del sangrado excesivo oscila entre un 29%⁹⁹ y un 33%⁹⁸, con un tasa global de reintervención debida al mismo de un 4%. Sin embargo, cuando el paciente es reexplorado no se encuentra una causa quirúrgica hasta en un 50% de los casos. Dicha reexploración es un factor de riesgo independiente de la mortalidad perioperatoria². Por este motivo es fundamental proporcionar las medidas necesarias para evitar dicha complicación postoperatoria.

Existen muchas pautas de profilaxis del sangrado postquirúrgico, la mayoría de ellas se recomiendan sólo en casos de alto riesgo, no habiéndose universalizado su uso. En los estudios realizados se han comparado dichas pautas, dosis altas de aprotinina frente a dosis bajas, frente a los análogos de la lisina, los análogos de la lisina entre ellos, etc... demostrando su utilidad y eficacia en la reducción del sangrado postoperatorio así como de los resultados derivados de la reducción del mismo. Respecto al tranexámico, ya en 1995 se informó de una dosis mínima eficaz frente al sangrado²²⁵, muchas otras y mayores han sido utilizadas y evaluadas²²⁶, en su gran mayoría previas a la circulación extracorpórea, pero fundamentalmente desde el punto de vista hemostático. Ya se ha descrito la intensa interrelación entre hemostasia e inflamación, que se ve potenciada por el uso del circuito extracorpóreo. Muchos son los ensayos donde se evalúa la acción antiinflamatoria de la aprotinina asociada a su actividad hemostática pero poco existe al respecto del Tranexámico.

En la Unidad de Medicina Intensiva del Hospital Universitario de Canarias se llevó a cabo un estudio de investigación clínica para definir qué factores de riesgo estaban relacionados con el desarrollo clínico del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, definido como hipertermia (temperatura central $>38^{\circ}\text{C}$) e hiperdinamia (índice cardiaco $\text{IC} > 2,2 \text{ L/m}^2/\text{min}$ e índice de resistencias vasculares sistémicas $\text{IRVS} < 1600 \text{ dinas}\cdot\text{sg/cm}^5\cdot\text{m}^2$), en el postoperatorio de pacientes sometidos de forma electiva a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea. En dicho estudio se observó prospectivamente, durante 18 meses, a 212 pacientes (141 hombres y 71 mujeres), sometidos a cirugía valvular (81), coronaria (112) y mixta (19). En aquel momento no existía un protocolo preestablecido de profilaxis frente al sangrado postquirúrgico, sino que su uso quedaba dependiente del deseo del cirujano, si a éste le parecía que el paciente presentaba un sangrado mayor de lo habitual. Se analizaron variables demográficas, operatorias y del postoperatorio.

Se objetivó una incidencia de SIRS de un 22% (Fig.3), éste se asoció a una mayor necesidad de aminas presoras (57% vs 30%; $P<0,01$), más días de ventilación mecánica (4 vs 0; $P<0.0004$) y a una estancia más prolongada tanto en UCI (9 ± 11 días vs 5 ± 7 días; $P<0,05$) como hospitalaria (18 ± 19 días vs 12 ± 13 días; $P<0.019$). No hubo diferencias en la mortalidad. En el análisis univariante el empleo de ácido tranexámico (AT) disminuyó la incidencia de SIRS (13.4% vs 25.2%; $P=0.038$)(Fig.4). En el análisis multivariante redujo la probabilidad de SIRS en un 50% (OR: 0,46; IC 95% = 0,21-0,98; $P=0.028$). Estos hallazgos eran, sin duda, estimulantes, dado que hasta la fecha no se había comunicado éste efecto del ácido Tranexámico en cirugía cardíaca, pero sin embargo, y dado el carácter del diseño del estudio no se podía establecer una relación de causalidad cierta. Así mismo no se estudió el sangrado postoperatorio. Era necesario por tanto, diseñar un estudio que nos permitiese comprobar dicha hipótesis y en la que se explorase de forma más profunda la posible interconexión entre dicho efecto y el efecto principal del antifibrinolítico, la disminución del sangrado postoperatorio. Así surge este estudio en fase IV consistente en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 horas de duración, con grupos paralelos, de eficacia del Ácido Tranexámico en la profilaxis del sangrado postoperatorio y prevención del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en pacientes sometidos a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea.

Fig.3 Incidencia de SIRS

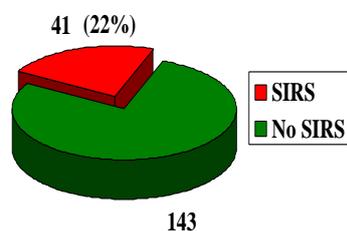
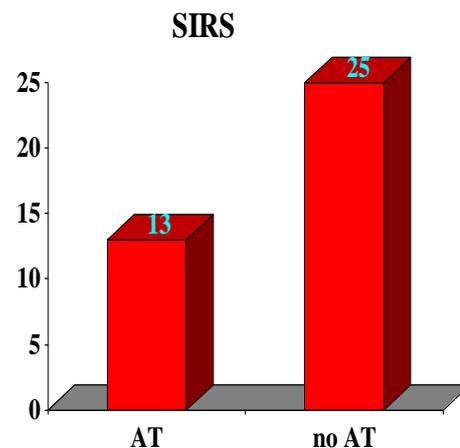


Fig.4 Reducción del SIRS secundaria al AT.



2 Hipótesis y objetivos

2.1 Hipótesis:

El ácido Tranexámico podría disminuir el sangrado postquirúrgico y la respuesta inflamatoria asociada a la circulación extracorpórea.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo principal:

Demostrar que la pauta, una dosis antes y otra después de finalizada la circulación extracorpórea, disminuye el sangrado postquirúrgico y el SIRS.

Estudiar los efectos clínicos del ácido tranexámico sobre:

Volumen de sangrado y requerimientos de hemoderivados.

Incidencia de SIRS y shock vasopléjico.

Impacto a nivel clínico.

Mortalidad, morbilidad, estancia en UVI y hospitalaria.

2.2.2 Objetivo secundario:

Estudiar los efectos biológicos del ácido tranexámico sobre:

La Coagulación.

La Fibrinólisis.

El sistema complemento.

La inflamación.

El daño tisular.

Analizar los factores de riesgo asociados al sangrado postoperatorio:

Genéticos.

Clínicos.

Analíticos.

3. Diseño, entorno, pacientes, procedimientos y análisis estadístico

3.1. Tipo de estudio.

Estudio experimental cuyo factor de exposición es la administración de ácido Tranexámico, con la misma pauta de administración que el estudio de cohorte que originó la formulación de la hipótesis que se quiere confirmar. Se trata de un ensayo clínico en fase IV (RD 561/1993) aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 horas de duración, con grupos paralelos, de eficacia del ácido tranexámico en la prevención del sangrado postoperatorio y del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en pacientes sometidos a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea.

Para el análisis de los factores asociados con el sangrado se seleccionaron los pacientes que no recibieron profilaxis antifibrinolítica, realizando un estudio descriptivo de diseño híbrido de casos-controles anidado en una cohorte, cuya variable dependiente fue “sangrado excesivo” (Ver apartado: 3.6 Definición y registro de variables).

3.2 Entorno

La realización del estudio se llevó a cabo en una Unidad médico-quirúrgica de Medicina Intensiva de 24 camas, del Hospital Universitario de Canarias (S.C.Tenerife), centro de tercer nivel que sirve de referencia para patología cardiovascular del área comprendida por la Isla de Tenerife, La Palma, La Gomera y EL Hierro, con una población estable censada de 956.352 habitantes (2005). Centro donde se realizan alrededor de unas 350 intervenciones de cirugía cardíaca anuales, cuyos postoperatorios transcurren en dicha unidad.

3.3 Fecha de realización

El estudio se llevó a cabo entre los meses de Febrero de 2002 y Mayo de 2002, tras la aprobación por parte del Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias, así como de la Agencia Española del Medicamento (AGEMED).

3.4 Pacientes

Inicialmente se incluirían todos los pacientes que de forma electiva y consecutiva se fuesen a intervenir de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, que cumplieran los criterios de inclusión, ninguno de exclusión y que tras haberseles explicado y entendido el procedimiento a realizar, diesen su autorización expresa a participar en el ensayo, además de la autorización de manipulación de material genético.

3.4.1 Selección de pacientes

A. Criterios de inclusión.

Se incluirán a priori todos los enfermos que sean intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea en el Hospital Universitario de Canarias, y que cumplan las siguientes condiciones:

- Edad superior a los 18 años.
- Cirugía electiva.
- Consentimiento informado firmado.
- Que no posean ningún criterio de exclusión.

B. Criterios de exclusión.

- Aquellos pacientes sometidos a cirugía cardíaca sin circulación extracorpórea.
- Cirugía cardíaca urgente.
- Pacientes que hubiesen recibido tratamiento fibrinolítico en las 48 horas previas a la cirugía.
- Pacientes con alteraciones de la hemostasia previa a la cirugía.
- Pacientes que estuviesen tomando AINEs o inmunosupresores.
- Pacientes menores de 18 años y mujeres embarazadas.
- Pacientes con disfunción renal previa con una Creatinina sérica > 2 mg/dl.
- Pacientes con hemorragia masiva de vías urinarias superiores.
- Pacientes con disfunción hepática que condicione la existencia de un trastorno de la coagulación (trombopenia o TP<60%).
- Pacientes con sepsis confirmada previa a la cirugía (endocarditis).
- Hipersensibilidad al fármaco investigado.
- Negativa a participar en el estudio.

3.4.2 Randomización y codificación de los participantes.

Tras verificar los criterios de inclusión/exclusión y obtener el consentimiento informado por escrito, los pacientes fueron randomizados mediante el uso de una tabla de números pseudoaleatorios bajo la custodia del servicio de Farmacia del Hospital, quienes velarían por el adecuado enmascaramiento del participante y del observador hasta la completa finalización del estudio.

La asignación al grupo de tratamiento fue de la siguiente manera:

Conforme el equipo de cirujanos iban incluyendo a los pacientes, de forma consecutiva, en el estudio se les asignaba un número de protocolo, que se comunicaba al Servicio de Farmacia, el cual en función del orden de entrada de los casos asignaba a un número pseudoleatorio, de modo que los enfermos con números pares recibieron tratamiento con ácido tranexámico y se les asignó la letra A. Los enfermos con números impares recibieron placebo y se les otorgó la letra B. Esta información quedó registrada en sobres cerrados en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Canarias. Todos los enfermos que se fueron incluyendo en el estudio fueron identificados por un número de tres dígitos consecutivos (número de protocolo) y tres iniciales que correspondían a su primer nombre y dos apellidos.

3.5 Descripción de la intervención experimental

3.5.1 Fármaco en estudio y dosis: ácido tranexámico

El Ácido Tranexámico es un derivado sintético del aminoácido lisina (estereoisómero trans del ácido 4-aminobutilciclohexano carboxílico) que posee efecto antifibrinolítico a través del bloqueo reversible de los sitios de unión de la lisina en la molécula del plasminógeno, induciéndole un cambio conformacional¹⁶⁰. Es presentado en ampollas conteniendo:

- ◆ Ac. Tranexámico 500 mg D.C.I.
- ◆ Excipiente: Agua estéril.

3.5.2 Fármaco control: placebo (Salino 0,9%)

La presentación utilizada fué idéntica a la del fármaco en estudio.

3.5.3 Posología y duración

La dosis utilizada fué de 2 gr. justo tras la incisión quirúrgica de la esternotomía previo a la entrada en bomba, se diluyeron 4 ampollas en 250 cc de suero salino 0.9% infundiéndolos en 20 minutos, y otros 2 gramos tras la neutralización de la heparina con protamina.

3.5.4 Distribucion del tratamiento

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron randomizados 1:1 en dos grupos terapéuticos:

- ◆ **Grupo A:** recibieron tratamiento con ácido tranexámico en la forma indicada.
- ◆ **Grupo B:** recibieron placebo.

La Farmacia del Hospital suministró las ampollas con el producto o el placebo al anestesista/perfusionista, según corresponda por la randomización realizada, quedando como depositaria de la identificación del producto suministrado.

3.6 Definición y registro de variables

Para tal fin se creó un cuaderno de recogida de datos (C.D.R.) para cada uno de los participantes en el estudio.

Dentro del objetivo principal del estudio destacan como variable independiente, explicativa o de exposición el uso o no de tranexámico, y como variables dependientes principales el sangrado a las 24 horas, el desarrollo de SIRS (tabla 2), que fue definida como aquel cuadro que cursa con hipertermia (temperatura >38°C), índice cardíaco (IC) >2.5 L/min/m² e índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) <1600 dinas·sg/cm⁵·m²; el desarrollo de shock vasopléjico (tabla 3) definido como hipotensión grave y mantenida (PAM menor de 70 mmHg) que ocurre en las primeas 4-6 horas tras la desconexión de la circulación extracorpórea en aquellos pacientes con SIRS y que precisan vasopresores (fundamentalmente noradrenalina) durante al menos 4 horas para mantener un tensión arterial adecuada, tras la correcta replección de volumen.

Tabla 2. Criterios de SIRS

- Hipertermia (Temperatura >38°C).
- Índice cardíaco (IC) >2.5 L/min/m².
- Índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) <1600 dinas·sg/cm⁵·m².

Tabla 3. Criterios de shock vasopléjico.

Los anteriores más:

- Hipotensión: tensión arterial sistólica (PAM) <70mmHg, en las 4-6 primeras horas.
- Empleo de vasopresores, noradrenalina, tras correcta replección de volumen, al menos 4 hr y una dosis mayor de 0.2 µg/kg/min.

Dentro del objetivo secundario y con motivo de analizar los factores de riesgo asociados al sangrado postoperatorio así como la fisiopatología del mismo, se creó una variable nueva denominada “sangrado excesivo” (tabla 4) que se definió como aquel sangrado mayor de 1 litro en las primeras 24 horas.

Tabla 4. Criterios de sangrado excesivo.

- Sangrado superior a 1 litro en las primeras 24 horas del postoperatorio.

3.6.1 Variables a controlar

De forma prospectiva se recogieron datos epidemiológicos, genéticos, clínicos, y analíticos. Las variables de medidas repetidas fueron registradas preoperatoriamente, previo a la exposición, durante la intervención y tras la misma, en el postoperatorio inmediato (a la llegada a la Unidad de Medicina Intensiva), a las 4 horas de estancia, a las 24 horas y en el momento del evento del evolutivo dentro de la Unidad, así como al finalizar su estancia hospitalaria.

3.6.1.1 Datos de filiación

Todos los pacientes fueron filiados por sus siglas, número protocolo, fecha de nacimiento, sexo y fecha de intervención quirúrgica que coincidía con el ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Se registró la edad, sexo y los datos de filiación comentados. Datos epidemiológicos y factores de riesgo cardiovascular (presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, hábito tabáquico, dislipemia e índice de masa corporal).

Datos analíticos preoperatorios: hemograma, parámetros de coagulación y fibrinólisis que sirvieran de referente tras la intervención, parámetros de bioquímica con perfil lipídico y Hb glicosilada, parámetros de función renal. También se extrajo un tubo de suero y plasma, que fueron centrifugados a 3000 rpm durante 10-15 min, y tras codificarlos fueron congelados a -80°C hasta que se realizaron las determinaciones analíticas complementarias.

Se registró el tipo de cardiopatía de base (coronaria, valvular, mixta y otras) así como la historia previa de la enfermedad (infarto de miocardio previo o angina de pecho, y grado funcional en la patología valvular), afectación de la función miocárdica previa a la intervención (cuantificada mediante la fracción de eyección calculada en el estudio prequirúrgico) y los datos anatómicos y funcionales del estudio hemodinámico (coronariografía y ventriculografía o ecocardiografía) prequirúrgicos.

Presencia de patología previa como broncopatía, insuficiencia renal, afectación hepática, alergias constatadas y otras. La medicación que el paciente tomaba hasta el momento de la intervención, fundamentalmente vasodilatadores (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y calcioantagonistas) y antiagregantes plaquetarios.

Se estimó el riesgo quirúrgico mediante PARSONNET y la gravedad mediante APACHE II, APACHE III y SAPS-II.

3.6.1.2 Técnica anestésica

El método anestésico empleado, fué el mismo en todos los pacientes. La inducción anestésica se llevó a cabo mediante la administración de una benzodiazepina, diazepam (0.15mg/Kg) o midazolam (0.07mg/Kg); analgesia con fentanilo (3-4µg/Kg) o remifentanilo (0,15- 0,2 µg/Kg/min) y relajación muscular con

rocuronio (0,6 mg/Kg). En pacientes con antecedentes de broncopatía crónica o inestabilidad hemodinámica se empleó etomidato (0.3-0.5mg/Kg). Finalmente se administraba un bolo de lidocaína (0.7-1mg/Kg).

El mantenimiento se consiguió mediante O₂/N₂O al 50% hasta la salida de la circulación extracorpórea momento en el que se continuaba con O₂ al 100% o mezcla de O₂/aire al 50%. Como gases anestésicos se emplearon isoflurano o sevoflurano a 1 MAC, en función del estado hemodinámico del paciente. Así mismo se administraron dosis repetidas de fentanilo, benzodiazepinas y relajantes musculares según el estado del paciente. La monitorización se realizó mediante registro continuo de dos derivaciones del electrocardiograma. Canulación de arteria radial para tensión arterial, colocación de catéter de Swan-Ganz a través de la vena yugular interna derecha o acceso subclavio, para monitorización continua del gasto e índice cardíacos, de la saturación venosa mixta y de las precargas. Sondaje urinario para diuresis horaria, registro rectal de la temperatura y realización de ecocardiografía transesofágica.

3.6.1.3 Intervención quirúrgica

Todas las intervenciones fueron realizadas por el equipo quirúrgico del Hospital Universitario de Canarias constituido por cuatro cirujanos cardíacos. El circuito extracorpóreo estaba compuesto por un oxigenador de membrana Optima XP (Cobe) o Quantum (Bard), un circuito extracorpóreo Tygon[®] y una bomba centrífuga Medtronic Biopump[®]. La solución de cebado consistió en 1000ml de Ringer Lactato, 500ml de bicarbonato 1/6 molar y 30mg (10mg/ml) de heparina sódica. Al comienzo de la circulación extracorpórea se administraron en infusión continua 250ml de manitol al 20%. Empleando una hipotermia de 28-30°C, el flujo de la bomba se ajustó para mantener una presión arterial media de >45mmHg y un índice de flujo de 2,2l/min/m². Cardioplejia sanguínea Sth Thomas 4:1 a 12°C. Para revertir la heparina se empleó protamina en una proporción 1:1,3 (heparina/protamina) y según heparinemia (Hepcom, HMS). No se empleó filtro arterial. En todos los casos se utilizó recuperador sanguíneo (COBE, Brat2), con filtros de 40 micras.

Se recogió el tipo de intervención quirúrgica llevada a cabo, recambio valvular, revascularización coronaria, cirugía mixta, reintervenciones y otras (cierre de CIA); los tiempos de circulación extracorpórea y de clampaje aórtico (tiempo de

isquemia o bypass); la cantidad total de heparina suministrada durante la CEC, la dosis de protamina utilizada en la reversión, los tiempos de ACT mantenidos durante la intervención, las incidencias intraoperatorias fundamentalmente el empleo de aminas (inotrópicos y/o vasoconstrictores), reentrada en bomba, niveles de ácido láctico durante la CEC, la temperatura mantenida durante la CEC y la incidencia de sangrado quirúrgico, el volumen tratado con el recuperador de sangre y la necesidad de hemoderivados.

3.6.1.4 Variables postoperatorias

Variables recogidas durante su estancia en UMI y la estancia hospitalaria de cada individuo.

Previa e inmediatamente después de la llegada del paciente se procedió de forma rutinaria a la monitorización hemodinámica, ventilatoria y analítica como se describe a continuación.

La monitorización de constantes vitales (frecuencia cardíaca, respiratoria, saturación de oxígeno y registro electrocardiográfico) se llevó a cabo mediante monitores instalados en cada cubículo de recepción. Las variables hemodinámicas (índice cardíaco, saturación venosa mixta, tensión arterial sistémica y pulmonar y temperatura central) se monitorizaron de forma continua mediante las mediciones tomadas por el catéter de arteria pulmonar. La presión venosa central, presión capilar pulmonar, los índices de resistencias vasculares sistémicas y pulmonares se registran a la llegada, 4 y 24 horas de la intervención, de forma rutinaria. En pacientes inestables se llevaron a cabo tantos controles como fueron necesarios hasta corregir la situación. El empleo de vasopresores (noradrenalina) o aminas inotrópicas (dopamina, dobutamina, milrinona) fueron registrados en el momento de su inicio hasta la suspensión de los mismos, así como la dosis máxima utilizada.

Los pacientes fueron conectados a ventilación mecánica (Evita-2, Dräger®) y se recogieron los parámetros ventilatorios y de mecánica respiratoria a la llegada y tras el reajuste inicial una vez obtenida una gasometría de control. Se anotó el momento de la extubación y la duración total de la ventilación mecánica.

Los controles analíticos consistieron en la determinación de una bioquímica general (urea, creatinina, glucosa, sodio, potasio, calcio, cloro, magnesio, CPK, CPK-MB y ácido láctico), hematológica (hematocrito, hemoglobina, recuento y fórmula leucocitaria, actividad de protrombina, INR, TTPA, plaquetas, fibrinógeno,

dímero D, antirombina III) y gasométrica a la llegada, a las 4, las 12 horas y a las 24 horas postoperatorias. También se extrajeron un tubo de suero y plasma, a la llegada, a las 4 horas y 24 horas que fueron centrifugados a 3000 rpm durante 10-15 min, y tras codificarlos fueron congelados a -80°C hasta que se realizaron las determinaciones analíticas complementarias para la determinación sérica de citokinas (IL-6, sTNFR tipo II, leptinas), de la activación de la fibrinólisis (t-PA y PAI-1) y del complemento (C3, C4, Factor B, C1-inhibidor, C1q y C7), a la entrada en bomba, a la llegada, 4 y 24 horas postoperatorias.

Asimismo, se extrajo sangre para el análisis de los polimorfismos genéticos descritos en los genes del t-PA, factor II y PAI-1.

Se registró el volumen de drenado de los tubos de toracotomía en los mismos momentos que las determinaciones analíticas, otorgándoles un carácter aditivo, así como el volumen de drenado total, que quedó definido como aquel volumen drenado hasta la retirada de los tubos de drenaje. Se registraron las necesidades transfusionales en cada uno de los momentos de registro.

Se anotó el tiempo de estancia tanto en la unidad de cuidados intensivos como la hospitalaria, el tiempo de ventilación mecánica, aparición de infecciones (neumonía, sepsis por catéter y otras), arritmias, infartos postoperatorios, eventos cerebrovasculares, encefalopatía, fracaso renal agudo, síndrome de bajo gasto cardíaco ($IC < 2.2 \text{ L/min/m}^2$, $PCP < 18 \text{ mmHg}$), y shock cardiogénico ($IC < 2.2 \text{ L/min/m}^2$, $PCP > 18 \text{ mmHg}$, $TAS < 90 \text{ mmHg}$ ó disminución $> 40 \text{ mm Hg}$ sobre la TA basal).

3.6.2 Determinaciones analíticas

3.6.2.1 Determinación de citokinas

Los niveles séricos de IL-6 y sTNFR tipo II fueron medidos en un sistema automático selectivo de acceso continuo para enzimoimmunoensayo que utiliza un sustrato quimioluminiscente, (IMMULITE ONE[®] de DPC, DIPESA), siguiendo las recomendaciones del fabricante.

El método consiste en un ensayo inmunoquimioluminiscente tipo sandwich que utiliza dos anticuerpos frente a las proteínas a medir (IL-6 y sTNFR tipo II), uno monoclonal específico, fijado a la fase sólida y otro policlonal conjugado a fosfatasa alcalina. Tras la adición del sustrato quimioluminiscente (éster fosfato de

adamantil dioxeno), la enzima lo hidroliza, resultando un intermediario inestable que emite luz proporcionalmente a la concentración del compuesto a medir en la muestra.

El rango de valores normales aceptado oscila para la IL-6 desde indetectable hasta 8.1 pg/ml. El límite superior del rango de calibración es de 1000pg/ml. El sTNFR tipo II presenta un rango de valores normales entre 1,91 y 8,51 ng/ml. El límite superior del rango de calibración es de 145 ng/ml, en caso de presentar lecturas ópticas mayores al límite superior la muestra se diluyó y la concentración se corrigió por un factor (x10). Los niveles séricos de leptina fueron medidos usando un ensayo inmunoradiométrico, en caso de superar el nivel de 50 ng/ml la muestra era diluida y corregida por el factor de dilución (IRMA) (Diagnostic Division Abbott).

3.6.2.2 Determinación del complemento

Los niveles séricos de C3, C4, C1-inhibidor, C1q, Factor B fueron determinados por medio de nefelometría (IMMAGE-Beckman Instruments. Inc. Fullerton, CA). El C7 se determinó por medio de inmunodifusión radial.

3.6.2.3 Determinación de los parámetros de coagulación y fibrinólisis

Los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno tipo-I (PAI-1) y del activador tisular del plasminógeno (t-PA) se midieron mediante un test de ELISA (IMUBIND[®], America Diagnostica Inc., Stanford, Connecticut, USA). Para la determinación funcional de la antitrombina se utilizó un test cromogénico automatizado (BERICHROM[®], Dade Behring Inc., Newark, USA).

3.6.2.4 Análisis de los polimorfismos

Los polimorfismos estudiados fueron mayoritariamente del tipo SNP (single-nucleotide polymorphism, es decir cambios de una base nitrogenada por otra en la secuencia del ADN) y para su detección se optó, en primer lugar, por un método robusto y adecuado al número de muestras a procesar como es el PCR-RFLP ("restriction fragment length polymorphism" o polimorfismo del tamaño de los fragmentos de restricción). Cuando no fue posible desarrollar un ensayo RFLP para un polimorfismo, se utilizó un método basado en la migración diferente de fragmentos de ADN en función de su secuencia al ser sometidos a electroforesis en acrilamida de bajo crosslinking y temperatura controlada (método SSCP: single strand conformation polymorphism).

El tipo de polimorfismo consistente en la presencia de un número variable de repeticiones en tandem (VNTR, "variable number tandem repeats") se puede detectar analizando el tamaño de los productos amplificados directamente, sin necesidad de usar enzimas de restricción ni de detectar variantes conformacionales basadas en cambios en la secuencia.

El método RFLP consiste en utilizar la especificidad de las enzimas de restricción para reconocer secuencias concretas en el ADN (dianas de restricción) y cortar sólo aquellas moléculas que coincidan 100% con esta secuencia. Utilizando enzimas de restricción que tengan su diana en la secuencia polimórfica, el análisis electroforético de la digestión enzimática permite distinguir los alelos en función del tamaño de los fragmentos de ADN generados (RFLP, restriction fragment length polymorphism o polimorfismo del tamaño de los fragmentos de restricción).

El método SSCP consiste en someter a los fragmentos amplificados del gen, una vez desnaturalizados para separar ambas cadenas, a una electroforesis en matrices de acrilamida especialmente diseñadas (bajo crosslinking: 99 partes de acrilamida y 1 parte de bisacrilamida), con variable proporción de glicerol (5 - 10%), a bajas temperaturas de electroforesis (4 -14 °C). Los geles son posteriormente teñidos con plata para evidenciar las variaciones en la migración de las distintas cadenas de ADN en función de su secuencia. El uso de controles de secuencia conocida permite asignar a cada patrón electroforético un alelo concreto.

La sistemática de trabajo:

El DNA lo obtenemos a partir de aproximadamente 3 ml de sangre, la cual es extraída con un anticoagulante como puede ser EDTA o Citrato sódico al 3.8%. Las células blancas son digeridas con proteinasa K, a continuación es extraído el DNA con fenol/cloroformo y precipitado con etanol. En última instancia se resuspende el DNA en buffer TE (10 mM tris ClH y 1 mM EDTA).

La Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite fabricar un número teóricamente ilimitado de copias, a partir de un fragmento de DNA.

Básicamente la PCR es un método << in vitro >> para la síntesis enzimática de secuencias específicas de DNA, utilizando para ello dos oligonucleótidos o *primers* de 15-25 bases, que hibridan en hebras y flancos opuestos del fragmento

de DNA a amplificar. Este proceso se realiza en ciclos en los que se varía la temperatura.

En general cada ciclo se divide en tres fases:

1.-DESNATURALIZACIÓN de DNA: separación de las dos hebras que se lleva a cabo calentando la muestra a 94-95°C durante varios minutos. En el primer ciclo se suele dar 95°C durante 5 minutos, ya que el DNA a desnaturalizar es de gran tamaño; posteriormente, el DNA a desnaturalizar es el fragmento sintetizado en ciclos previos, de pequeño tamaño, por lo que 94°C durante 1 minuto es suficiente. Cuando el fragmento de DNA a amplificar es de gran tamaño (por encima de 2.000 bases) o muy rico en C y G, hace falta incrementar el tiempo de desnaturalización, a 95°C, y/o añadir DMSO en la reacción.

2.-HIBRIDACIÓN de los primers o unión de los oligonucleótidos a sus secuencias complementarias. Con descenso de la temperatura, que va a ser específica dependiendo de la T_m de cada *primer*, generalmente se realiza 5° C por debajo de la temperatura de fusión de los *primers*.

3.-EXTENSIÓN de las cadenas, hay que adecuar la temperatura para que pueda actuar la polimerasa y de esta forma sintetizar el fragmento de DNA delimitado por los *primers*, esta temperatura es de 72°C durante 1 minuto. Con este tiempo se consigue amplificar secuencias de más de 1000 pares de bases.

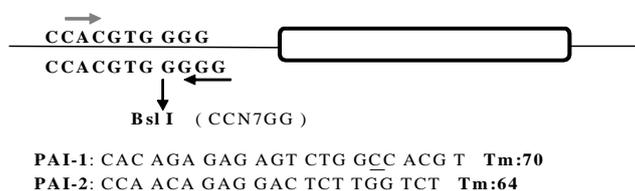
La replicación del DNA se produce en un tubo de ensayo: en presencia de abundantes deoxinucleótidos trifosfato y magnesio, la enzima DNA polimerasa sintetiza, empezando por el extremo 3' de los *primers* hibridado, una nueva hebra de DNA, usando la molécula madre como molde. Si este proceso se repite un número n de veces, al final del proceso tendremos dos potencia de n copias de la región de DNA delimitada por los *primers*. Por tanto, a partir de unas pocas moléculas de DNA es posible conseguir cantidades suficiente de un segmento para análisis bioquímico.

Al terminar el proceso existe una extensión final que se realiza a una temperatura de 72°C durante 20 minutos, para permitir que todas las moléculas que no se han terminado de formar lo hagan.

Polimorfismo G4/G5 en la región promotora (nt -675) del gen PAI-1. (Figura-5).

Se determinó mediante PCR-RFLP utilizando un primer mutado que crea un lugar de reconocimiento BslI en el alelo G5. Las condiciones de amplificación eran iguales a las descritas, utilizando los primers: PAI-1: 5'-CACAGAGAGAGTCTGGCCACGT-3' y PAI-2: 5'-CAACAGAGGACTCTTGGTCT-3' y calentado a 60C. Los productos de digestión BslI eran analizados en geles de acrilamida al 5% lo cual revelaba el alelo 5G como bandas de 77 + 22 bp mientras que el alelo 4G permanecía como una banda de 98 bp.

Figura-5. PROMOTOR DE PAI-1: POLIMORFISMO G4-G5 @ -675



PCR:

30 µl H₂O
 10 µl polymejor 5x
 5 µl 10x PCR Buffers (15 mM Mg, pH9.0)
 2 µl 2.5 mM dNTPs
 1 µl primers (PAI-1 + PAI-2) a 25 µM
 1 µl Taq DNA polimerasa. (1 u)

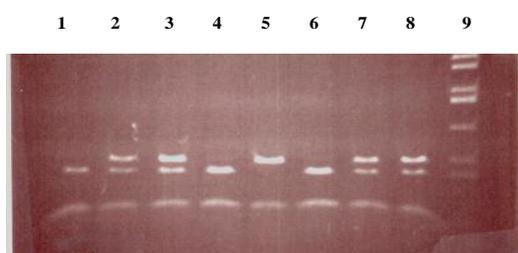
Condiciones de PCR:

95°,5 min.....(94°/60°/72) 1min.cada, x 30 ciclos

.....24 µl /tubo + 1 µl DNA

digerir con Bsl I/ Buffer #3 @ 55° 1 a 3 horas

Alelo G4: 98 pb
 Alelo G5: 77 + 22 pb



#muestras 1, 4 y 6:
 Homozigotos 5.5
 #muestras 2,3,7 y 8:
 Heterozigotos 4.5
 #muestra 5
 Homozigoto 4.4
 # calle 9: marcador
 de peso molecular

← 98 pb
 ← 77 pb

Polimorfismo G20210A del gen del Factor II. (Fig.6)

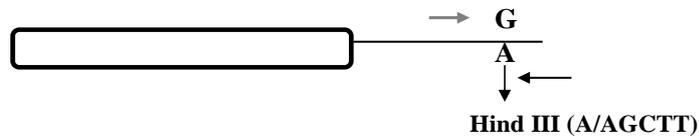
Los primers utilizados son:

PTR1: TCT AGA AAC AGT TGC CTG GC – 3'

PTR2: ATA GCA CTG GGA GCA TTG AAG C – 3'

Fig. 6. Protocolo de trabajo para el gen del Factor II.

Mutación G20210A en el gen de la Protrombina
(Factor II)



PTR1: TCT AGA AAC AGT TGC CTG GC **Tm:60**

PTR2*: ATA GCA CTG GGA GCA TTG AAG C **Tm:66**

PCR:

30 µl H₂O

10 µl polymejor 5x

5 µl 10x PCR Buffers (15 mM Mg, pH9.0)

2 µl 2.5 mM dNTPs

1 µl primers (PTR1 + 2) a 25 µM

1 µl Taq DNA polimerasa. (1 u)

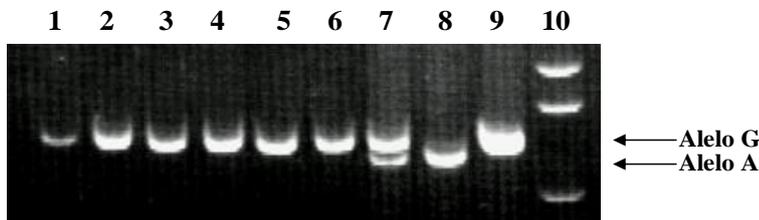
.....24 µl /tubo + 1 µl DNA

Condiciones de PCR:

95°,5 min.....(94°/60°/72) 1min.cada, x 30 ciclos

digerir con **Hind III** (promega)/ Buffer D @ 37° toda la noche

Alelo G: 345 pb
Alelo A: 322 + 23 pb



Calles 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 9: Homocigotos GG

Calle7: Heterocigoto GA

Calle 8: Homocigoto AA

Polimorfismo I/D del gen Activador Plasminógeno Tisular (tPA) (Fig.7)

El polimorfismo consiste en una Inserción o Delección de secuencias Alu en el intron 8 del gen. Se ha descrito un mayor riesgo de patología cardiovascular en sujetos homocigóticos II.

Fig. 7 Protocolo de trabajo para el gen del t-PA

Polimorfismo I/D del gen Activador Plasminógeno Tisular (tPA)

Primers:

tPA 1: AGA GTT CCG TAA CAG GAC AG **Tm:60°**

tPA2: AGA AGG AGA CTC AGT CAA CC **Tm:60°**

PCR:

30 µl H₂O

10 µl polymejor 5x

5 µl 10x PCR Buffers (15 mM Mg, pH9.0)

2 µl 2.5 mM dNTPs

1 µl primers (PTR1 + 2) a 25 µM

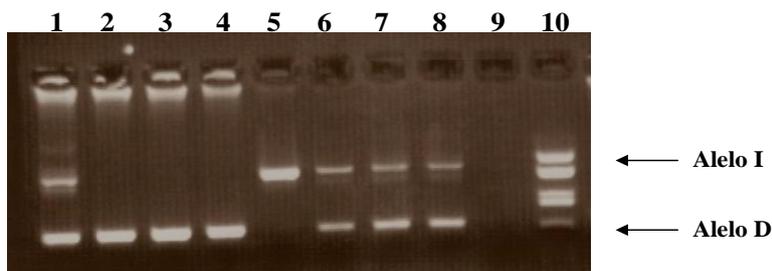
1 µl Taq DNA polimerasa. (1 u)

.....24 µl /tubo + 1 µl DNA

Condiciones de PCR:

95°,5 min.....(94°/55°/72) 50 seg.cada, x 30 ciclos

Alelo I: 500 pb
Alelo D: 188 pb



Calles 2, 3 y 4: Homocigotos DD

Calle1, 6, 7 y 8: Heterocigoto GA

Calle 5: Homocigoto II

Calle 9: control negativo

Calle 10: Marcador de peso molecular conocido (puc19/HaeIII)

3.6.2.5 Estrategias de control genómico

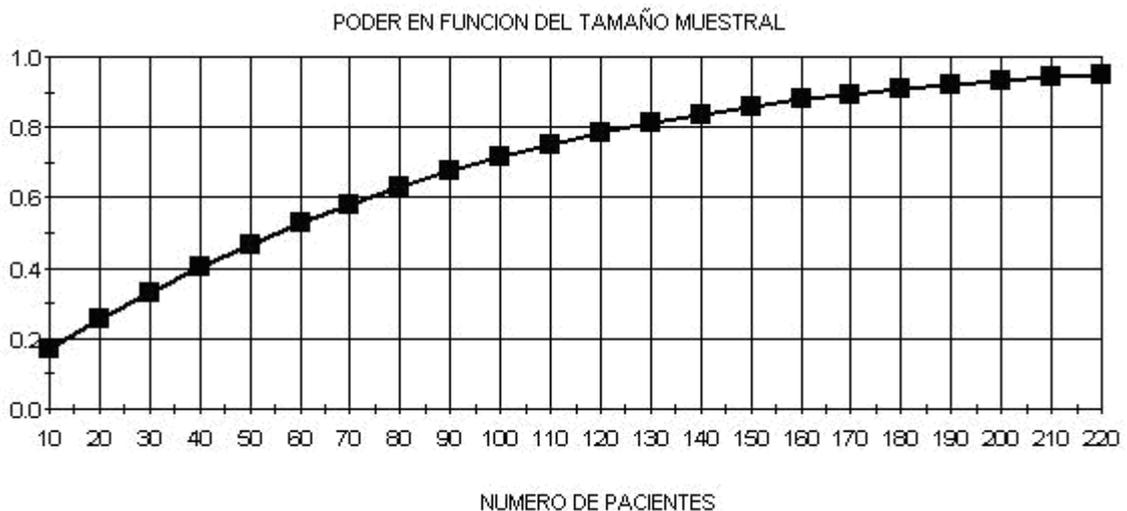
Los estudios de asociación bien diseñados y analizados con rigor son una de las principales herramientas para investigar el papel patogénico de genes candidatos en el desarrollo de enfermedades de determinismo complejo. La diversidad genética de las poblaciones en estudio justifica que los hallazgos de varios estudios de asociación sobre un mismo polimorfismo genético no sean superponibles y en ocasiones resulten en conclusiones opuestas. Este hecho refuerza la necesidad de estudiar el posible papel de cada polimorfismo candidato en la población de interés, ya que no se puede asumir que los polimorfismos más relevantes en el desarrollo de una patología sean universales. Una limitación importante de los estudios de asociación son los falsos positivos (asociaciones espúreas), que pueden explicarse por la presencia de estratificación poblacional²²⁷. Para evitar este sesgo, llevaremos a cabo estrategias de control genómico²²⁸, incluyendo entre los polimorfismos analizados 23 marcadores neutros (repeticiones Alu bialelicas) distribuidos por diversos cromosomas.

3.7 Análisis estadístico

3.7.1 Estimación del tamaño muestral

Para la determinación del tamaño de la muestra se han utilizado como puntos de referencia los resultados del estudio previo. La incidencia global de aparición de Síndrome de Respuesta Inflamatoria en un nuestro medio es de un 24%, si deseamos disminuir dicha incidencia en un 50%, es decir a un 12%, para un error α del 5% (de una sola cola) y una potencia $(1-\beta)$ del 80% se precisarían 126 pacientes en cada una de las ramas, es decir, un total de 252 pacientes. (Fig.8)

Fig. 8. Representación del poder estadístico en función del tamaño muestral.



Alfa= 0,05, Colas= 1, tasa 1= 0,24, Cola 2= 0,12

3.7.2 Las hipótesis del estudio

El objetivo de esta tesis es conocer si el tranexámico reduce la cantidad de sangrado en el postoperatorio y la proporción de pacientes que presentan SIRS, en cirugía cardíaca con uso de circulación extracorpórea.

De este objetivo se derivan las siguientes hipótesis generales nulas y alternativas:

$$H_0: \Pi_{\text{tranexámico}} - \Pi_{\text{placebo}} \leq 0$$

$$H_1: \Pi_{\text{tranexámico}} - \Pi_{\text{placebo}} > 0$$

Donde $\Pi_{\text{tranexámico}}$, representa la proporción poblacional de pacientes que responden positivamente al tratamiento (no sangrar y no presentar SIRS) y Π_{placebo} representa la proporción de poblacional de pacientes que responden positivamente al placebo.

La comparación tranexámico versus placebo será considerada de superioridad en eficacia terapéutica para el primero en las variables respuestas: 1) cantidad de sangrado y 2) aparición de SIRS.

Los datos usados para el análisis principal serán “por intención de tratar”, procedentes de todos los pacientes aleatorizados que hayan tomado, como mínimo, una dosis de la medicación de estudio o el placebo, a doble ciego.

Para estimar el beneficio absoluto en un paciente que recibe tratamiento con Tranexámico frente a un paciente que recibe placebo se llevará a cabo un análisis de regresión logística condicional por máxima verosimilitud de acuerdo a la técnica propuesta por Harrell²²⁹. Por otra parte, como la proporción de respuesta esperada en el grupo tratamiento es del 12%, esto produciría un número bajo de eventos positivos, por tanto se aplicaría una prueba logística condicional exacta, de acuerdo al procedimiento propuesto por Metha y colaboradores²³⁰. En el modelo la variable de respuesta será presentar SIRS antes de las 24 horas tras el comienzo del tratamiento. La otra variable respuesta, sangrado a las 24 horas será estimada mediante pruebas univariadas y ajustada para posibles variables confusoras mediante el análisis de la covarianza (ANCOVA). La variable principal independiente será tipo de tratamiento (tranexámico vs control), mientras que las variables a controlar serán las descritas en el apartado 3.6.1.

3.7.3 Procesamiento de los datos

Las variables categóricas se codificarán en binarias o en más de dos categorías según lo apropiado. Las variables ordinales de más de dos categorías ascendentes o descendentes y las variables numéricas discretas se codificarán con respecto al menor nivel o valor. Las variables numéricas continuas cuando se estratifiquen serán en base a alguna clasificación clínica de reconocido interés o bien en base a los terciles correspondientes de su distribución, para así poder identificar la posible existencia de puntos de corte con significación clínica aplicables en nuestra muestra. Se usará un método estándar de análisis exploratorio de datos para la descripción de cada una de las variables.

Se explorará el tipo de distribución y cumplimiento de la homocedasticidad de la varianza; en el caso que se precise, se procederá a la transformación de los datos. Los datos se expresarán en frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y en medias con su intervalo de confianza al 95% para las variables

numéricas, según recomienda la metodología CONSORT para los ensayos clínicos. En el caso del estudio de casos y controles anidado a una cohorte de pacientes que no recibieron tranexámico para estudiar el sangrado postoperatorio los datos vendrán expresados en frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y mediana con su rango intercuartil para las variables cuantitativas. Para comparar variables categóricas se aplicarán las pruebas de χ^2 de Pearson y el test exacto de Fisher según proceda. La tendencia lineal se explorará también con la prueba χ^2 en las variables con más de dos categorías ascendentes o descendentes. A través de las medidas de asociación evaluaremos la intensidad de la relación entre la exposición (tratamiento) y la respuesta (SIRS), con su correspondiente intervalo de confianza (z_{α} , de una cola). Obtendremos el número de sujetos que será necesario tratar (NNT) a través del inverso de la diferencia (absoluta) de incidencias acumuladas, con su intervalo de confianza. El modelo condicional de regresión logística binaria (método condicional) se usará para ajustar la estimación de la variable predictora por posibles variables confusoras observadas del análisis univariante, si estas presentaran una $P < 0,1$. El peso relativo de las variables independientes se valorará mediante su contribución porcentual al cambio del coeficiente en la variable problema. Los efectos ajustados de cada variable independiente se valorará mediante el cálculo de la "Odds Ratio" (OR) de SIRS con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Las comparaciones de medias entre grupos se llevarán a cabo con la prueba t de Student no apareada si su distribución es normal, o el test no paramétrico U de Mann-Whitney si su distribución no cumpliera los criterios exigidos para su aplicación. Para estudiar el posible efecto de una variable de más de 2 categorías sobre una respuesta cuantitativa utilizaremos el análisis de la varianza, en el caso de rechazar la hipótesis nula se realizarán contrastes a posteriori para estimar el efecto de cada uno de los factores con las test de Scheffé y Tukey. Para analizar los efectos intrasujeto e intergrupo en las variables de medidas repetidas utilizaremos el MANOVA. Así para valorar el efecto ajustado de la variable predictora tratamiento en el sangrado a las 24 horas se usará el análisis de la covarianza con las covariables potencialmente confusoras o el análisis multivariado de la covarianza para determinar el efecto del polimorfismo del PAI-1 en la evolución del sangrado. Se usarán modelos parciales para tal fin si el número de eventos es insuficiente. La asociación lineal se analizará mediante el coeficiente

de correlación de Spearman (r_s) tanto para las variables ordinales como para las numéricas continuas, evitando así que el índice de correlación se vea afectado por valores anormalmente alejados. Además se emplearán correlaciones parciales, ajustando por las variables confusoras de interés para el análisis de variables cuantitativas (ej. sangrado, IMC, leptinas).

Para observar el efecto del tranexámico sobre el sangrado en los distintos genotipos de los polimorfismos estudiados, en particular del polimorfismo del PAI-1, se agruparan a los sujetos en seis grupos, en función de la administración de tranexámico (si/no) y las variantes alélicas del polimorfismo en cuestión (4G/G;4G/5G;5G/G), realizándose una comparación de rangos de sangrado entre los distintos grupos con las pruebas de Kruskal-Wallis y Jonckheere-Terpstra, siendo esta última la preferida dado el carácter de ordenación natural a priori del polimorfismo estudiado.

La significación estadística se establece para un valor de $P < 0,05$. Para las variables principales del estudio los valores de P serán exactos. Se utilizará el paquete estadístico SPSS 12.2 (SPSS Inc.Chicago, IL. USA) y StatXact 5.0.3. (Cambridge, MA)

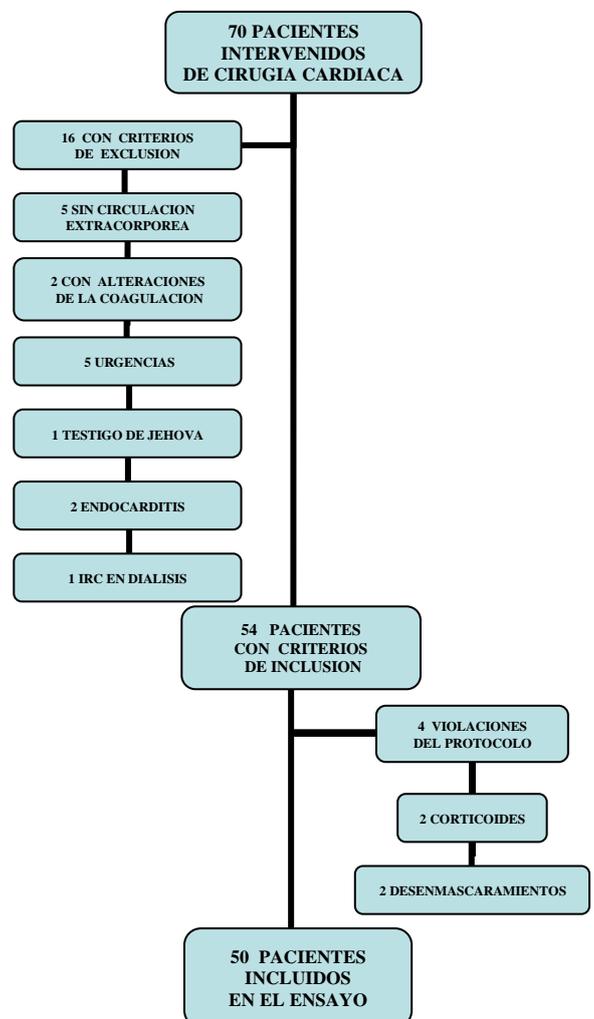
4 Resultados

4.1 Flujo de pacientes

Inicialmente el estudio estaba previsto para un tamaño muestral de 126 pacientes por cada brazo, sin embargo una sucesión de sangrados postoperatorios importantes obligó a realizar un análisis interino no planificado previamente para salvaguardar la seguridad de los pacientes. En dicho análisis se observó que los objetivos primarios del estudio se alcanzaron, por lo que el comité ético y de investigación del Hospital Universitario de Canarias estimó oportuno dar por concluido el ensayo.

Se estudió el efecto del tratamiento versus placebo sobre las variables dependientes principales en 50 pacientes. Durante el período del estudio 70 pacientes se sometieron a cirugía cardíaca, de los cuales: 5 fueron urgencias quirúrgicas, hubo 2 endocarditis, 1 paciente con insuficiencia renal en programa de diálisis, 2 pacientes con alteraciones de la coagulación secundarias a hepatopatía, 1 testigo de Jehová y 5 intervenciones sin circulación extracorpórea; por tanto, 54 cumplieron criterios de elegibilidad. De los 54 pacientes restantes se cometieron 4 violaciones del protocolo, 2 por una administración errónea de corticoides y en los otros dos hubo un desenmascaramiento del producto a administrar.(Fig. 9)

FIG. 9 Flujo de pacientes.



4.2 Tranexámico: Sangrado y SIRS.

Se estudiaron 50 pacientes, 24 en el grupo tranexámico y 26 en el grupo placebo, con una edad media de 66,5 (IC95%: 62,7- 70,3), un parsonet medio de 15,6 (IC95%: 13,1-18,1), un apache II de 14 (IC95%: 12,5-15,5), una población obesa con un IMC de 27,9 (IC95%: 26,3-29,6). En su mayoría varones 27 (54%) frente a 23 (46%) mujeres, con factores de riesgo cardiovascular en una proporción variable; un 49% eran hipertensos, un 14% mantenían hábito tabáquico, un 38% presentaban diabetes y un 52% algún trastorno del metabolismo lipídico. La mitad de la población estudiada fue intervenida de cirugía coronaria pura, un 12 % de cirugía compleja, mientras que un 38% fue intervenido de cirugía valvular aislada. De todos ellos sólo 5 pacientes fueron sometidos a su segunda intervención quirúrgica.

No se observaron diferencias entre los grupos (tranexámico vs. placebo) en los factores demográficos, comorbilidad, tratamiento médico habitual, así como en las variables analíticas preoperatorias, excepto por el dímero-D que fue significativamente mayor en el grupo placebo ($P=0,01$). Respecto a las variables medidas en el intraoperatorio: tipo de procedimiento, tiempo de circulación extracorpórea, temperatura durante la CEC, y dosis total de heparina entre otras no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, excepto un ACT mayor en el grupo placebo ($P=0,03$), sin diferencias en las dosis de heparina y protamina utilizadas, ni en la diferencia entre las dosis totales de heparina-protamina, con un IMC similar en ambos grupos. (Tablas 5,6 y 7).

Tabla 5. Datos basales de la muestra I.		Acido tranexámico (n=24)	Placebo (n = 26)	P
Variables Demográficas				
Edad (años)		66,31 (62,7-70)	66,60 (62,3-71)	0,91
Sexo (varones) n° (%)		12 (50)	15 (57)	0,58
Indice de masa corporal (Kg/m ²)		28 (25,8-30,1)	28,1 (26,4-29,6)	0,98
APACHE-II		14,4(11,8-16,9)	13,8 (12-15,6)	0,71
APACHE III		30,6 (20-41,2)	30,6 (26,1-35,1)	0,99
PARSONET		13,1 (10,8-15,5)	17,5 (13,7-21,2)	0,07
POLIMORFISMO PROTROMBINA	GG	22 (92)	24 (92)	0,95
	GA	2 (8)	2 (8)	
POLIMORFISMO TPA	II	10 (42)	11 (42)	0,26
	ID	7 (29)	11 (42)	
	DD	7 (29)	4 (16)	
POLIMORFISMO PAI	4,4	5 (21)	5 (19)	0,48
	4,5	14 (58)	12 (46)	
	5,5	5 (21)	9 (35)	

Datos expresados en frecuencias y porcentajes; medias e intervalos de confianza al 95%.

Tabla 6 . Datos basales de la muestra II. Variables	Acido tranexámico (n=24)	Placebo (n = 26)	P
COMORBILIDAD			
Hipertensión arterial (%)	11 (46)	13 (50)	0,44
Hemoglobina glicosilada (%)	6,36 (5,7-7,1)	5,86 (5,4-6,4)	0,26
Creatinina (mg/dl)	0,94 (0,87-1,02)	1,06 (0,93-1,19)	0,12
Cardiopatía (%)			0,71
Coronaria (%)	13 (54)	12 (46)	
Valvular (%)	9 (38)	10 (39)	
Mixta (%)	2 (8)	4 (15)	
Cirugía previa (%)			0,19
Ninguna (%)	23 (95,8)	22 (84,6)	
Valvular (%)	1 (4,2)	4 (15,4)	
MEDICACIÓN			
Antiagregación (%)	9 (37)	8 (31)	0,74
HBPM (%)	14 (58)	9 (35)	0,09
Anticoagulación (%)	3 (12,5)	3 (11,5)	0,91
IECAS (%)	11 (46)	7 (27)	0,16
Hipolipemiantes (%)	9 (37,5)	8 (30,8)	0,62
Calcio antagonistas (%)	4 (15,4)	6 (25)	0,39
B-bloqueantes (%)	12 (50)	15 (57,7)	0,58
Nitratos (%)	11 (45,8)	16 (61,5)	0,26
PREOPERATORIO			
Hemoglobina (g/dL)	14,1 (13,5-14,6)	13,6 (12,8-14,4)	0,42
Hematocrito (%)	42 (40-44)	40 (38-43)	0,24
Leucocitos /mm ³	7443 (6629-8257)	8086 (6976-9196)	0,59
Plaquetas (x 10 ³ ml ⁻¹)	210 (186-234)	210 (186-239)	0,68
COL/ADP (seg)	203 (164-242)	166 (115-216)	0,22
COL/EPI (seg)	196 (156-235)	197 (157-236)	0,97
Tiempo de Protrombina (%)	81 (77-83)	80 (76-84)	0,72
INR	1,08 (1,05-1,12)	1,09 (1,05-1,14)	0,97
APTT (seg)	26,9 (25,8-28)	27,1 (25,6-28,6)	0,77
ACT (seg)	144 (137-151)	146 (139-154)	0,41
Fibrinógeno (mg/dl)	408 (372-444)	386 (343-430)	0,39
t-PA (ng/ml)	17,8 (9,4-26,3)	17,1 (13,3-20,9)	0,32
PAI-1 (ng/ml)	34,2 (29-39,5)	35,2 (29,4-41,1)	0,95
Dímero-D (ng/ml)	250 (166-333)	458 (325-590)	0,01
Leptinas (ng/ml)	19,8 (10,7-28,8)	19,6 (13,3-26)	0,73
APO A (mg/dl)	102 (92-112)	103 (94-113)	0,91
APO B (mg/dl)	99 (85-113)	102 (90-113)	0,76
Triglicéridos (mg/dl)	179 (141-217)	162 (140-185)	0,43
Colesterol LDL (mg/dl)	105 (88-124)	114 (101-127)	0,43
Colesterol HDL (mg/dl)	41(34-49)	41 (36-45)	0,44
Fructosamina (mmol/L)	260 (235-285)	246 (220-273)	0,23
Hemoglobina glicosilada (%)	6,4 (5,7-7)	5,8 (5,4-6,4)	0,27
IL-6 (ng/mL)	5,2 (4,8-5,6)	8,8 (1,8-15,8)	0,13
sTNFR tipo II (ng/mL)	981 (763-1199)	970 (720-1219)	0,55
C1q (mg/dl)	15,7 (13,7-17,7)	15,6 (13,5-17,6)	0,65
C1 inhibidor (mg/dl)	29,9 (26,2-33,6)	32,4 (28,9-35,7)	0,36
C4 (mg/dl)	44 (37,2-50,8)	49 (41,9-52,4)	0,49
C3 (mg/dl)	162 (145-178)	171 (150-192)	0,48
Factor B (mg/dl)	47,2 (42-52)	47,3 (43-52)	0,82
C7 (mg/dl)	15,8 (13-18,6)	15,7 (12,6-18,8)	0,58
Proteína C Reactiva (mg/L)	12,8 (5,7-19,9)	16,9 (2,8-29,7)	0,83
T4 libre (ng/dL)	1,4 (1,31-1,6)	1,6 (1,11-2,26)	0,68
TSH (U/mL)	2,68 (1,28-4,08)	2,91 (1,97-3,86)	0,31

Datos expresados en frecuencias y porcentajes; medias e intervalos de confianza al 95%.

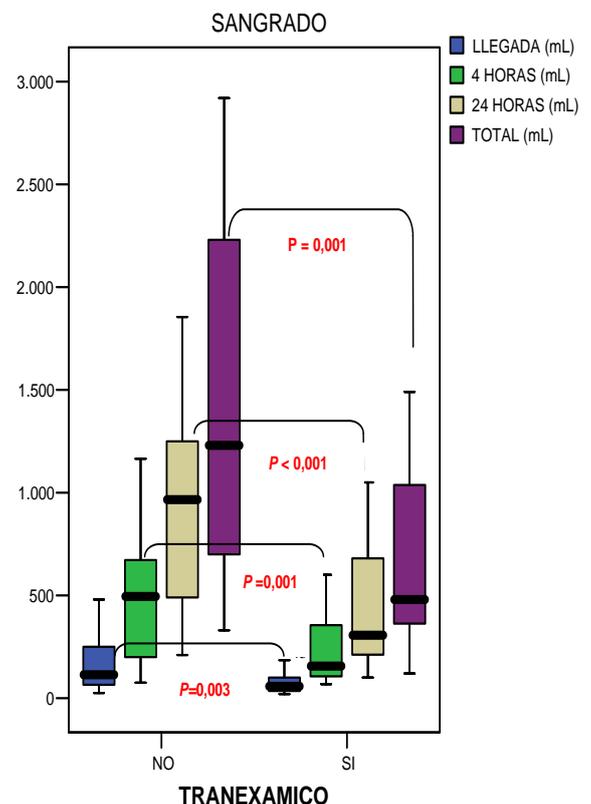
Tabla 7. Datos quirúrgicos de la muestra. Variables	Acido tranexámico (n=24)	Placebo (n = 26)	P
PROCEDIMIENTO QUIRURGICO			
Tiempo De circulación extracorpórea (min.)	82 (71-94)	92 (82-102)	0,20
Tiempo de clampaje aórtico (min.)	51 (44-58)	59 (51-68)	0,12
Tipo de pontaje (%)			
Arteria Mamaria Interna (%)	0	1 (4)	0,25
Safena (%)	2 (8)	4 (15)	0,35
Ambas (%)	13 (54)	11 (42)	0,53
Tipo de prótesis (%)			
Ninguna (%)	14 (58,3)	13 (50)	0,77
Biológica (%)	3 (12,5)	5 (19,2)	
Mecánica (%)	7 (29,9)	8 (30,8)	
Dosis Total de heparina (mg/Kg)	4,4 (4-4,7)	4,2 (4-4,4)	0,69
Dosis Total protamina (mg/Kg)	2,8 (2,6-3)	2,7 (2,6-2,9)	0,72
Diferencia heparina-protamina (mg)	116 (92-139)	114 (94-132)	0,96
Temperatura durante CEC (°C)	31,9 (31,3-32,4)	31,3 (30,7-31,9)	0,15
Temperatura salida CEC (°C)	35,3 (34,9-35,6)	35,1 (34,7-35,3)	0,24
ACT salida CEC(seg)	137 (132-141)	135 (129-140)	0,23
Láctico durante CEC (mmol/L)	2,22 (1,9-2,5)	1,97 (1,7-2,2)	0,18
Láctico al final de CEC (mmol/L)	1,90 (1,6-2,2)	1,94 (1,6-2,2)	0,89
Recuperador intraoperatorio de sangre (ml)	681 (605-756)	764 (694-833)	0,12

Datos expresados en frecuencias y porcentajes; medias e intervalos de confianza al 95%.

En referencia a los objetivos primarios del estudio (reflejados en la Tabla 8), encontramos que el grupo que recibió tranexámico presentó:

1.- Menor sangrado que el grupo placebo en todos los puntos de corte: a la llegada ($P=0,003$), a las 4 horas ($P=0,001$), a las 24 horas con 464cc (IC95%:308-620) frente a 1037cc (IC95%: 771-1303) del grupo placebo ($P<0,001$), y sangrado total (hasta la retirada de los drenajes torácicos) ($P=0,001$). (Fig. 10). Cuando se ajustó por las variables potencialmente confusoras, como dímero-D preoperatorio la estimación del efecto del ácido tranexámico sobre el sangrado no se vió significativamente modificada ($P=0,001$; $F=13,57$), con una potencia del 94%.

Fig. 10. Sangrado y tranexámico



2.- Menores requerimientos transfusionales de concentrados de hemáties (volumen) a las 4 horas ($P=0,016$) y hasta la retirada de los tubos torácicos (total) ($P=0,02$), (Fig.11); menos necesidades de plasma a las 4 horas ($P=0,025$) y total ($P=0,012$), (Fig.12); aunque el grupo tranexámico consumió menos unidades de plaquetas no existieron diferencias estadísticamente significativas.

Fig. 11. Consumo de hemáties.

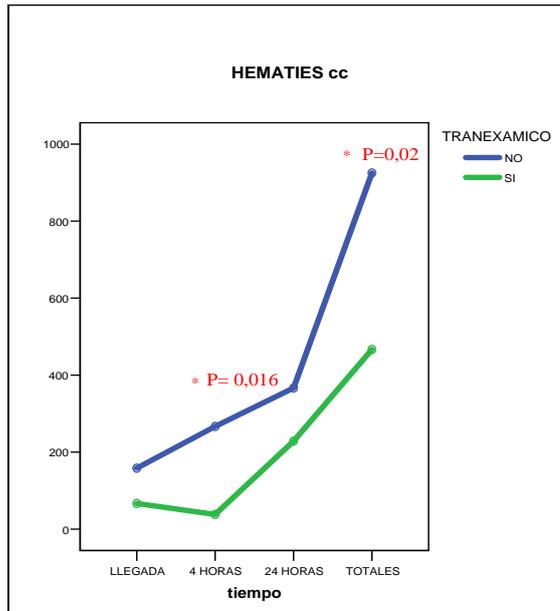
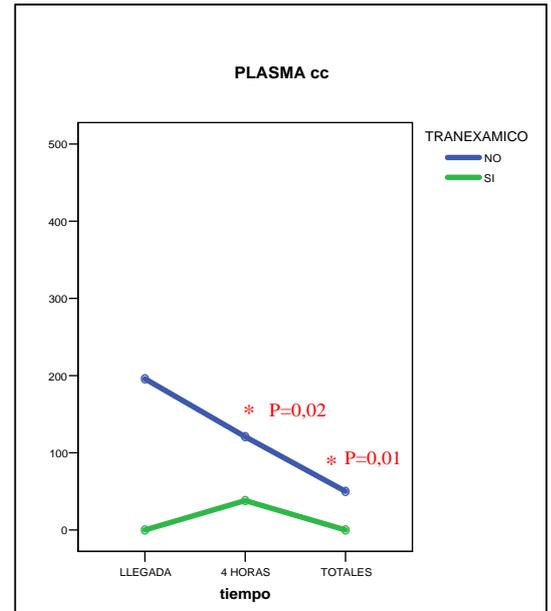


Fig. 12. Consumo de plasma.



Un 37,5% de los pacientes que recibieron tranexámico fueron transfundidos con hemáties y un 4,2% con plasma frente a un 73% ($P=0,01$) y un 31% ($P=0,02$) del grupo placebo, respectivamente. (Fig. 13 y 14)

Fig. 13. Necesidad de hemáties

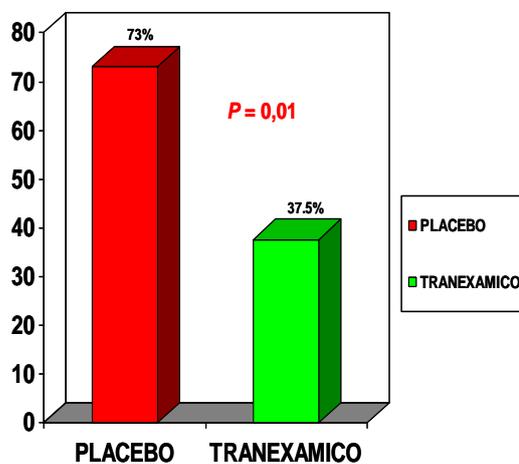
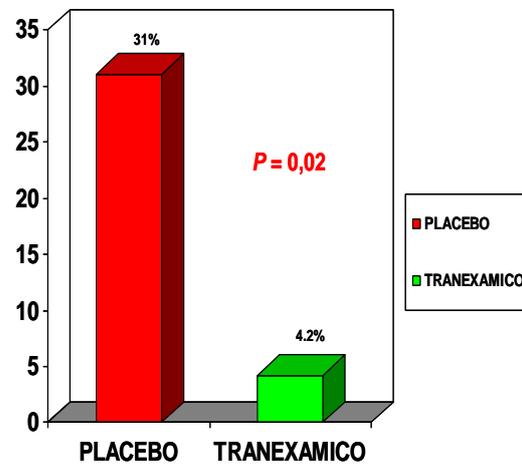
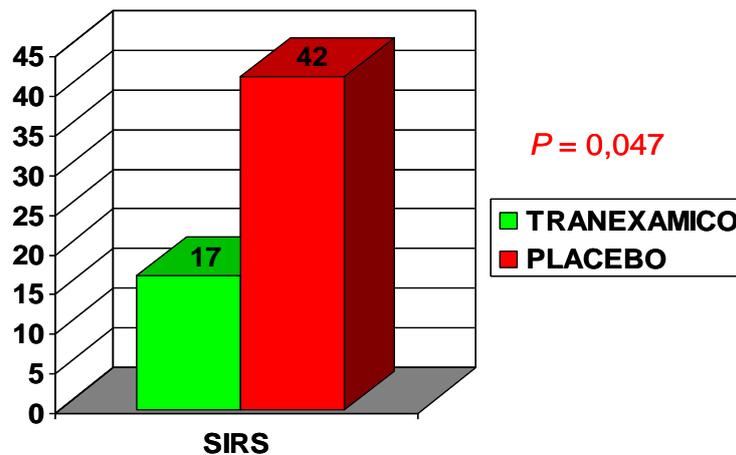


Fig. 14. Necesidad de plasma



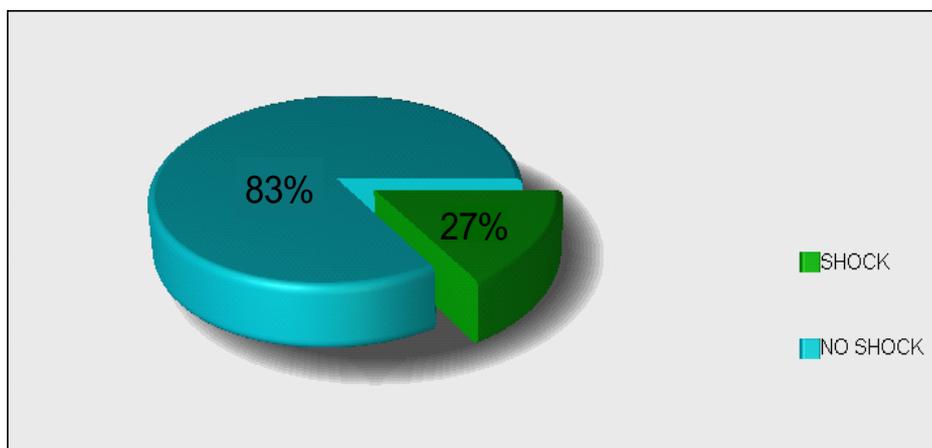
3.- Una menor incidencia de SIRS 17% frente a un 42% en el grupo placebo ($P=0,047$) (Fig. 15). Tras ajustar por dímero-D y Parsonet el ácido tranexámico presentó un efecto protector frente al SIRS: OR 0,1 (IC95%: 0,01-0,7 $P = 0,024$). El grupo placebo presentó un riesgo relativo 2,47 superior al grupo tranexámico de presentar SIRS (IC97.5%:1,1-5,7), con una diferencia de riesgo absoluta del 25%. Por tanto, el número de pacientes necesarios a tratar para encontrar beneficio terapéutico se estima en 4, (IC 97.5%: 2 a 20 pacientes).

Fig. 15. Incidencia de SIRS en los grupos de tratamiento.



4.- La incidencia de shock vasopléjico fue de un 27% en el grupo placebo frente a ningún caso en el grupo tranexámico ($P<0,001$). (Fig. 16)

Fig. 16 Incidencia de shock vasopléjico en el grupo placebo.



5.- A nivel clínico encontramos que el grupo tranexámico precisó menos dosis de aminos presoras ($P=0,029$), (Fig. 17), y durante menos tiempo ($P=0,043$) (Fig. 18), dicho grupo no precisaba aminos presoras a las 24 horas ($P=0,03$) contrariamente a lo que ocurría con el grupo placebo. De igual manera el grupo tranexámico estuvo menos tiempo en ventilación mecánica ($P=0,018$), (Fig.19).

Fig.17. Dosis máx. de noradrenalina.

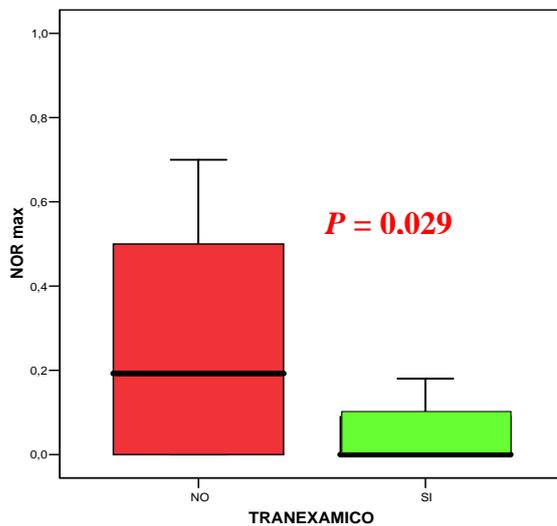


Fig.18. Tiempo de noradrenalina.

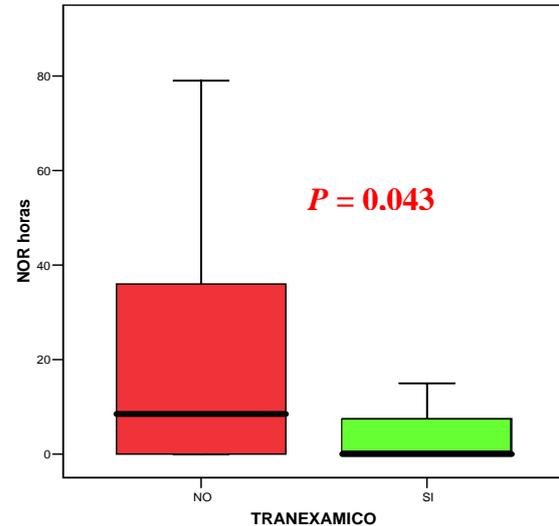
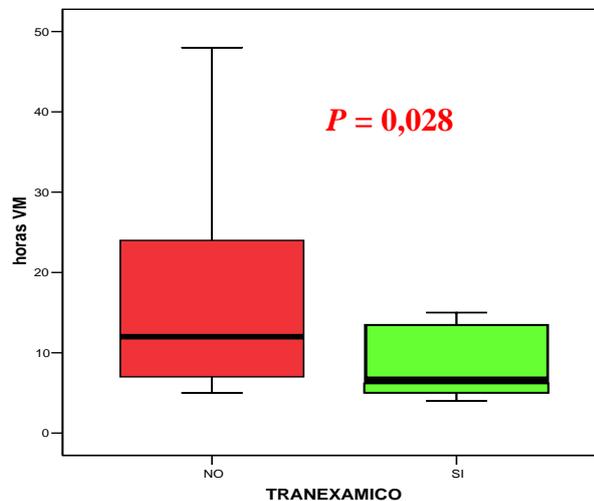


Fig.19 Horas de ventilación mecánica.



6.- No se observaron diferencias significativas respecto a la estancia media en UMI y hospitalaria entre ambos grupos. No se observó ningún episodio de mortalidad entre los pacientes de este estudio. Un paciente del grupo placebo precisó una reexploración quirúrgica por sangrado incoercible, presentando un motivo quirúrgico para el mismo.

No se observaron efectos adversos de tipo trombótico en el grupo de pacientes que recibió ácido tranexámico.

Tabla 8. Objetivos principales.

Variables	Tranexámico (n = 24)	Placebo (n = 26)	P
Sangrado (ml) 0 h	74 (51-97)	185 (102-267)	0,003
Sangrado (ml) 4 h	227 (161-293)	522 (350-694)	0,001
Sangrado (ml) 24 h	464 (308-620)	1037 (771-1303)	< 0,001
Sangrado Total (ml)	835 (407-1263)	1466 (1116-1818)	0,001
Hematíes (ml) 0 h	30 (0-100)	177 (51-302)	0,11
Hematíes (ml) 4 h	33 (0-103)	246 (75-418)	0,016
Hematíes (ml) 24 h	218 (31-405)	367 (139-595)	0,24
Hematíes Totales (ml)	475 (173-777)	961 (621-1301)	0,021
Hematíes Totales (%)	9 (37,5)	19 (73,1)	0,01
Plasma (cc) 0 h	0	46 (0-141)	0,34
Plasma (cc) 4 h	0	181 (26-335)	0,025
Plasma (cc) 24 h	33 (0-112)	121 (0-261)	0,32
Plasma Total (ml)	33 (0-102)	410 (112-706)	0,012
Plasma total (%)	1 (4,2)	8 (30,8%)	0,02
Plaquetas (U) 0 h	0	0,19 (0-0,6)	0,34
Plaquetas (U) 4 h	0,29 (0-0,9)	0,23 (0-0,7)	0,93
Plaquetas (U) 24 h	0,29 (0-0,14)	0,33 (0-1)	0,97
Plaquetas Totales (U)	0,6 (0-1,4)	1,11 (0,1-2,1)	0,303
Plaquetas Totales	2 (8,3)	5 (19,2)	0,24
SIRS (%)	4 (17%)	11 (42%)	0,047
Shock Vasoplejico (%)	0	7 (27%)	0,001
Noradrenalina (h)	2,3 (0,5-5,1)	25,4 (5,6-45)	0,023
Noradrenalina max.(µg/Kg/min)	0,15 (0,01-0,29)	0,44 (0,15-0,75)	0,029
Noradrenalina (µg/Kg/min) 0 h	0,03 (0-0,07)	0,05 (0-0,12)	0,53
Noradrenalina (µg/Kg/min) 4 h	0,06 (0-0,15)	0,12 (0-0,26)	0,57
Noradrenalina (µg/Kg/min) 24 h	0	0,22 (0-0,56)	0,03
Dobutamina (µg/Kg/min) 0 h	2,04 (0,73-3,36)	1,95 (0,78-3,12)	0,87
Dobutamina (µg/Kg/min) 4 h	1,37 (0-2,88)	2,17 (0,73-3,61)	0,24
Dobutamina (µg/Kg/min) 24 h	0,52 (0-1,36)	1,2 (0-2,59)	0,43
Dobutamina horas	26 (10-43)	35 (12-58)	0,98
Dobutamina max.(µg/Kg/min)	3,8 (1,9-5,7)	4,7 (2,3-7,2)	0,80
Temperatura °C 0 h	35,3 (34,9-35,6)	35,1 (34,7-35,4)	0,24
Temperatura °C 4 h	37,3 (36,9-37,6)	37,5 (37,2-37,8)	0,46
Temperatura °C 24 h	37,7 (37,5-37,9)	37,6 (37,4-37,9)	0,95
IRVS (dinas x s/cm ⁵) 0 h	2922 (2423-3421)	2803 (2325-3280)	0,71
IRVS (dinas x s/cm ⁵) 4 h	2056 (1790-2322)	1000 (1551-2115)	0,17
IRVS (dinas x s/cm ⁵) 24 h	1927 (1726-2127)	1901 (1665-2138)	0,72
IC (L/min/m ²) 0 h	2,4 (2,1-2,7)	2,5 (2,2-2,8)	0,92
IC (L/min/m ²) 4 h	3,2 (2,8-3,5)	3,2 (2,8-3,5)	0,88
IC (L/min/m ²) 24 h	2,9 (2,7-3,2)	3,1 (2,8-3,5)	0,37
Ventilación mecánica (h)	31 (0-72)	63 (0-136)	0,018
Estancia en Intensivos (días)	3,9 (3-4,8)	5,6 (2,7-8,5)	0,962
Estancia Hospitalaria (días)	8,8 (6-14)	10,3 (8-17)	0,584

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; IRVS: índice de resistencia vasculares sistémicas. IC: índice cardiaco. Datos expresados en medias e intervalos de confianza al 95%.

Los efectos del tranexámico sobre los distintos sistemas biológicos fueron los siguientes (Tablas 9 y 10):

1.- La coagulación medida a través del tiempo de protrombina, TTPA y fibrinógeno no sufrió cambios importantes en los distintos grupos.

2.- La fibrinólisis medida a través del activador tisular del plasminógeno no mostró diferencias intergrupo, los niveles de dímero-D fueron significativamente inferiores en los pacientes que recibieron tranexámico a la llegada ($P=0,01$), a las 4 horas ($P<0,001$) y a las 24 horas ($P=0,001$) (Fig.20), mientras que el inhibidor del activador del plasminógeno mostró unos niveles más bajos en el grupo tranexámico a las 4 horas del ingreso ($P=0,041$),(Fig.21) .

Fig. 20 Niveles de dímero-D.

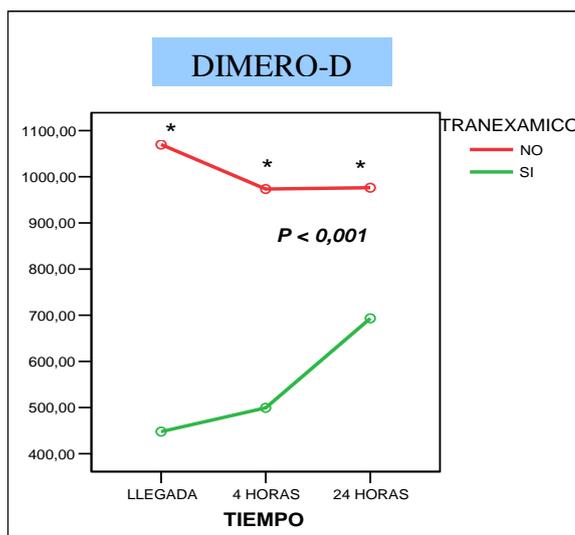
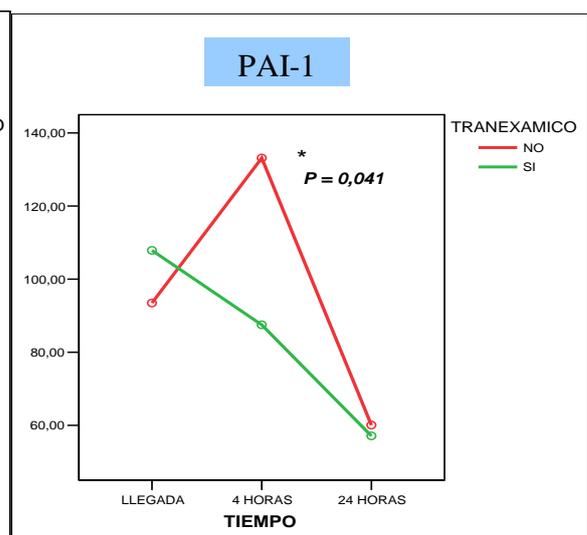


Fig.21 Niveles de PAI-1.



3.- El sistema complemento no presentó diferencias intergrupo en los distintos puntos de análisis, salvo a las 24 horas donde el fragmento C4 presentó niveles más elevados en el grupo tranexámico que el grupo placebo ($P=0,021$).

4.- Parámetros analíticos de inflamación medidos a través de la interleuquina-6, receptor soluble del TNF tipo II no arrojaron diferencias entre los grupos de estudio.

5.- Los parámetros de función orgánica mostraron menores niveles de creatin-kinasa total y la isoenzima MB a la llegada en el grupo tranexámico ($P=0,039$ y $P=0,006$, respectivamente)(Fig. 22 y 23). Parámetros de función renal, medidos a través del BUN y de la creatinina, así como datos de perfusión tisular titulados a través del ácido láctico no mostraron diferencias intergrupo.

Fig.22 Niveles de CK-NAC.

Fig.23 Niveles de CK-MB

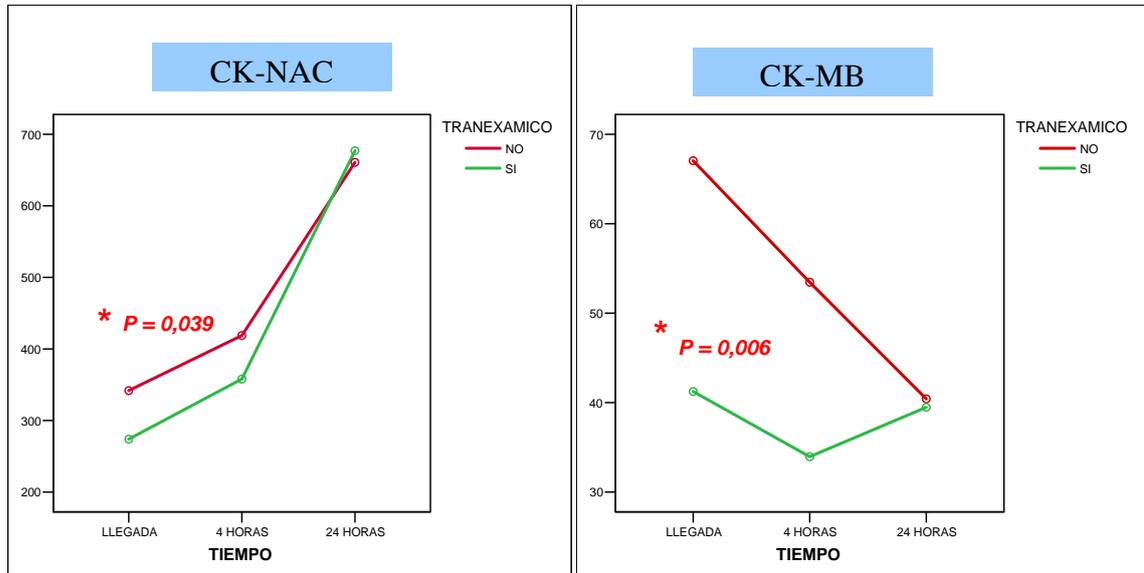


Tabla 9. Datos de Hemograma, coagulación y fibrinólisis.

Variables		Tranexámico (n = 24)	Placebo (n = 26)	P
Hemoglobina (g/dL)	0 h	10,6 (10,2-11,1)	10,5 (9,9-10,9)	0,60
Hemoglobina (g/dL)	4 h	9,9 (9,3-10,4)	9,3 (8,7-9,8)	0,13
Hemoglobina (g/dL)	24 h	10 (9,5-10,5)	9,6 (9,2-9,9)	0,15
Hematocrito (%)	0 h	31,9 (30,4-33,4)	31,1 (29,5-32,6)	0,19
Hematocrito (%)	4 h	29,2 (27,7-30,7)	27,4 (25,6-29,2)	0,09
Hematocrito (%)	24 h	30,1 (28,2-32,1)	28,6 (25,7-29,2)	0,10
Leucocitos (/mm ³)	0 h	11456 (9825-13087)	12665 (11031-14299)	0,37
Leucocitos (/mm ³)	4 h	10537 (9403-11671)	11007 (9583-12477)	0,97
Leucocitos (/mm ³)	24 h	12113 (10729-13497)	11170 (9583-12477)	0,49
Neutrofilos (/mm ³)	0 h	9080 (7686-10474)	10417 (9023-11810)	0,18
Neutrofilos (/mm ³)	4 h	8850 (7819-9881)	9402 (8144-10659)	0,80
Neutrofilos (/mm ³)	24 h	9924 (8720-11127)	9402 (8144-10659)	0,42
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	0 h	106 (100-160)	134 (111-156)	0,86
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	4 h	131 (112-150)	141 (120-162)	0,83
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	24 h	134 (115-154)	135 (117-153)	0,95
Tiempo de protrombina (%)	0 h	74 (69-78)	69 (65-74)	0,72
Tiempo de protrombina (%)	4 h	73 (68-78)	71 (67-75)	0,17
Tiempo de protrombina (%)	24 h	69 (62-76)	73 (70-76)	0,36
INR	0 h	1,42 (1,29-1,55)	1,49 (1,39-1,59)	0,97
INR	4 h	1,43 (1,31-1,54)	1,50 (1,38-1,61)	0,34
INR	24 h	1,58 (1,39-1,76)	1,41 (1,35-1,47)	0,29
APTT (seg)	0 h	48,3 (38,4-58,3)	45,9 (38-54)	0,87
APTT (seg)	4 h	61,8 (49,3-74,3)	55,5 (48,4-62,6)	0,76
APTT (seg)	24 h	47,7 (33,6-61,8)	43,6 (37,6-49,5)	0,73
Fibrinógeno (mg/dl)	0 h	310 (280-341)	321 (265-377)	0,78
Fibrinógeno (mg/dl)	4 h	301 (263-338)	315 (270-360)	0,62
Fibrinógeno (mg/dl)	24 h	495 (452-538)	506 (474-538)	0,67
Antitrombina (%)	0 h	33 (29-37)	29 (23-35)	0,055
Antitrombina (%)	4 h	36 (33-40)	34 (29-39)	0,39
Antitrombina (%)	24 h	40 (36-45)	38 (32-43)	0,52
t-PA (ng/ml)	0 h	26(17-35)	20 (17-24)	0,57
t-PA (ng/ml)	4h	22 (19-25)	21 (18-23)	0,55
t-PA (ng/ml)	24h	17 (8-25)	14 (11-17)	0,58
PAI-1 (ng/ml)	0 h	108 (54-162)	93 (42-144)	0,49
PAI-1 (ng/ml)	4 h	88 (35-140)	129 (70-188)	0,04
PAI-1 (ng/ml)	24 h	58 (46-70)	63 (46-82)	0,92
Dímero-D (ng/ml)	0 h	472 (326-587)	1080 (978-1183)	< 0,01
Dímero-D (ng/ml)	4 h	462 (309-552)	979 (894-1064)	< 0,01
Dímero-D (ng/ml)	24 h	696 (570-821)	976 (868-1084)	< 0,01

t-PA: Activador tisular del plasminógeno; PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1. Datos expresados en medias e intervalos de confianza al 95%.

Tabla 10. Sistema complemento, parámetros de inflamación y tisulares.

Variables		Acido Tranexámico (n = 24)	Placebo (n = 26)	P
C1q (mg/dl)	0 h	11,8 (10-14)	10,7 (8,5-12,8)	0,19
C1q (mg/dl)	4 h	10,2 (8,8-11,6)	11,1 (9,1-12,8)	0,68
C1q (mg/dl)	24 h	11,2 (9,5-12,8)	11,1 (9,1-13)	0,64
C1 inhibidor	0 h	16,3 (14,4-18,3)	16,6 (14,3-19,1)	0,81
C1 inhibidor	4 h	16,5 (13,6-19,4)	16,6 (14,6-18,5)	0,69
C1 inhibidor	24 h	20,2 (17,6-22,8)	20,2 (17,9-22,6)	0,98
C3 (mg/dl)	0 h	80,2 (73-88)	80,9 (68,5-93)	0,55
C3 (mg/dl)	4 h	70 (61-79)	73 (64-83)	0,65
C3 (mg/dl)	24 h	88 (77-98)	86 (78-94)	0,77
Factor B (mg/dl)	0 h	23,4 (20-26)	21,6 (17,7-25,5)	0,17
Factor B (mg/dl)	4 h	23 (19,3-26,8)	21,7 (18,5-25)	0,96
Factor B (mg/dl)	24 h	28 (23-33)	29 (26-32)	0,28
C4 (mg/dl)	0 h	20,4 (18-22,7)	19,1 (16-22)	0,35
C4 (mg/dl)	4 h	18,8 (16-21,6)	17,2 (15-19,5)	0,48
C4 (mg/dl)	24 h	24 (20-28)	19 (17-21)	0,02
C7 (mg/dl)	0 h	7,7 (5,6-9,7)	5,6 (4,3-6,9)	0,17
C7 (mg/dl)	4 h	6,5 (5,1-7,9)	5,4 (4-6,7)	0,19
C7 (mg/dl)	24 h	9,7 (7,6-11,8)	8 (6,5-9,6)	0,19
sTNFR tipo II (ng/mL)	0 h	1259 (933-1587)	1300 (930-1666)	0,94
sTNFR tipo II (ng/mL)	4 h	1274 (958-1590)	1656 (1175-2138)	0,23
sTNFR tipo II (ng/mL)	24 h	1517 (941-2093)	1650 (1134-2167)	0,65
Interleukina-6 (pg/mL)	0 h	103 (39-167)	108 (71-145)	0,41
Interleukina-6 (pg/mL)	4 h	237 (141-332)	263 (151-374)	0,94
Interleukina-6 (pg/mL)	24 h	119 (88-151)	87 (61-114)	0,07
Leptinas (ng/ml)	0 h	13,2 (7,5-18,8)	13,2 (7,3-19)	0,84
Leptinas (ng/ml)	4 h	10,3 (6-14,6)	10,8 (5,9-15,8)	0,95
Leptinas (ng/ml)	24 h	22,5 (14,6-30,5)	22,2 (14,3-30,2)	0,94
CK-NAC (U/L)	0 h	261 (199-322)	327 (270-383)	0,03
CK-NAC (U/L)	4 h	345 (282-407)	405 (328-483)	0,24
CK-NAC (U/L)	24 h	673 (499-847)	661 (437-885)	0,71
CK-MB (U/L)	0 h	41 (35-47)	63 (50-77)	< 0,01
CK-MB (U/L)	4 h	35 (29-41)	51 (37-66)	0,22
CK-MB (U/L)	24 h	39 (26-52)	40 (26-55)	0,75
BUN (mg/dl)	0 h	15 (13-17)	17 (14-20)	0,08
BUN (mg/dl)	4 h	15 (13-17)	18 (14-21)	0,22
BUN (mg/dl)	24 h	15 (12-18)	17 (13-21)	0,49
Creatinina (mg/dl)	0 h	0,80 (0,71-0,89)	0,88 (0,77-0,99)	0,48
Creatinina (mg/dl)	4 h	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,87-1,11)	0,33
Creatinina (mg/dl)	24 h	1,02 (0,78-1,25)	1,05 (0,89-1,22)	0,61
Láctico (mmol/L)	0 h	2,37 (1,96-2,77)	2,43 (1,91-2,94)	0,82
Láctico (mmol/L)	4 h	2,74 (1,96-3,52)	3 (2,28-3,72)	0,40
Láctico (mmol/L)	24 h	2,02 (1,59-2,44)	2,03 (1,55-2,50)	0,86

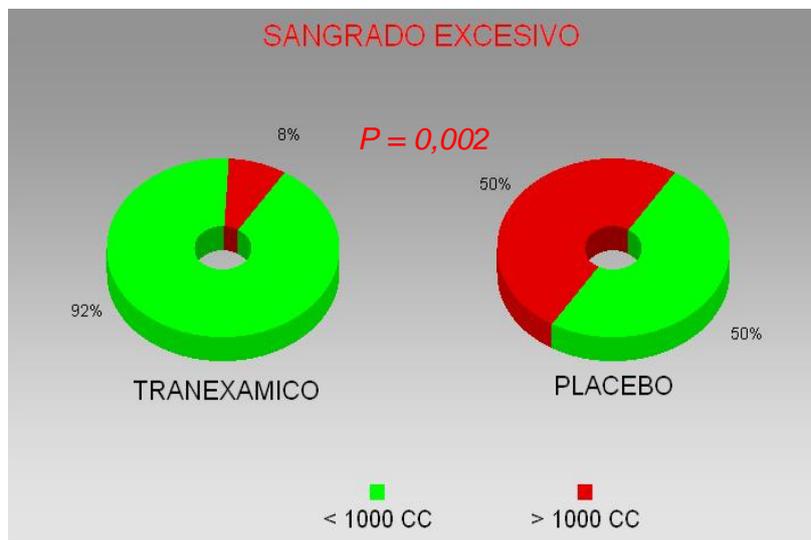
sTNFR tipo II: Receptor soluble del factor de necrosis tumoral tipo II.

Datos expresados en medias e intervalos de confianza al 95%.

4.3 Factores de riesgo asociados al sangrado postoperatorio y en particular con el sangrado excesivo

En el presente estudio se objetivó que 15 (30%) pacientes presentaron un sangrado excesivo (> 1 litro/ 24 horas), de los cuales 2 (4%) pertenecieron al grupo que recibió tranexámico y 13 (26%) pertenecieron al grupo placebo ($P=0,002$) (Fig.24). Dicho de otra manera, un 8% (2/24) de los pacientes del grupo tranexámico y un 50% (13/26) de los pacientes del grupo placebo presentaron un sangrado excesivo, de forma separada. Es por ello que hemos querido realizar un subanálisis de los pacientes que no recibieron tranexámico con el fin de estudiar los factores asociados al sangrado y de manera particular, estudiar los factores ligados al sangrado excesivo.

Fig. 24 Incidencia de sangrado excesivo intergrupo.



4.3.1 Características de la población

Se estudiaron 15 hombres y 11 mujeres con una edad media de 64,5 años. Presentaban HTA 13 (50%) pacientes, 7 (27%) eran diabéticos, 12 (54%) presentaban algún trastorno del metabolismo lipídico, 8(30%) tomaban antiagregantes, 9 (35%) HBPM y anticoagulados 3 (12%). 16 (62%) tomaban nitratos, 7 (27%) iecas, 15 (58%) estaban beta-bloqueados, 4 (15%) con calcio antagonistas y 8 (31%) con hipolipemiantes. Hubo 12 intervenciones coronarias, de las cuales sólo 4 fueron exclusivamente con vena safena, 10 sustituciones valvulares y 4 cirugías mixtas. 4 de estos pacientes habían sido sometidos a una intervención cardíaca previa. Presentaron un índice de masa corporal (IMC) con una mediana de 28, rango (25,2-30,7). El resto de los parámetros basales figuran en la tabla 11.

Tabla 11. Descriptivos basales de la cohorte de pacientes sin tranexámico.

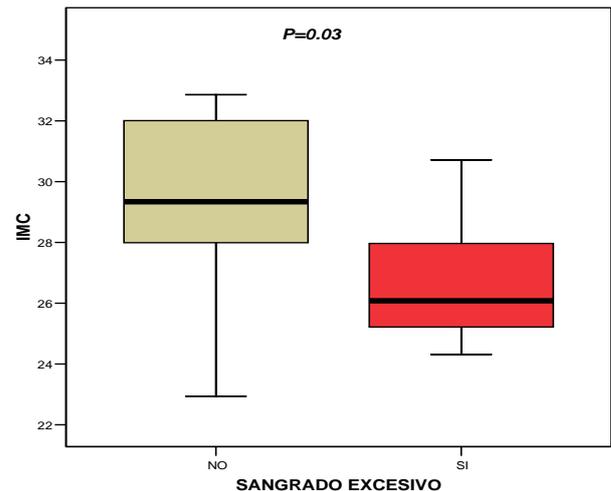
	Mediana	Rango Inter cuartil
PARSONNET	16	13-21
APACHE-II	14	11,5-16,5
SAPS-II	31	30-33
APACHE III	31	23,5-34,5
T.ISQUEMIA (min.)	60	46-70
T.CEC (min.)	91	70-110
HEPARINA TOTAL CEC (mg)	315	280-350
PROTAMINA TOTAL (mg)	200	180-205
DIF. HEPARINA PROTAMINA	120	90-150
TEMPERATURA DURANTE CEC (°C)	31,9	30,4-32
HB (g/dL)	13,7	12,7-14,7
HTO (%)	40,4	37,5-44,5
LEUCOCITOS (/mm ³)	7000	5900-10100
NEUTROFILOS (/mm ³)	4076	3392-6048
PLQ (10 ³ /mm ³)	216	164-248
COL/EPI (seg.)	205	110-300
COL/ADP (seg.)	138	127-226
IVY (seg.)	7,30	6,15-8,15
TP (%)	81	75-85
INR	1,07	1,04-1,13
APTT (seg.)	26	25-28
FIBRINOGENO (mg/dL)	389	300-480
Dimero-D (ng/ml)	480	257-600
Antitrombina (%)	92	81-105
TSH (U/mL)	2,23	1,06-4,11
T4 LIBRE (ng/dL)	1,42	1,28-1,53
FRUCTOSAMINA (mmol/L)	232	213-265
HB GLICOSILADA (%)	5,6	5,2-5,9
COLESTEROL (mg/dL)	184	159-237
HDL (mg/dL)	41	34-46
LDL (mg/dL)	112	84-144
TRIGLICERIDOS (mg/dL)	160	130-183
APO A (mg/dL)	101	84-113
APO B (mg/dL)	106	78-124
BUN (mg/dL)	23	18-30
CR (mg/dL)	1,05	0,8-1,3
Ck-NAC (U/L)	41	26-63
CK-MB (U/L)	12	0-15
LDH (U/L)	346	293-438
LACTICO (mmol/L)	2,5	1,6-2,7
PCR (mg/L)	9	4-18
TPA (ng/ml)	16,8	10,2-20,9
LEPTINAS (ng/ml)	15,8	9,2-27,9
IL-6 (ng/mL)	5	5-5
sTNFR (ng/mL)	796	608-991

4.3.2 Sangrado excesivo

En el global de la muestra se objetivó que 15 (30%) pacientes presentaron un sangrado excesivo (> 1 litro/ 24 horas). De los 26 pacientes que no recibieron tranexámico 13 (50%) presentaron un sangrado excesivo. Son estos pacientes sobre los que nos centraremos para intentar explicar la fisiopatología del sangrado excesivo.

Dentro de las características preoperatorias encontramos que los pacientes que presentaron un sangrado excesivo estaban dentro del grupo de menor IMC < 26,4 (25-28) ($P = 0,03$) (Fig. 25).

Fig. 25. Sangrado excesivo e IMC.

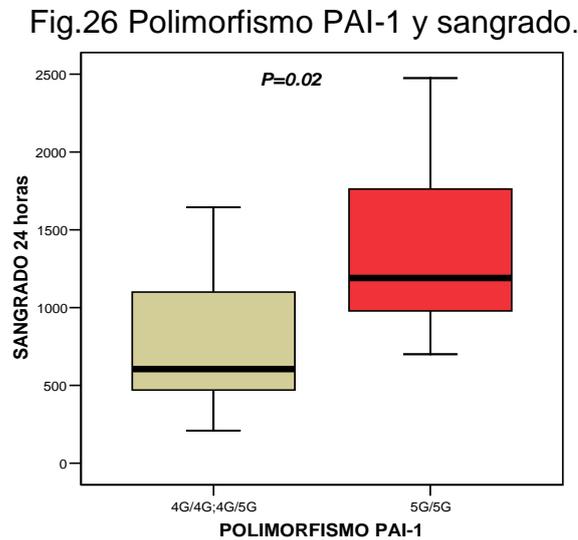


Se objetivó una correlación directa entre las leptinas, el fibrinógeno y el PAI-1 a la llegada y el IMC; siendo esta asociación inversa con el sangrado. (Tabla 12)

Tabla 12 Asociaciones entre el IMC y sangrado con sustancias procoagulantes.

VARIABLES	IMC		SANGRADO 24H	
	Rho	P	Rho	P
LEPTINAS llegada	0,46	0,02	-0,57	0,02
FIBRINÓGENO llegada	0,51	< 0,01	-0,49	< 0,01
PAI-1 llegada	0,40	0,04	-0,64	< 0,01

La presencia de la homocigosis 5G del polimorfismo del PAI-1 ($P = 0,02$), mostraron una asociación significativa con el sangrado excesivo (Fig. 26).



No se encontraron asociaciones significativas entre el resto de polimorfismos y el sangrado excesivo.

Niveles preoperatorios menores de PAI-1 ($P=0,014$), el uso de arteria mamaria interna en la cirugía coronaria ($P=0,03$) y una temperatura menor durante la circulación extracorpórea ($P=0,04$) se asociaron con el sangrado excesivo postoperatorio. Los niveles preoperatorios de PAI-1 perdieron significación al aplicar la prueba exacta con la regresión logística binaria (OR 0.9, 95% CI: 0,81-1,005). Con el análisis de la covariancia (ANCOVA) los homocigotos 5G ajustado por el IMC ($P=0.02$), y por la temperatura durante la CEC ($P=0,007$) se asociaron con un mayor sangrado en las primeras 24h. Los homocigotos 5G del polimorfismo del PAI-1 presentaron un sangrado a las 24h de 1190cc, rango (979cc-1763cc) frente a los homocigotos 4G y heterocigotos 4G/5G con 605cc, rango (470cc-1100cc).

No se observaron diferencias entre el resto de parámetros preoperatorios y de la intervención quirúrgica con respecto al sangrado excesivo.

Se observó un mayor consumo de distintos componentes del complemento a la llegada de quirófano C1q ($P = 0,02$), C1-inhibidor ($P = 0,03$), Factor B ($P = 0,03$) y C7 ($P < 0,01$) en aquellos pacientes que presentaron sangrado excesivo. Estos pacientes mostraron menores niveles de C1q ($P < 0,01$), C1-inhibidor ($P = 0,04$), C3 ($P = 0,01$), Factor B ($P = 0,02$) y C7 ($P < 0,01$), a las 4 horas del postoperatorio. (Fig. 27-30).

Fig. 27 y 28. Niveles de C1q y C1-inhibidor intergrupo en el sangrado excesivo.

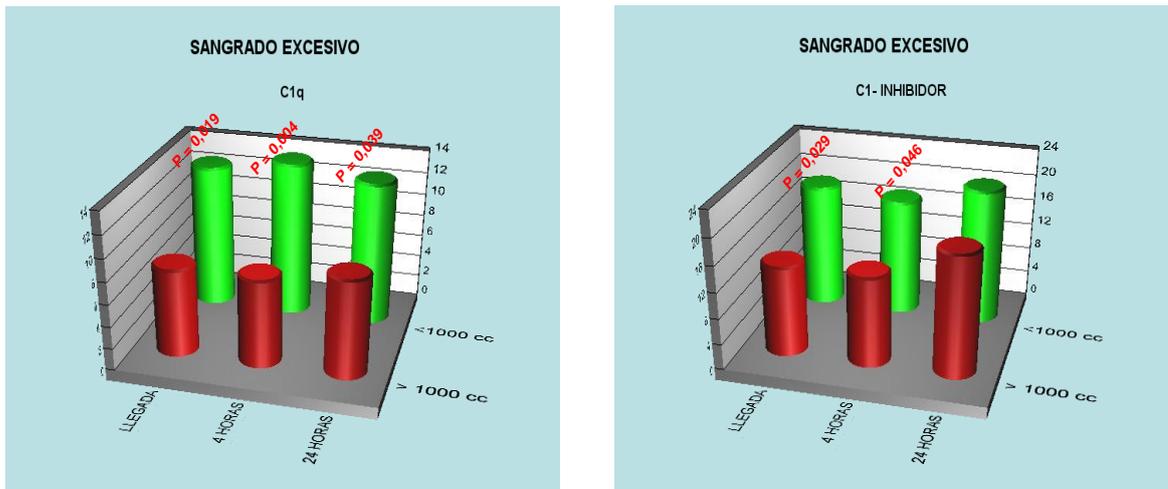
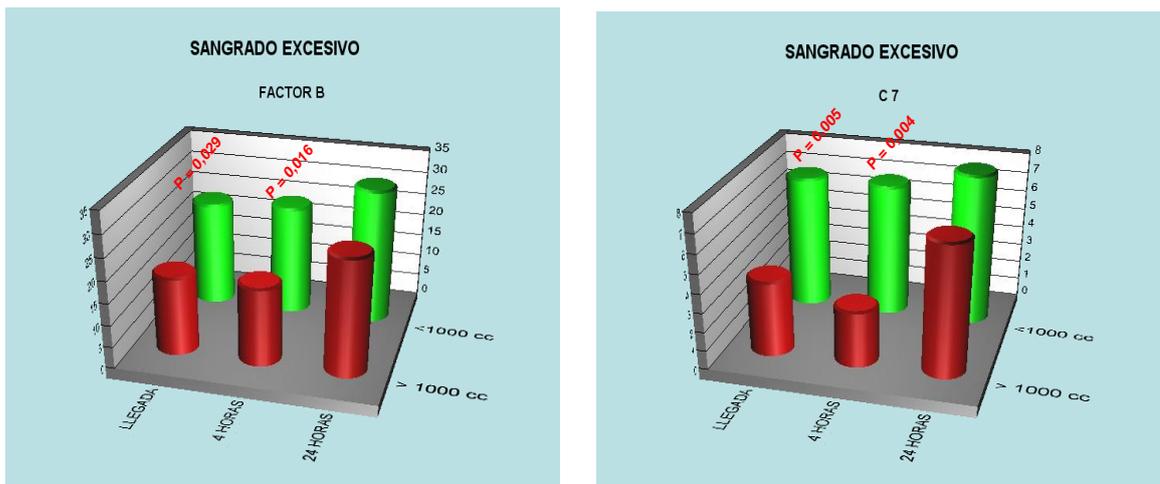


Fig. 29 y 30. Niveles de Factor B y C7 intergrupo en el sangrado excesivo.



En relación con la coagulación y fibrinólisis, los pacientes que desarrollaron un sangrado excesivo presentaron niveles más bajos de PAI-1 ($P < 0,01$) con un menor ratio PAI-1/t-PA ($P=0,014$) y tiempo de protrombina ($P = 0,04$) al ingreso, así como niveles inferiores de tiempo de protrombina ($P = 0,03$) y fibrinógeno ($P = 0,03$) a las 4 horas.(Fig. 31-34).

Fig. 31 y 32 Niveles de PAI-1 y tiempo de protrombina en el sangrado excesivo.

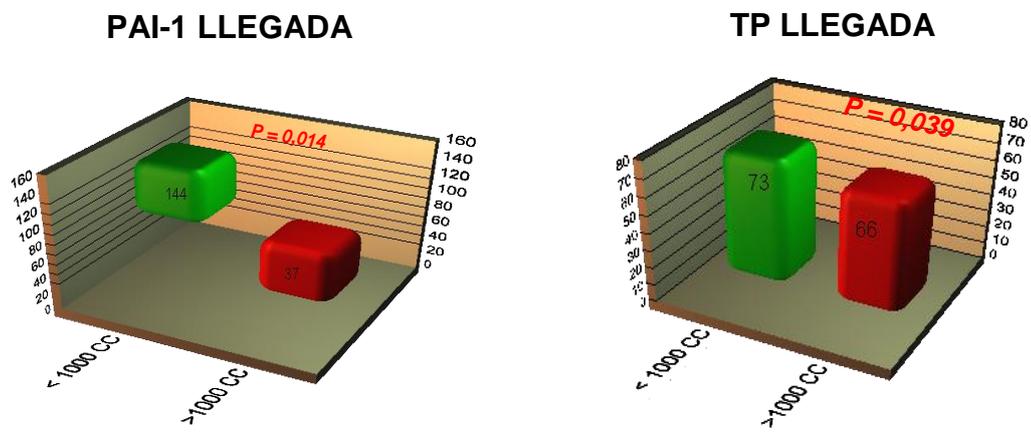
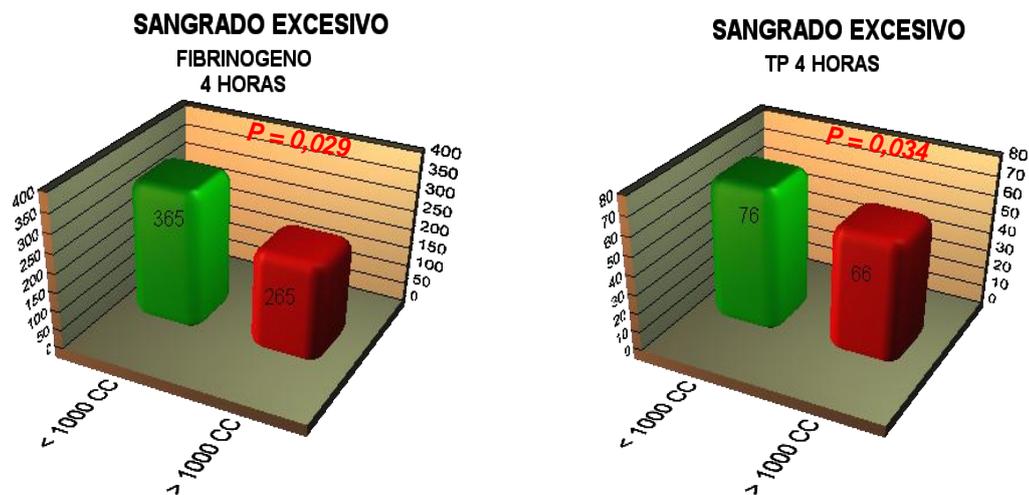
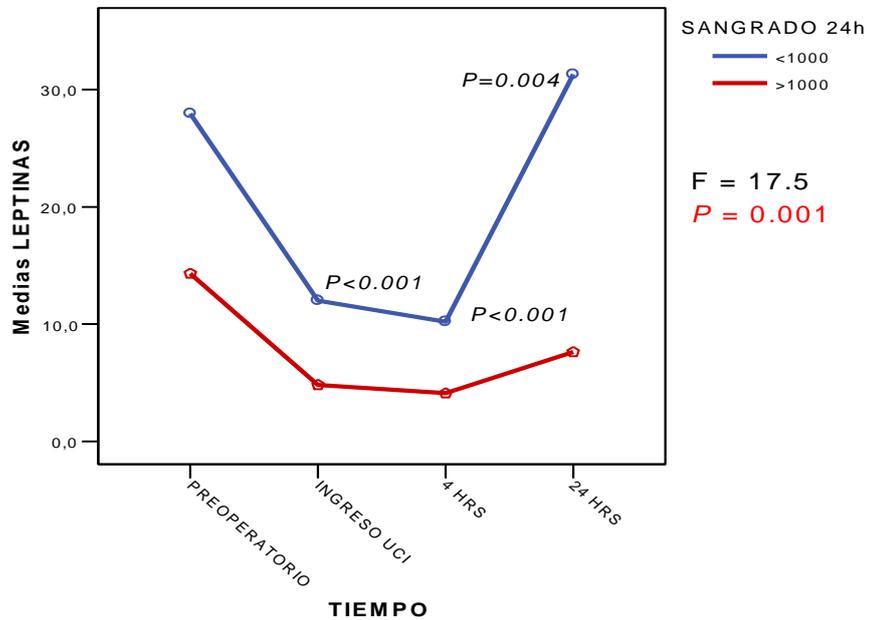


Fig. 33 y 34 Niveles de fibrinógeno y tiempo de protrombina a las 4 horas en el sangrado excesivo.



Los pacientes sangrantes mostraron menores niveles de leptinas en todas las mediciones postoperatorias ($P = 0,01$, $P < 0,01$ and $P < 0,01$) (Fig. 35).

Fig.35 RELACION SANGRADO EXCESIVO Y LEPTINAS AJUSTADO POR IMC



Los pacientes que presentaron sangrado excesivo tuvieron niveles de hematocrito más bajo a las 4 horas ($P=0,048$) (Fig.36) y finalmente, tuvieron mayores requerimientos de hemoderivados, volumen total de hematíes ($P=0,004$) y volumen total de plasma ($P = 0,047$) (Fig.37 y 38). Expresado de otra manera, los pacientes que presentaron sangrado excesivo precisaron en un 92% hematíes versus un 54% ($P=0,03$) y en un 54% plasma versus un 7,7% ($P = 0,023$), (Fig 39 y 40) (Tabla 13).

Fig.36 Diferencias de hematocrito entre los distintos grupos de sangrado.

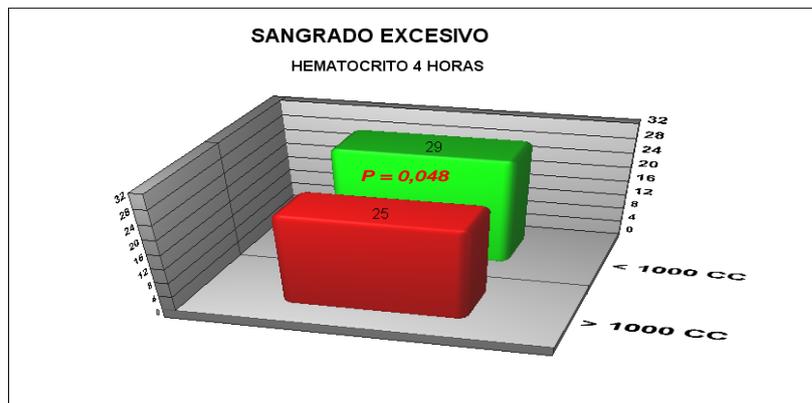


Fig. 37 y 38 Volumen total transfundido de hematíes y plasma entre los grupos de distinto sangrado.

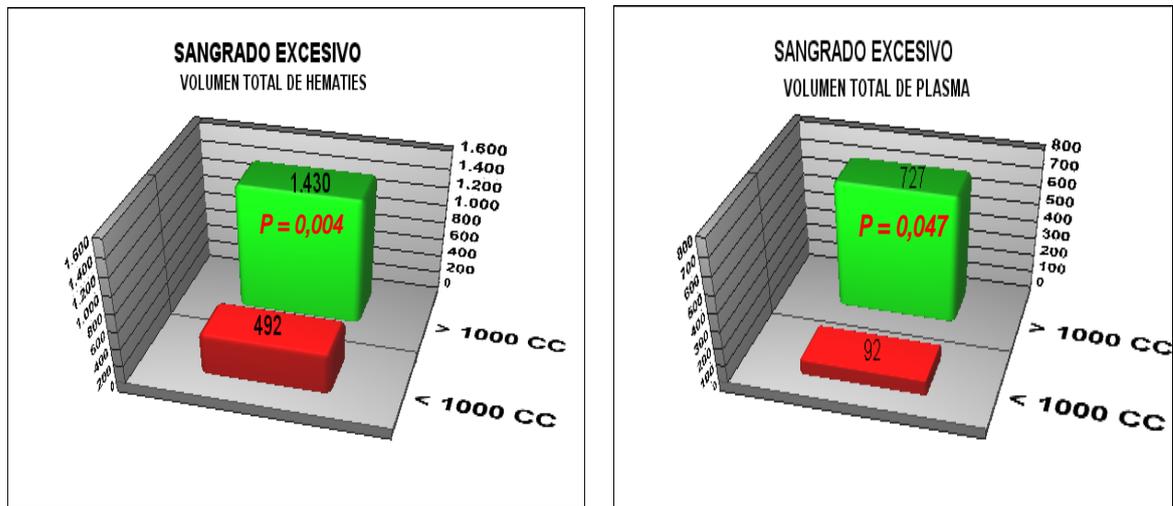


Fig. 39 y 40 Necesidad de transfusión de hematíes y plasma entre los grupos de distinto sangrado.

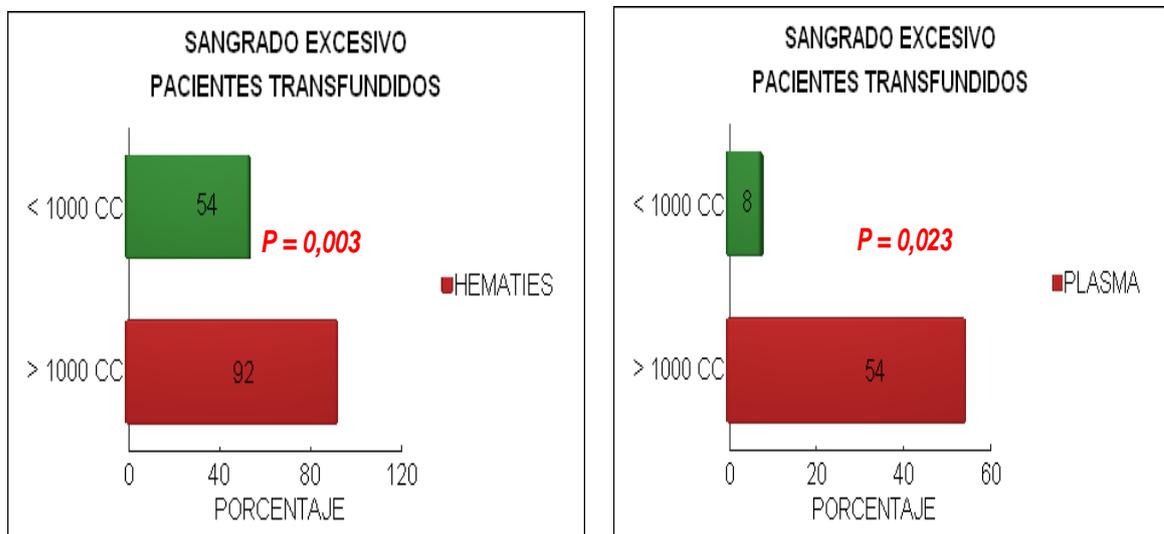


Tabla 13. Características de los pacientes en función del sangrado excesivo.

Variables	< 1000cc (n = 13)	> 1000cc (n = 13)	P
Demográficas			
Sexo (% varones)	6 (46)	9 (69)	0,21
Edad (años)	69 (60-75)	64 (61-75)	0,88
Índice de masa corporal (kg/m ²)	29,3 (28-32)	26,1 (25-27,9)	0,03
APACHE-II	13 (11-16)	14 (12-18)	0,21
SAPS-II	31 (31-32)	31,5 (29-40)	0,78
PARSONET	17,5 (13,5-21)	15(9-20,5)	0,55
Características quirúrgicas			
Tipo de puentes (%)			0,03
Venoso	4 (31)	0	
Arterial y venoso	8 (61,5)	4 (31)	
Tiempo de circulación extracorpórea (min)	85 (77-110)	100 (67-110)	0,84
Tiempo de isquemia(min)	63 (45-71)	55 (50-70)	0,96
Temperatura durante la cirugía (°C)	32 (31,5-32)	31 (30-32)	0,04
Parametros bioquímicos			
C1q (mg/ml) al ingreso	10,4(8,7-16,5)	6,9 (6,2-9,1)	0,02
C1q (mg/ml) 4 h	14,9 (9,3-16)	7,6 (7,1-9,8)	<0,01
C1q (mg/ml) 24 h	12,8 (9,9-15,6)	8,4 (7,2-10,1)	0,04
C1-Inhibidor (mg/ml) al ingreso	20,4 (16,6-21,4)	13,2 (10,4-16,8)	0,03
C1-Inhibidor (mg/ml) 4 h	19,5 (16,2-20,5)	13,2 (10,8-17)	0,04
C4 (mg/ml) 24 h	21,2 (17-22,5)	14,7 (13,8-18,8)	0,04
C3 (mg/ml) 4 h	87 (76-94)	85(70-88)	0,01
Factor B (mg/ml) al ingreso	21,4 (18,9-26,4)	15,6 (15,3-20,2)	0,03
Factor B (mg/ml) 4 h	24,7 (18,7-28,2)	18,6 (17-19,7)	0,02
C7 (mg/ml) al ingreso	6,3(5,4-8,5)	3,3 (2,5-5,9)	<0,01
C7 (mg/ml) 4 h	6,6 (5-9,6)	3,3 (2,1-4,6)	<0,01
Leptinas (ng/ml) al ingreso	12,1 (7,5-22,4)	5,5 (1,9-7,7)	0,01
Leptinas (ng/ml) 4 h	10,7 (7,8-19,2)	4,2 (1,4-6,2)	<0,01
Leptinas (ng/ml) 24 h	32,6 (20,4-48,1)	6,9 (3,8-12,3)	<0,01
Tiempo de protrombina (%) al ingreso	77 (72-79)	70 (56-71)	0,04
Tiempo de protrombina (%) 4 h	77 (68-81)	67 (64-69)	0,03
Fibrinogeno (mg/ml) 4 h	351 (272-409)	272 (209-319)	0,03
Inhibidor del activador del plasminógeno (ng/ml) preoperatorio	43,5 (31,5-52,8)	25,5 (23-36)	0,01
Inhibidor del activador del plasminógeno (ng/ml) al ingreso	76,6(53,5-97,3)	35,5 (32,1-42,6)	<0,01
Ratio PAI-1/t-PA 0 h	3.7 (2.7-6.8)	1.6 (1.2-3.4)	0.014
Hematocrito (%) 4h	28,6 (25,8-31,9)	25,4 (24-27,8)	0,048
Hematíes totales (ml)	400 (0-800)	1600 (800-2000)	<0,01
Hematíes totales (%)	7 (54)	12 (92)	0,03
Plasma total (ml)	0	800 (0-900)	0,047
Plasma total (%)	1 (7,7)	7 (54)	0,023

Datos expresados en mediana y percentiles 25-75.

Además se encontraron las siguientes asociaciones (Tabla 14):

- Asociación directa entre el componente C3 del complemento con los niveles de PAI-1 y tiempo de protrombina; y una relación inversa con el sangrado y el TTPA.
- Asociación directa entre el factor B con los niveles de PAI-1, leptinas y tiempo de protrombina; e inversa con el sangrado y TTPA.
- Asociación directa entre el C7 con el receptor soluble del TNF, el PAI-1, las leptinas y el tiempo de protrombina; e inversa con el sangrado.

Estas asociaciones se muestran en la tabla 14.

Tabla 14 Asociaciones entre parámetros bioquímicos y sangrado

Parametro	Rho	P
C3 al ingreso		
PAI-1 (ng/ml)	0,43	0,03
Tiempo de protrombina	0,47	0,01
TTPA	-0,46	0,01
Sangrado al ingreso (ml)	-0,44	0,02
Sangrado 24h (ml)	-0,47	0,01
Factor B al ingreso		
PAI-1 (ng/ml)	0,41	0,04
Tiempo de protrombina	0,52	<0,01
TTPA	-0,49	0,01
Sangrado al ingreso (ml)	-0,41	0,03
Sangrado 24h (ml)	-0,46	0,01
C7 al ingreso		
PAI-1 (ng/ml)	0,47	0,01
Tiempo de protrombina	0,52	<0,01
sTNFR	0,52	<0,01
Leptin admission (ng/ml)	0,41	0,04
Sangrado al ingreso (ml)	-0,54	<0,01
Sangrado 24h (ml)	-0,49	0,01

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada; sTNFR: receptor soluble del TNF.

4.3.3 Factores genéticos asociados al sangrado

De los polimorfismos estudiados, el polimorfismo 4G/5G del PAI-1 se asoció con el sangrado postoperatorio. Hemos de observar que el pequeño tamaño muestral es la principal limitación de los siguientes resultados.

4.3.3.1 Distribución alélica del polimorfismo del PAI-1.

La distribución de los alelos del citado polimorfismo fue muy similar a la observada en una muestra de 100 donantes de nuestra institución, guardando el equilibrio propuesto por Hardy Weinberg. (Fig 41)

En la pequeña muestra de la población que participó en el ensayo la homocigosis 4G/G la mostraron 10 (20%) pacientes, la heterocigosis 4G/5G 26 (52%) pacientes y la homocigosis 5G/G 14 (28%) pacientes. (Fig. 42)

La distribución que mostraron los subgrupos que recibieron tranexámico o placebo fueron a su vez similares, no mostrando diferencias significativas entre ellos. Así el grupo de pacientes que recibió placebo presentó homocigosis para el alelo 4G en 5 (19%) pacientes, heterocigosis 4G/5G en 12 (46%) pacientes y homocigosis para el alelo 5G en 9 (35%) pacientes. (Fig. 43) Mientras que el grupo que recibió tranexámico presentó 4G/G en 5 (21%) pacientes, 4G/5G en 14 (58%) pacientes y 5G/G en 5 (21%) pacientes. (Fig. 44)

Fig. 41 Distribución alelos del PAI-1 de los donantes. Fig. 42 Distribución alélica del PAI-1 global.

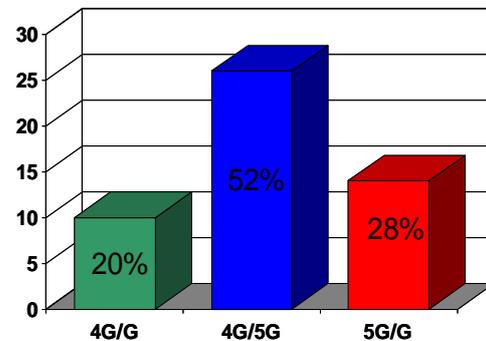
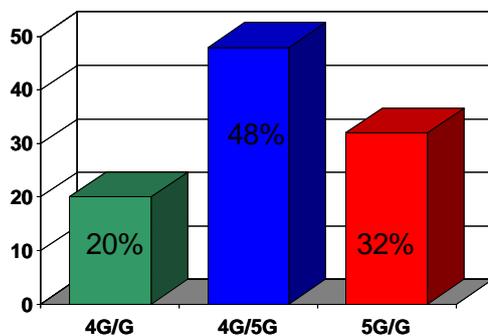
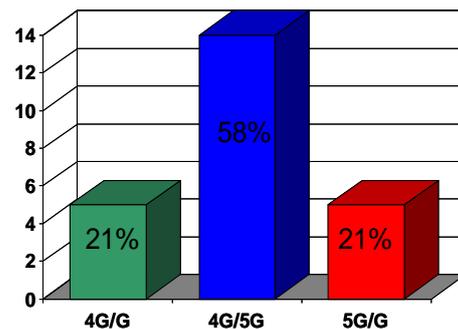
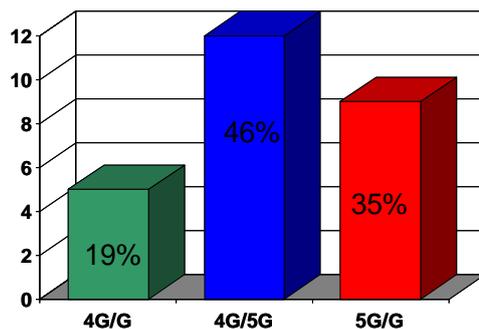


Fig. 43 Distribución de alelos en el grupo placebo. Fig. 44 Distribución de alelos en el grupo tranexámico.

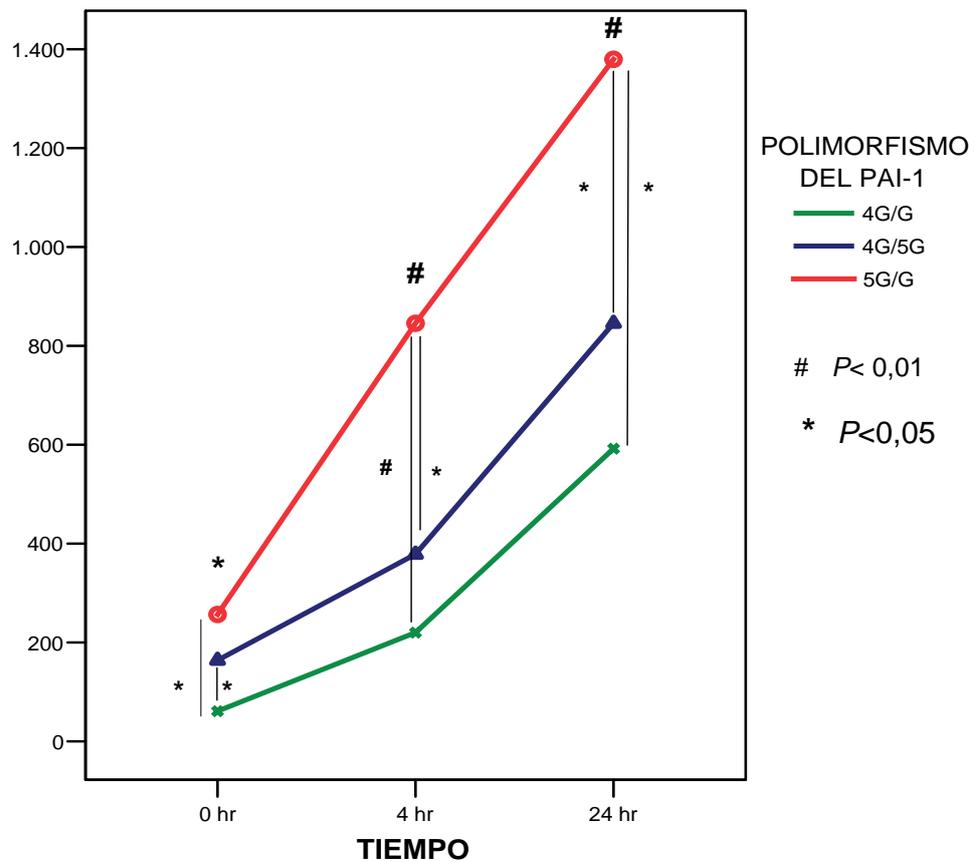


4.3.3.2 Efecto del polimorfismo del PAI-1 sobre el sangrado

Los datos demográficos de los distintos genotipos del polimorfismo del PAI no presentaron diferencias significativas, excepto un menor IMC en los homocigotos 5G ($P=0,02$).

Se observó diferencias respecto al sangrado entre los distintos genotipos del PAI-1 en los puntos de medición: 0 hr ($P=0,03$), 4 hr ($P=0,001$) y 24 hr ($P=0,009$). (Fig. 45)

Fig. 45 Sangrado de los distintos genotipos del PAI-1 (mL)



Al realizar contrastes entre las distintas categorías se observó los siguientes resultados:

- 5G/G vs 4G/G: 0 hr ($P=0,027$); 4 hr ($P=0,005$); 24 hr ($P= 0,013$).
- 5G/G vs 4G/5G: 4 hr ($P=0,014$); 24 hr ($P=0,045$).
- 4G/G vs 4G/5G: 0 hr ($P=0,027$).

La potencia estadística post-hoc alcanzada para los distintos modelos genéticos comparados respecto al sangrado se muestra en la tabla 15.

Tabla 15. Potencia post-hoc de los modelos genéticos respecto al sangrado.

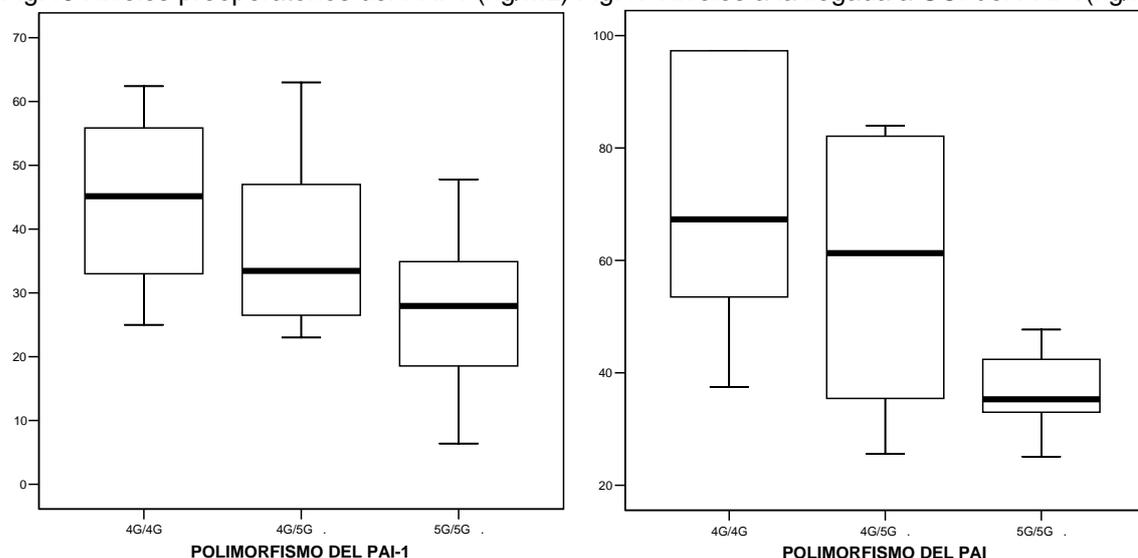
	Sangrado 4 hr	Sangrado 24 hr
4G/G vs 4G/5G	46%	27%
5G/G vs 4G/G	98%	93%
5G/G vs 4G/5G	91%	72%

Dada la desigualdad del IMC entre los distintos genotipos y su efecto potencialmente confundente en relación con el sangrado, se quiso aprovechar el mayor poder estadístico que presentaba el homocigoto 5G/G, dado el pequeño número de pacientes, para conformar dos grupos (homocigotos 5G frente a portadores 4G) y así poder controlar por el IMC el efecto del polimorfismo sobre el sangrado a lo largo de los distintos momentos de medición ($P=0,014$).

Respecto a los parámetros de hematimetría se observaron diferencias entre los distintos alelos en los niveles de hematocrito preoperatorio ($P=0,03$) y hemoglobina a la llegada ($P=0,03$).

Los niveles preoperatorios de PAI-1 así como a las 0 horas presentaron significación estadística, ($P=0,046$ y $P=0,018$) respectivamente. (Fig. 46 y 47)

Fig.46 Niveles preoperatorios del PAI-1 (ng/mL) Fig.47 Niveles a la llegada a UCI del PAI-1(ng/mL)



También se observaron diferencias en diversos parámetros de la coagulación: tiempo de protrombina ($P<0,01$), fibrinógeno ($P<0,01$) y antitrombina ($P<0,01$) a la llegada a la UCI y fibrinógeno a las 4 horas ($P<0,01$). (Tabla 16)

Referente a los hemoderivados existieron diferencias significativas entre las distintas variantes alélicas respecto de la necesidad de plasma durante la estancia en UCI. (Fig. 48)

Fig. 48 Requerimientos de plasma durante la estancia en UCI (%)

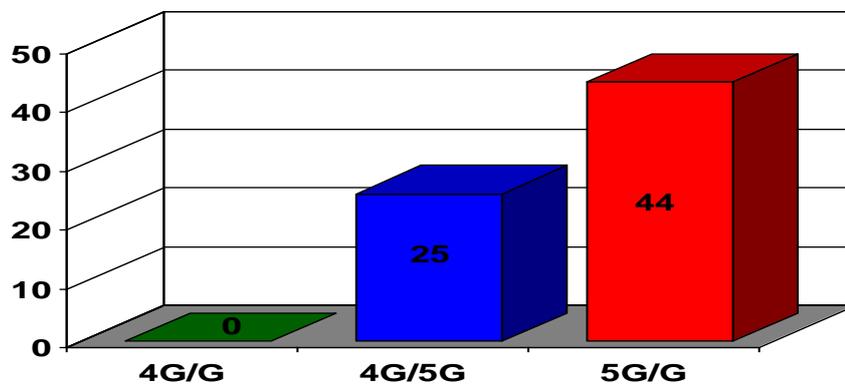


Tabla 16. Diferencias entre los distintos genotipos del PAI-1.

VARIABLES	5G/G (n=9)	4G/5G (n=12)	4G/G (n=5)	P
Demográficas y preoperatorias				
Edad (años)	67 (59-74)	70 (63-75)	64 (50-71)	0,84
Sexo(varón/mujer)	6/3	6/6	2/3	0,20
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26,1 (24,8-29,3)	27,7 (25,2-29,3)	32,3 (29,3-32,8)	0,02
Apache-II	12 (11,5-16)	14 (13-16)	14,5 (10-19)	0,80
Parsonnet	15,5 (8,5-18)	17 (14-23)	19 (16-24)	0,27
Hematocrito preoperatorio (%)	40,8 (39,6-45,6)	40,8 (35,7-46)	37,2 (33,8-37,6)	0,03
PAI-1 preoperatorio (ng/ml)	27,9 (18,6-34,9)	33,5 (26,5-47)	45,2 (33-55,8)	0,046
Datos Quirúrgicos				
Tipo de cirugía (%)				0,47
Coronaria	5 (56)	4 (33)	3 (60)	
Valvular	2 (22)	7 (59)	1 (20)	
Mixta	2 (22)	1 (8)	1 (20)	
Reintervención (%)	1 (25)	3 (75)	0 (0)	0,29
Tiempo de CEC (min.)	108 (71-110)	84 (74-117)	89 (70-100)	0,78
Tiempo de isquemia (min.)	64 (47-82)	63 (48-69)	51 (27-65)	0,36
Heparina total (mg/Kg)	4,3 (3,9-4,4)	4,1 (3,8-4,5)	4,3 (4,2-4,4)	0,74
Protamina total (mg/Kg)	2,7 (2,6-2,9)	2,7 (2,5-2,9)	2,6 (2,3-2,7)	0,25
Recuperador sanguíneo (ml)	675 (570-855)	750 (675-950)	800 (600-810)	0,51
Parámetros postoperatorios				
Hemoglobina (g/dL) 0 hr	9,8 (8,7-10,9)	10,8 (10-11)	11,1 (10,7-11,7)	0,03
Hematocrito (%)0hr	29,8 (26,4-31,4)	32,5 (29,6-33,3)	31,8 (31,5-35,5)	0,05
Tiempo de protrombina(%) 0hr	63 (53-71)	74 (65-79)	77 (75-83)	<0,01
INR 0hr	1,66 (1,39-1,89)	1,38 (1,33-1,46)	1,37 (1,25-1,44)	0,04
Fibrinogeno (mg/dl) 0hr	230 (163-304)	292 (262-432)	357 (313-422)	<0,01
Fibrinogeno (mg/dl) 4hr	252 (193-313)	240 (249-378)	357 (334-467)	<0,01
Antitrombina III (%)0hr	21 (17-25)	27 (22-33)	40 (40-42)	<0,01
PAI-1 (ng/ml) 0 hr	35 (33-42)	61 (36-82)	82 (52-257)	0,018
Leptinas preoperatorias	11 (8-13,6)	23,6 (13,3-27,9)	35,1 (19,2-40,2)	0,01
Leptinas (ng/mL) 0 hr	2,4 (1,7-5,8)	9,4 (8,3-30,7)	15,3 (10,4-19,7)	0,002
Leptinas (ng/mL) 4 hr	2,2 (1,4-4,3)	9,4 (6,5-23,5)	9,7 (7-16)	0,006
Leptinas (ng/mL) 24 hr	6,4 (3,7-13,6)	32,6 (9,7-50)	28,8 (15,7-41)	0,042
Sangrado (ml) 0hr	150 (97-250)	114 (87-215)	30 (30-60)	0,03
Sangrado (ml) 4hr	661 (572-992)	252 (185-573)	200 (120-220)	<0,01
Sangrado (ml) 24hr	1190 (979-1763)	715 (475-1175)	490 (365-605)	<0,01
Requerimientos de plasma (%)	4 (44)	3 (25)	0	0,021

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno .

Datos expresados en mediana y rango intercuartil.

4.3.3.3 Farmacogenómica de la profilaxis del sangrado postquirúrgico

Analizando el efecto del ácido tranexámico entre los distintos genotipos, se observó que, al agrupar a los sujetos en función de la administración de tranexámico (si/no) y las variantes alélicas del polimorfismo del PAI-1 (4G/G, 4G/5G y 5G/G), existieron diferencias significativas entre el empleo o no de tranexámico y la presencia de las variantes alélicas respecto al sangrado a la llegada ($P = 0,01$), las 4 horas ($P = 0,002$) y las 24 horas ($P = 0,003$).

Al realizar las distintas comparaciones entre las categorías ordinales creadas, se objetivó:

- No se encontraron diferencias entre el tipo de variante alélica en presencia de tranexámico y el sangrado. (Fig. 49)
- Homocigotos 4G/G: no se observaron diferencias significativas respecto al sangrado entre aquellos que recibieron tranexámico y quienes recibieron placebo. (Fig.50)

Se apreció una reducción del 35% de sus medianas de sangrado a las 24 horas.

Un 65% de estos pacientes que no recibieron TA precisaron transfusión de hematíes frente a un 32% que recibieron TA ($P=0,047$).

- Heterocigotos 4G/5G: existió un descenso significativo del sangrado a la llegada ($P=0.012$) y las 24 hr ($P=0.014$) cuando se administró TA en este grupo de pacientes. (Fig.51)

Hubo un descenso del 55% de las medianas de sangrado a las 24 horas.

No se apreciaron cambios significativos en las necesidades de hemoderivados entre ambos grupos.

- Homocigotos 5G/G: al administrar TA se observó un descenso significativo del sangrado a la llegada ($P=0.028$), 4 horas ($P=0.008$) y 24 horas ($P=0.004$). (Fig. 52)

Con una reducción del 75% de su mediana de sangrado a las 24 hr. Por otro lado, un 55% de los pacientes que no recibieron TA precisaron transfusión de plasma durante su estancia en UCI frente a ninguno de aquellos que recibieron TA ($P=0.014$).

Fig. 49 Sangrado de los distintos alelos en presencia de tranexámico.

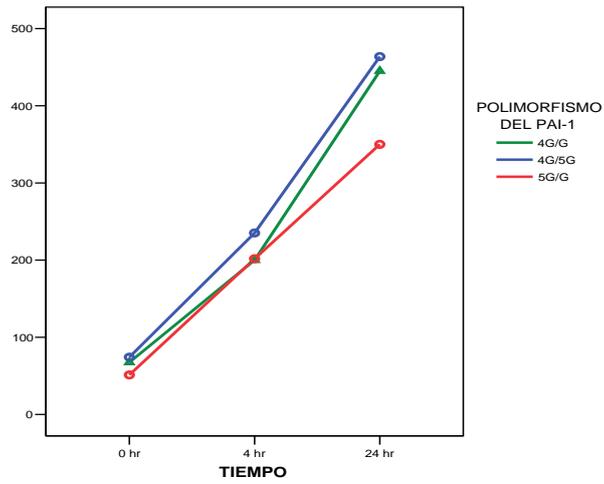
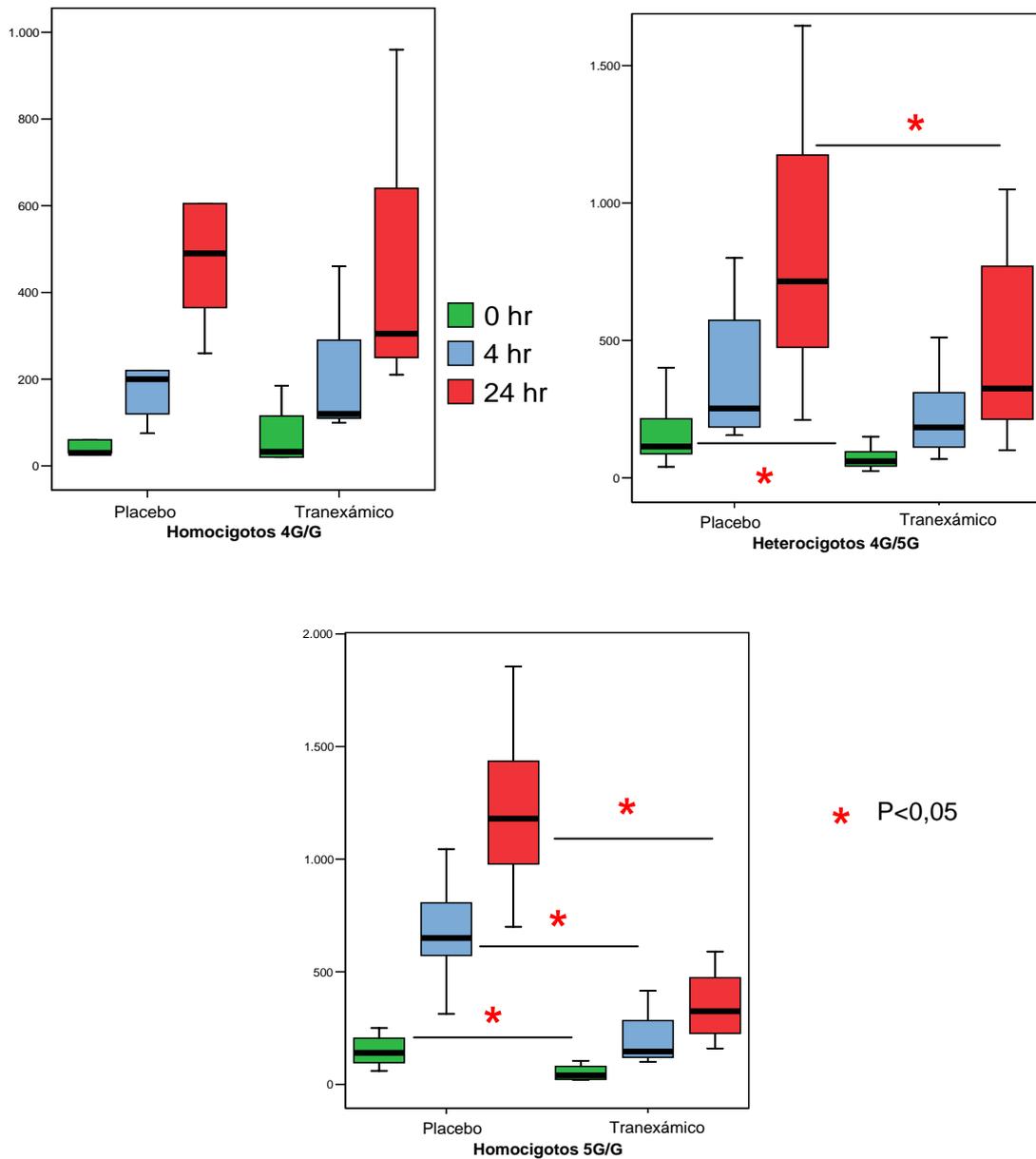


Fig. 50, 51 y 52. Diferencias de sangrado de los distintos alelos en presencia o no del tranexámico.



5 DISCUSION

5.1 Ensayo. Tranexámico: Sangrado y SIRS

Durante el ensayo se observaron una serie de casos consecutivos de sangrado importante que nos obligaron a realizar un análisis interino no planeado inicialmente, preocupados por la seguridad de los pacientes. En dicho análisis encontramos diferencias exactas significativas que condujeron a una interrupción prematura del ensayo, dado que cumplidos los objetivos prefijados, por razones éticas no podíamos privar de las ventajas de usar el ácido tranexámico al resto de pacientes.

Los resultados indican que el ácido tranexámico reduce el sangrado postoperatorio, las necesidades transfusionales, la incidencia de SIRS y shock vasopléjico en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. La cirugía cardíaca con circulación extracorpórea puede alterar el equilibrio hemostático y predisponer a los pacientes a un riesgo aumentado de sangrado postoperatorio o bien a mayor riesgo protrombótico tardío^{231,232}. Cuando la actividad de las cascadas de la coagulación y sistema fibrinolítico se encuentran correctamente balanceadas la fibrina depositada en los vasos sanguíneos es removida para asegurar una correcta fluidez del sistema vascular. Esta unión entre los dos sistemas está mediada en gran medida por una función endotelial preservada, fundamentalmente a través de la acción de la trombomodulina²⁰. Cuando la sangre se pone en contacto con una superficie extraña, se activa una respuesta mediada inicialmente por el sistema de contacto, y posteriormente por la activación del factor tisular-Factor VII, que puede conducir hasta una coagulopatía de consumo. La magnitud de este hecho se puede ver influenciada por la respuesta inflamatoria que el contacto con la superficie extraña desencadena a través de la activación de sistemas como el complemento y la respuesta celular asociada²³³. El proceso consuntivo sanguíneo está mediado por la activación de la trombina y plasmina. La trombina no media sólo en la conversión de fibrinógeno a fibrina sino que además posee efectos proinflamatorios²³⁴, a su vez la plasmina activa al complemento²³⁵. El complemento vuelve a activar la fibrinólisis⁴⁶, daña a la célula formando parte del engranaje de la disfunción de la principal célula reguladora de la hemostasia, la célula endotelial. El sangrado en cirugía cardíaca tiene una relación muy directa con todos estos procesos, magnificados por el uso de la circulación extracorpórea, catalizador de las cascadas y su interacción. Son muchos

los factores implicados en un mayor sangrado postquirúrgico, pero también son muchas las estrategias, farmacológicas y no farmacológicas las que se han desarrollado con mayor o menor fortuna para prevenir dicho sangrado^{161,236,237}. Sin embargo, estas estrategias no se han establecido como práctica rutinaria en todas las cirugías sino más bien en las llamadas cirugías de riesgo. No solo evitar la morbilidad asociada al sangrado como la reintervención tiene su importancia, también las políticas encaminadas a preservar la conservación de sangre y limitar la cuantía de las transfusiones autólogas de hemoderivados, como factor de riesgo independiente a la hora de establecer el pronóstico a largo plazo de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía²³⁸.

El ácido tranexámico, un antifibrinolítico, reduce el sangrado y los requerimientos transfusionales de forma tan efectiva como la aprotinina^{239,240}, sin los potenciales efectos adversos de la misma^{165,166}. El ácido tranexámico es un derivado sintético del aminoácido lisina que ejerce su efecto antifibrinolítico a través del bloqueo reversible de los lugares de unión de la lisina en las moléculas de plasminógeno. Este efecto retrasa la fibrinólisis ya que aunque la plasmina se continúa formando, ésta es incapaz de unirse al fibrinógeno o monómero de fibrina, inhabilitándola para producir su lisis²⁴¹. El efecto del ácido tranexámico en el desarrollo de la respuesta inflamatoria asociada a la circulación extracorpórea, y particularmente en la liberación de citoquinas ha sido poco estudiado²⁴². En el presente estudio, el grupo que recibió tranexámico presentó niveles significativamente más bajos de dímero-D lo que sugiere una menor activación de la fibrinólisis secundaria que conlleva un menor sangrado²⁴³. No se encontraron diferencias respecto a los niveles de t-PA, situado en un escalón anterior al teórico lugar de acción del tranexámico. Unos menores niveles de PAI-1 a las 4 horas reflejan una menor activación de la fibrinólisis con una menor producción secundaria del mismo. En referencia a la coagulación no se observaron cambios importantes en los parámetros de coagulación ni tampoco en los niveles del complemento entre ambos grupos. Sin embargo, el grupo tranexámico presentó niveles más bajos de sTNFR a las 4 horas así como valores inferiores de enzimas miocárdicas al ingreso de los pacientes, lo que puede reflejar una menor activación de la respuesta inflamatoria y por tanto un menor daño tisular intraoperatorio. Además estos pacientes precisaron dosis menores de aminas y un menor tiempo de ventilación mecánica.

La fibrinólisis es un marcador conocido en el desarrollo de la respuesta inflamatoria²⁴⁴, un estado inflamatorio hiperdinámico, que a su vez predispone a un mayor sangrado²⁴⁵. Un mayor recambio de trombina debido a una hiperfibrinólisis, así como una mayor activación de la plasmina en el postoperatorio inmediato podría conllevar un incremento de la retroalimentación de la respuesta coagulo-inflamatoria²⁹. Creemos que el ácido tranexámico podría reducir los cambios inflamatorios a través del bloqueo del recambio de trombina y de la activación de la plasmina, modulando la interacción entre los distintos sistemas implicados en la respuesta global a la circulación extracorpórea²²⁴.

No se observaron diferencias en relación a la estancia en la Unidad de Medicina Intensiva y hospitalaria, posiblemente dado el escaso número de pacientes que pueda conllevar un error de tipo II.

5.2 Sangrado excesivo

Dentro de las múltiples definiciones que los diversos autores han utilizado para definir este evento⁹⁰⁻⁹⁵ hemos optado por definirlo en nuestra población como aquel sangrado superior a un litro en las primeras 24 horas^{69,96}. Hemos encontrado una incidencia del 50%, que si bien parece alta hay que recordar que el sangrado considerado normal se estima en 917 mL/24 horas⁹⁸, por lo que la diferencia respecto al punto de corte supone menos de un 10%. En estudios publicados encuentran una incidencia del 30%²⁴⁶ en pacientes que también recibieron profilaxis frente al sangrado. El sangrado excesivo continúa complicando el postoperatorio de la cirugía cardíaca, consumiendo recursos de los bancos de sangre y en algunos hospitales más del 25% de los hemoderivados que se dedican a este menester. La cuantía del sangrado, se relaciona con las alteraciones asociadas al proceso consuntivo asociado a la circulación extracorpórea. No obstante, se han identificado diversos factores de riesgo asociados al sangrado así como a la reintervención originado por el mismo. Entre los mismos se encuentran la función renal alterada preoperatoriamente^{51 2}, la edad^{2,49,104}, el sexo masculino⁹⁴, la albuminemia menor de 2,5 g/dL¹⁰⁵, la cirugía mixta², tiempos prolongados de CEC^{2,49,94}, el tiempo de clampaje⁸⁹, el uso de enoxiparina¹⁰⁶ y clopidogrel¹⁰⁷ previo a la intervención, una superficie corporal menor⁴⁹, un menor índice de masa corporal (IMC)¹⁰⁴, el tiempo de sangría preoperatorio¹⁰⁰, un mayor número de anastomosis distales^{49,104}, la cirugía urgente¹⁰⁴, la cirugía mixta y el uso de arteria mamaria interna en la cirugía coronaria⁴.

Por otro lado el consumo de hemoderivados se han asociado la edad, niveles preoperatorios de creatinina, una superficie corporal pequeña, un menor hematocrito preoperatorio, una temperatura menor durante la CEC, la duración de la CEC³, la cirugía urgente³ y el consumo previo de clopidogrel¹⁰⁸.

En nuestro estudio el único factor preoperatorio independiente asociado a un sangrado mayor de 1 litro en las primeras 24 h, controlando la temperatura y el IMC en dos modelos parciales, fue la presencia del alelo 5G del polimorfismo del PAI-1. Se sabe que el polimorfismo del PAI-1 (4G/5G) influye sobre los niveles plasmáticos del PAI-1, el principal regulador de la fibrinólisis, de modo que los homocigotos 4G se asocian con unos niveles plasmáticos mas elevados de PAI-1 mientras que los homocigotos 5G con niveles menores²⁴⁷.

Numerosos estudios se han realizado para abordar este fenómeno, pero la gran mayoría de ellos han centrado su atención en los homocigotos 4G y su relación con

los eventos isquémicos, de forma directa o a través de la modulación del perfil lipídico que parece existir asociado al mismo. Se ha identificado como factor de riesgo para la aparición de infarto de miocardio siendo sus resultados contrarios respecto al infarto cerebral^{248,249}. Sin embargo existen menos comunicaciones sobre el efecto del genotipo 5G en relación con el sangrado, haciendo estos referencia a los heterocigotos 4G/5G^{250,251}. En nuestro estudio hemos encontrado que los homocigotos 5G presentaron un mayor sangrado respecto a los otros genotipos. A su vez, niveles preoperatorios más bajos de PAI-1, proteína codificada, se asociaron a sangrado excesivo, indicando que hay pacientes con un menor potencial antifibrinolítico que puede favorecer el sangrado postoperatorio.

Los pacientes del estudio presentaron un sobrepeso ligero, dentro de este rango aquellos que tenían un índice de masa corporal menor se asociaron con un mayor sangrado. Estos hallazgos están en consonancia con publicaciones recientes demostrando que pacientes con mayor IMC presentaban menores complicaciones hemorrágicas tras angioplastia percutánea²⁵², otros estudios han relacionado un menor IMC con un mayor sangrado en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea^{95,246}, tal y como hemos hallado nosotros en nuestros pacientes, sin embargo no se ha dilucidado de forma clara la razón de este hecho. Parece obedecer a un motivo multifactorial. La obesidad se asocia con un incremento en la concentración plasmática de marcadores de disfunción endotelial tales como fibrinógeno, factor von Willebrand y proteína C reactiva¹⁰⁴, elementos asociados a hipercoagulabilidad²⁵³. Por otro lado la pérdida de peso influye entre otros en los niveles del factor VII, disminuyéndolos²⁵⁴. La obesidad se asocia con la diabetes tipo II con la consiguiente hiperglucemia, ésta última afecta al glicocalix, capa de proteoglicanos que protege al endotelio, incrementando la vulnerabilidad del mismo endotelio resultando en disfunción endotelial y activación de la coagulación²⁵⁵. La obesidad y la resistencia a la insulina parecen ser factores determinantes de los niveles de PAI en sangre²⁵⁶, y en obesos el polimorfismo del PAI juega un papel determinante en la regulación de los niveles de PAI a partir del tejido adiposo²⁵⁷. La obesidad se asocia con mayores niveles de leptinas²⁵⁸ y éstos se correlacionan también con los niveles de PAI²⁵⁹, ambos poseen un efecto adverso sobre el sistema cardiovascular siendo factores de riesgo de evento aterotrombótico cardíaco²⁶⁰.

En el presente estudio niveles más bajos de leptinas en todos los momentos de medición se asociaron con el sangrado excesivo. La leptina es un proteína de 167

aminoácidos producto del gen ob. Los receptores de las leptinas están ampliamente distribuidos por el organismo, posibilitando una amplia gama de efectos. De hecho, actualmente se cree que las leptinas influyen en una gran variedad de procesos fisiológicos y fisiopatológicos incluyendo la angiogénesis y alteraciones vasculares²⁶¹. En este sentido, se sabe que las leptinas potencian la agregación plaquetaria de forma sinérgica con el ADP²⁶², siendo las plaquetas la mayor fuente de receptores de las leptinas en la circulación²⁶³. Estos datos destacan la importancia que las características individuales tienen sobre la respuesta que el organismo puede desarrollar ante una activación desmesurada de las distintas familias de serin-proteasas, cuando se activan tras someterse al insulto que representa la circulación extracorpórea, y la capacidad individual de contrarrestar una sobreestimulación, en función de la presencia de factores inhibidores de una respuesta hemorrágica, que en condiciones normales actuarían como factores de riesgo trombótico.

Los parámetros quirúrgicos como la menor temperatura durante la circulación extracorpórea, causante de una menor actividad del sistema de la coagulación junto con un aumento de la disfunción plaquetaria²⁴⁶, y el empleo de arteria mamaria interna en la cirugía coronaria también se asociaron con un mayor sangrado postoperatorio, como ya se ha descrito en la literatura²³¹.

En el periodo postoperatorio observamos como los distintos parámetros se comportan explicando la fisiopatología del sangrado excesivo. Podemos atribuir a la combinación de una serie de factores relacionados con la circulación extracorpórea la responsabilidad de una mayor alteración de la hemostasia, también será de capital importancia la capacidad del individuo para frenar dicha activación, la suma de ambos factores determinarán el sangrado postoperatorio.

Además de la hemodilución de los componentes sanguíneos, existe una activación amplificada de los distintos componentes del sistema hemostático secundaria al contacto de la sangre con una superficie no endotelizada, y por tanto no reguladora de dicha activación. Tanto la activación del sistema de contacto como de la vía extrínseca convergen en la formación de trombina. De forma simultánea se pone en marcha la activación de la fibrinólisis inicialmente en gran parte por la activación de la vía intrínseca, y posteriormente debido a la liberación de t-PA por parte del endotelio. La hipotermia disminuye la adhesión y agregación plaquetaria, alargando el tiempo de sangría, altera la cinética enzimática de los factores de la coagulación y produce una alteración del balance fibrinolítico con una disminución en la actividad

antifibrinolítica mediada por el PAI-1⁵². Por otro lado existe una activación del complemento desde el preciso instante en que se realiza la incisión quirúrgica, fundamentalmente a través de la vía alternativa (C3, Properdina), guardando relación con la magnitud del daño tisular⁵⁷. Posteriormente al entrar en contacto con las superficies no endotelizadas del circuito, vuelve a activarse dicha vía. La circulación extracorpórea induce una activación de los leucocitos, habiéndose relacionado ésta con el sangrado⁶⁹, con la liberación de elastasas y la activación de los monocitos, que a su vez presentan Factor tisular activando la coagulación⁷⁰. Esta expresión es favorecida por la liberación de citokinas y mediada por mecanismos transcripcionales ligados al NF-κB. Dichas citokinas también activan la fibrinólisis⁴⁷, que mediante el concurso del complemento puede participar en la liberación de factor activador plaquetario⁵⁹, agente inflamatorio y procoagulante, perpetuando un proceso que altera la homeostasis interna. La necesaria anticoagulación del circuito extracorpóreo a través de la heparina puede aumentar la disfunción plaquetaria sumándose a la ocasionada por la liberación de mediadores tras el contacto con el circuito que provoca dicha disfunción, así como potenciar la fibrinólisis^{51,78}. Nuevamente el sistema del complemento vuelve a activarse en el momento de reperfundir los tejidos isquémicos y al revertir la heparina con protamina, en esta ocasión por la vía clásica⁵⁸. Esta activación del complemento va a potenciar la respuesta fibrinolítica⁴⁶ y la activación celular²⁶⁴. Existe además una retroalimentación por parte de la plasmina que activa nuevamente al complemento²³⁵. La activación del complemento se ha relacionado con la cuantía del sangrado postoperatorio y su inhibición con una disminución de la misma⁶⁴. Se sabe que tras la reversión de la heparina con protamina la fibrinólisis se activa en mayor grado²⁶⁵, fundamentalmente por dos vías: una la activación del complemento y por otro lado por la acción de la propia protamina, que puede disminuir la estabilización del coágulo a través de la inhibición de la polimerización del fibrinógeno a través de la activación del factor XIII⁸⁴. A su vez la protamina libre puede inhibir la activación del factor VII mediada por el factor tisular con la consiguiente inhibición de la amplificación de la trombina, provocando una reducción de la liberación del TAFI, inhibidor de la fibrinólisis mediado por la trombina⁸⁵.

En este estudio se han puesto de manifiesto todas estas alteraciones de modo que a la llegada de quirófano, aproximadamente 20 minutos después de neutralizar la heparina, encontramos un mayor consumo de los factores de la coagulación, complemento y leptinas, junto con una menor capacidad de inhibición de la fibrinólisis

en aquellos pacientes que presentaron sangrado excesivo frente a los que no lo hicieron. Dichas alteraciones se mantuvieron durante las primeras 4h postoperatorias, tiempo durante el cual se produce la mayor parte del sangrado y cuando mayor es el riesgo de reexploración quirúrgica.

Estos pacientes tuvieron mayores necesidades transfusionales a consecuencia de un mayor sangrado postoperatorio. Además se da la circunstancia que la propia transfusión, sobre todo de plaquetas, puede ser fuente de plasmina y anafilotoxinas del complemento (C3a y C5a) provocando un deterioro aun mayor de la fibrinólisis²⁶⁶.

Finalmente, las asociaciones encontradas entre el complemento, coagulación, fibrinólisis y mediadores inflamatorios ponen de manifiesto la importante interacción que existe entre los distintos sistemas y su implicación en el desarrollo del sangrado postoperatorio.

5.3 Genética y sangrado

Como ya se ha visto la presencia de un determinado polimorfismo se asocia con el sangrado excesivo, así pues surge la pregunta sobre el papel que juega la carga genética en relación al sangrado global.

¿Es posible identificar factores de riesgo asociados al sangrado en base a las características genéticas de la población que se va intervenir de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea?

¿Se pueden establecer medidas profilácticas frente al sangrado dirigidas a una determinada población, basadas en la distribución de los diferentes polimorfismos?

Se debe de tener presente el pequeño tamaño muestral a la hora de valorar los siguientes resultados.

En el presente estudio se ha identificado el polimorfismo genético del PAI-1 asociado con el sangrado postquirúrgico. Los alelos asociados favorecen de forma directa el sangrado (5G/5G). Estos resultados hasta ahora no se habían comunicado y confirman el carácter multifactorial de la etiopatogenia del sangrado postquirúrgico en este tipo de pacientes.

- **Polimorfismo 4G/5G del PAI-1.**

En cuanto a la asociación del genotipo (5G/G) con un sangrado excesivo, es la primera vez que se comunica dicho hallazgo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca bajo CPB. Este polimorfismo se sabe que influye en los niveles séricos del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), principal regulador de la fibrinólisis, de modo que el alelo 4G se asocia a niveles elevados y el alelo 5G a niveles bajos de PAI-1²⁴⁷. Numerosas patologías en las que el equilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis es determinante en su evolución se han asociado a la presencia del alelo desfavorable (4G), condicionando éste un estado protrombótico que afecta el resultado de la misma. Así se encuentra asociado a la trombosis venosa profunda²⁶⁷, enfermedad isquémica coronaria²⁶⁸, sepsis meningocócica infantil^{269,270} o en la evolución desfavorable de los pacientes que han sufrido un traumatismo grave²⁷¹.

Es conocido que en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria el aumento de los niveles de PAI-1 puede ser indicativo de mayor riesgo de reoclusión precoz de los puentes²⁷². Por otro lado los pacientes con déficit congénito de PAI-1 (5G/5G) presentan un mayor sangrado en relación a traumatismos o cirugía²⁷³⁻²⁷⁵. En

el estudio observacional llevado a cabo previamente en nuestro servicio se encontró una asociación de dicho polimorfismo (5G/5G) con el desarrollo de shock vasopléjico en pacientes sometidos a cirugía cardíaca bajo CPB.

Los pacientes homocigotos 5G/G se asociaron con niveles plasmáticos de PAI-1 más bajos que el resto de genotipos, presentando niveles intermedios los heterocigotos y los homocigotos 4G/G los niveles más elevados preoperatoriamente y justo tras la cirugía. Impresiona que el comportamiento pudiera ser el de un modelo genético aditivo, no solo en lo que respecta a la producción de la proteína que codifica sino también respecto a la repercusión clínica con un aumento del sangrado de forma ordinal. Clínicamente el sangrado que puede conducir a una revisión quirúrgica es el que se produce habitualmente en las primeras horas del postoperatorio, y es aquí donde se observa la mayor potencia estadística por parte del homocigoto 5G/G. De ahí la importancia de este hallazgo. Por otro lado este aumento del sangrado postoperatorio lleva unido un incremento de la necesidad de hemoderivados.

A su vez, estos pacientes presentaron niveles séricos más bajos de leptina en todos los puntos de medición llevados a cabo. Esto puede explicar la mayor tendencia al sangrado por la vía de la hemostasia primaria. Se sabe que las leptinas potencian la agregación plaquetaria de forma sinérgica con el ADP²⁵⁶, siendo las plaquetas la mayor fuente de receptores de las leptinas en la circulación²⁵⁷, de manera que las leptinas pueden ejercer una acción protrombótica en los pacientes obesos²⁷⁶.

Es conocido el papel que el polimorfismo del gen del PAI-1 tiene en la regulación de los niveles de PAI-1 en pacientes obesos²⁵³ actuando a nivel del adipocito, si bien otros autores conceden mayor importancia al factor ambiental que al propio polimorfismo sobre dichos niveles²⁷⁷. En otro estudio se objetivó una correlación directa entre los niveles de leptinas y el PAI-1 de forma independiente al IMC, sugiriendo que las leptinas podían influir sobre las concentraciones plasmáticas de PAI-1 en pacientes obesos²⁷⁸; sin embargo en un estudio reciente analizando el papel de las leptinas sobre distintas sustancias procoagulantes y marcadores de disfunción endotelial (fibrinógeno, factor von Willebrand, PCR) en el contexto del síndrome metabólico encontraron que, al ajustar por el IMC las leptinas perdían el grado de asociación inicialmente encontrado, por lo que sugerían que las leptinas per se no determinaban los niveles de dichas sustancias²⁵³. La explicación a esta asociación encontrada, entre los niveles de leptinas y la variante alélica hiposecretora del PAI-1 no queda clara, por un lado el encontrar niveles más bajos previos a la exposición del

circuito extracorpóreo de leptinas y PAI-1 descartan en cierta medida una asociación indirecta por medio de un mayor consumo derivado de la activación de los sistemas hemostáticos ante el estímulo del circuito, en el contexto de dicho genotipo.

5.4 Farmacogenómica del sangrado postquirúrgico. Tranexámico y homocigosis 5G del PAI-1

Son pocos los estudios que abordan la farmacogenómica del sangrado, en su mayoría analizan el aspecto farmacocinético de una menor eliminación de la warfarina por parte de la superfamilia del citocromo P450^{278,279}. En otro interesante estudio se observó como el polimorfismo del receptor IIIa de las plaquetas influía sobre el sangrado postoperatorio de cirugía cardíaca en los pacientes que recibían preoperatoriamente aspirina, así los homocigotos PI^{A1} presentaron un menor sangrado que los homocigotos PI^{A2}²⁸⁰.

En nuestro estudio observamos que:

- Los homocigotos 5G/G presentaron un mayor sangrado sobre el resto de genotipos como ya se vió en el apartado anterior.
- La administración del ácido tranexámico redujo el sangrado en todas las variantes alélicas del polimorfismo, sin que se detectasen diferencias entre ellas, cuando recibieron el antifibrinolítico, por lo que no se puede establecer una eficacia distinta del antifibrinolítico en función del genotipo, si bien dado el pequeño tamaño de la muestra este análisis podría no detectar realmente la existencia de diferencias a este nivel debido al bajo poder estadístico asociado.
- El empleo del ácido tranexámico produjo un descenso del sangrado más marcado (73%) en los homocigotos 5G/G que en los heterocigotos 4G/5G (55%), y éstos a su vez mayor que en los homocigotos 4G/G (33%). Es decir, esta interacción entre el TA y el polimorfismo del PAI-1 condujo a un mayor beneficio de la profilaxis del antifibrinolítico en función de la población a la que iba destinado.

Fisiopatológicamente es lógico, puesto que aquellos que poseen una menor capacidad inhibitoria sobre la respuesta hiperfibrinolítica desencadenada por la activación que supone la cirugía y la circulación extracorpórea, se beneficiarán en mayor medida de un antifibrinolítico exógeno. Este hallazgo es interesante, puesto que

el hecho de hallar el genotipo de un polimorfismo que se traduce en un fenotipo de riesgo para el sangrado postoperatorio, nos permite no sólo identificar una población con un mayor riesgo de sangrado sino también con un mayor beneficio a la terapia profiláctica empleada. Este hecho puede posibilitar la optimización de las estrategias frente al sangrado en dicha población.

5.5 Limitaciones del estudio

El hecho de que el estudio tuviese que pararse prematuramente ha podido limitar la potencia estadística necesaria en algunos de los objetivos para minimizar el error de tipo β , si bien respecto a los objetivos primarios se utilizaron pruebas exactas para asegurar la validez estadística de los análisis.

Los hallazgos encontrados en el sangrado excesivo suponen una relación asociativa no pudiendo inferir un carácter predictivo al mismo.

En cuanto al análisis genético, el pequeño número de pacientes incluidos limita la validez externa del mismo.

En cuanto a la protección del ácido tranexámico en homocigotos 5G, el análisis post-hoc del mismo sólo nos permite establecer una hipótesis, que deberemos corroborar con un diseño apropiado en un futuro estudio.

6 Conclusiones

1. El ácido tranexámico, 2 gr, administrado antes y después de la circulación extracorpórea frente a placebo disminuye alrededor de un 45% el sangrado posquirúrgico, la necesidad de hemoderivados, la respuesta inflamatoria y el shock vasopléjico asociado.
2. Los pacientes que recibieron ácido tranexámico precisaron menos aminas y menos tiempo de ventilación mecánica.
3. El ácido tranexámico disminuyó la fibrinólisis secundaria, presentó tendencia a menores niveles de citoquinas y menor daño tisular.
4. El grupo placebo presentó una incidencia de sangrado excesivo del 50%.
5. Los factores asociados al sangrado fueron:
 - a. Un menor índice de masa corporal.
 - b. La presencia de homocigosis 5G del PAI-1.
 - c. Menores niveles preoperatorios de PAI-1.
 - d. El uso de arteria mamaria interna en la cirugía coronaria.
6. El sangrado excesivo se asoció con:
 - a. Menores niveles de leptinas.
 - b. Mayor consumo de los componentes del complemento.
 - c. Mayor activación de la coagulación y menor inhibición de la fibrinólisis.
 - d. Activación de los sistemas de la coagulación, fibrinólisis e inflamación con el sangrado postoperatorio.

7. El polimorfismo del PAI-1 se asoció a un mayor sangrado postoperatorio.

8. Al aplicar la profilaxis con Ácido Tranexámico, ésta fue más eficaz en los homocigotos 5G del PAI-1.

7 Bibliografía

- 1 Villar MA. Circulación extracorpórea: historia, fisiología, componentes y procedimientos de la derivación pulmonar. G. Téllez de Peralta, 1998.
- 2 Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, et al. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1996; 111: 1037-1046.
- 3 Parr KG, Patel MA, Dekker R *et al.* Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 2003; 17: 176-181.
- 4 Sellman M, Intonti MA, Ivert T. Reoperations for bleeding after coronary artery bypass procedures during 25 years. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 1997; 11: 521-527.
- 5 Ottino G, De PR, Pansini S *et al.* Major sternal wound infection after open-heart surgery: a multivariate analysis of risk factors in 2,579 consecutive operative procedures. *Ann.Thorac.Surg.* 1987; 44: 173-179.
- 6 Zacharias A, Habib RH. Factors predisposing to median sternotomy complications. Deep vs superficial infection. *Chest.* 1996; 110: 1173-1178.
- 7 Strumper-Groves D. Perioperative blood transfusion and outcome. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2006; 19: 198-206.
- 8 Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, et al. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann.Thorac.Surg.* 2002; 74: 1180-1186.
- 9 Hess PJ, Jr. Systemic inflammatory response to coronary artery bypass graft surgery. *Am.J.Health Syst.Pharm.* 2005; 62: S6-S9.
- 10 Kollef MH, Wragge T, Pasque C. Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest.* 1995; 107: 1395-1401.
- 11 MacFarland RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature* 1964; 498-499.
- 12 Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science.* 1964; 145:1310-2.: 1310-1312.
- 13 Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev.* 2003; 17 Suppl 1:S1-5.: S1-S5.
- 14 Mann KG. Potential analytes for the diagnosis of thrombosis. An overview. *Ann.Epidemiol.* 1992; 2: 365-370.
- 15 Koyama T, Nishida K, Ohdama S *et al.* Determination of plasma tissue factor antigen and its clinical significance. *Br.J.Haematol.* 1994; 87: 343-347.

- 16 Fareed J, Callas DD, Hoppensteadt D, et al. Tissue factor antigen levels in various biological fluids. *Blood Coagul.Fibrinolysis*. 1995; 6 Suppl 1:S32-6.: S32-S36.
- 17 Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B *et al*. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*. 1999; 96: 2311-2315.
- 18 Palabrica T, Lobb R, Furie BC *et al*. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature*. 1992; 359: 848-851.
- 19 Falati S, Liu Q, Gross P *et al*. Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J.Exp.Med*. 2003; 197: 1585-1598.
- 20 Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis. *Chest*. 2003; 124: 33S-39S.
- 21 Gurewich V. Importance of fibrin specificity in therapeutic thrombolysis and the rationale of using sequential and synergistic combinations of tissue plasminogen activator and pro-urokinase. *Semin.Thromb.Hemost*. 1989; 15: 123-128.
- 22 Collen D. The plasminogen (fibrinolytic) system. *Thromb.Haemost*. 1999; 82: 259-270.
- 23 Lisman T, Mosnier LO, Lambert T *et al*. Inhibition of fibrinolysis by recombinant factor VIIa in plasma from patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2002; 99: 175-179.
- 24 Osterud B, Bajaj MS, Bajaj SP. Sites of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and tissue factor expression under physiologic and pathologic conditions. On behalf of the Subcommittee on Tissue factor Pathway Inhibitor (TFPI) of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb.Haemost*. 1995; 73: 873-875.
- 25 Ishii H, Salem HH, Bell CE, et al. Thrombomodulin, an endothelial anticoagulant protein, is absent from the human brain. *Blood*. 1986; 67: 362-365.
- 26 Drake TA, Cheng J, Chang A, et al. Expression of tissue factor, thrombomodulin, and E-selectin in baboons with lethal *Escherichia coli* sepsis. *Am.J.Pathol*. 1993; 142: 1458-1470.
- 27 Weiler H, Isermann BH. Thrombomodulin. *J.Thromb.Haemost*. 2003; 1: 1515-1524.
- 28 Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003; 101: 3765-3777.
- 29 Van de WM, Conway EM. Novel functions of thrombomodulin in inflammation. *Crit Care Med*. 2004; 32: S254-S261.
- 30 Esmon CT. The protein C pathway. *Chest*. 2003; 124: 26S-32S.

- 31 Feistritz C, Riewald M. Endothelial barrier protection by activated protein C through PAR1-dependent sphingosine 1-phosphate receptor-1 crossactivation. *Blood*. 2005; 105: 3178-3184.
- 32 Pothula S, Sanchala VT, Nagappala B, et al. The effect of preoperative antiplatelet/anticoagulant prophylaxis on postoperative blood loss in cardiac surgery. *Anesth.Analg.* 2004; 98: 4-10, table.
- 33 Bizzarri F, Scolletta S, Tucci E *et al.* Perioperative use of tirofiban hydrochloride (Aggrastat) does not increase surgical bleeding after emergency or urgent coronary artery bypass grafting. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2001; 122: 1181-1185.
- 34 Gammie JS, Zenati M, Kormos RL *et al.* Abciximab and excessive bleeding in patients undergoing emergency cardiac operations. *Ann.Thorac.Surg.* 1998; 65: 465-469.
- 35 Silvestry SC, Smith PK. Current status of cardiac surgery in the abciximab-treated patient. *Ann.Thorac.Surg.* 2000; 70: S12-S19.
- 36 Hardy JF, Perrault J, Tremblay N, et al. The stratification of cardiac surgical procedures according to use of blood products: a retrospective analysis of 1480 cases. *Can.J.Anaesth.* 1991; 38: 511-517.
- 37 Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, et al. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth.Analg.* 1996; 82: 13-21.
- 38 Campbell DJ, Dixon B, Kladis A, et al. Activation of the kallikrein-kinin system by cardiopulmonary bypass in humans. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol.* 2001; 281: R1059-R1070.
- 39 Te VH, Baufreton C, Jansen PG *et al.* Heparin coating of extracorporeal circuits inhibits contact activation during cardiac operations. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1997; 114: 117-122.
- 40 Chung JH, Gikakis N, Rao AK, et al. Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1996; 93: 2014-2018.
- 41 De HJ, Boonstra PW, Monnick SH, et al. Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann.Thorac.Surg.* 1995; 59: 901-907.
- 42 Paparella D, Galeone A, Venneri MT *et al.* Activation of the coagulation system during coronary artery bypass grafting: comparison between on-pump and off-pump techniques. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2006; 131: 290-297.
- 43 Brown NJ, Gainer JV, Stein CM, et al. Bradykinin stimulates tissue plasminogen activator release in human vasculature. *Hypertension.* 1999; 33: 1431-1435.

- 44 Yoshihara H, Yamamoto T, Mihara H. Changes in coagulation and fibrinolysis occurring in dogs during hypothermia. *Thromb.Res.* 1985; 37: 503-512.
- 45 Khalil PN, Ismail M, Kalmar P, et al. Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity after cardiopulmonary bypass. *Thromb.Haemost.* 2004; 92: 568-574.
- 46 Reinartz J, Hansch GM, Kramer MD. Complement component C7 is a plasminogen-binding protein. *J.Immunol.* 1995; 154: 844-850.
- 47 Van der PT, Levi M, Buller HR *et al.* Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subjects. *J.Exp.Med.* 1991; 174: 729-732.
- 48 Valen G, Eriksson E, Risberg B, et al. Fibrinolysis during cardiac surgery. Release of tissue plasminogen activator in arterial and coronary sinus blood. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 1994; 8: 324-330.
- 49 Dacey LJ, Munoz JJ, Baribeau YR *et al.* Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Arch.Surg.* 1998; 133: 442-447.
- 50 Gonzalez CO, Luna P, Molina J *et al.* [Hematological differences between the effects of roller vs, centrifugal pump]. *Arch.Inst.Cardiol.Mex.* 1996; 66: 29-37.
- 51 Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J *et al.* Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann.Thorac.Surg.* 1995; 60: 1008-1014.
- 52 Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, III, et al. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J.Trauma.* 2004; 56: 1221-1228.
- 53 Rinder CS, Mathew JP, Rinder HM, et al. Modulation of platelet surface adhesion receptors during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 1991; 75: 563-570.
- 54 Kestin AS, Valeri CR, Khuri SF *et al.* The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. *Blood.* 1993; 82: 107-117.
- 55 Boldt J, Knothe C, Welters I, et al. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: do changes in coagulation differ? *Ann.Thorac.Surg.* 1996; 62: 130-135.
- 56 Boldt J, Knothe C, Zickmann B, et al. Platelet function in cardiac surgery: influence of temperature and aprotinin. *Ann.Thorac.Surg.* 1993; 55: 652-658.
- 57 Gu YJ, Mariani MA, Boonstra PW, et al. Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass: the role of tissue injury by surgical incision. *Chest.* 1999; 116: 892-898.
- 58 Soulika AM, Khan MM, Hattori T *et al.* Inhibition of heparin/protamine complex-induced complement activation by Compstatin in baboons. *Clin.Immunol.* 2000; 96: 212-221.

- 59 Lupia E, Del SL, Bergerone S, et al. The membrane attack complex of complement contributes to plasmin-induced synthesis of platelet-activating factor by endothelial cells and neutrophils. *Immunology*. 2003; 109: 557-563.
- 60 Chai PJ, Nassar R, Oakeley AE *et al*. Soluble complement receptor-1 protects heart, lung, and cardiac myofilament function from cardiopulmonary bypass damage. *Circulation*. 2000; 101: 541-546.
- 61 Tofukuji M, Stahl GL, Metais C *et al*. Mesenteric dysfunction after cardiopulmonary bypass: role of complement C5a. *Ann.Thorac.Surg*. 2000; 69: 799-807.
- 62 Tofukuji M, Stahl GL, Agah A, et al. Anti-C5a monoclonal antibody reduces cardiopulmonary bypass and cardioplegia-induced coronary endothelial dysfunction. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg*. 1998; 116: 1060-1068.
- 63 Bruins P, Te VH, Yazdanbakhsh AP *et al*. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997; 96: 3542-3548.
- 64 Chen JC, Rollins SA, Shernan SK *et al*. Pharmacologic C5-complement suppression reduces blood loss during on-pump cardiac surgery. *J.Card Surg*. 2005; 20: 35-41.
- 65 Sims PJ, Rollins SA, Wiedmer T. Regulatory control of complement on blood platelets. Modulation of platelet procoagulant responses by a membrane inhibitor of the C5b-9 complex. *J.Biol.Chem*. 1989; 264: 19228-19235.
- 66 Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation, and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex. *Blood*. 2004; 103: 1192-1201.
- 67 Jansen PM, Eisele B, de J, I *et al*. Effect of C1 inhibitor on inflammatory and physiologic response patterns in primates suffering from lethal septic shock. *J.Immunol*. 1998; 160: 475-484.
- 68 Nwose PE, Regueira FM, Sierra A *et al*. Effect of treatment with tranexamic acid on complement activation and ischemia reperfusion in liver transplantation in pigs. *Transplant.Proc*. 1999; 31: 2431-2432.
- 69 Despotis GJ, Levine V, Goodnough LT. Relationship between leukocyte count and patient risk for excessive blood loss after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 1997; 25: 1338-1346.
- 70 Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur.J.Cardiothorac.Surg*. 2002; 21: 232-244.
- 71 Morgan EN, Pohlman TH, Vocelka C *et al*. Nuclear factor kappaB mediates a procoagulant response in monocytes during extracorporeal circulation. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg*. 2003; 125: 165-171.

- 72 Spiess BD, Vocelka C, Cochran RP, et al. Heparin-coated bypass circuits (Carmeda) suppress the release of tissue plasminogen activator during normothermic coronary artery bypass graft surgery. *J.CardiThorac.Vasc.Anesth.* 1998; 12: 299-304.
- 73 Bull MH, Huse WM, Bull BS. Evaluation of tests used to monitor heparin therapy during extracorporeal circulation. *Anesthesiology.* 1975; 43: 346-353.
- 74 Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH *et al.* Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1994; 108: 1076-1082.
- 75 Moliterno DJ, Califf RM, Aguirre FV *et al.* Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade on activated clotting time during percutaneous transluminal coronary angioplasty or directional atherectomy (the EPIC trial). Evaluation of c7E3 Fab in the Prevention of Ischemic Complications trial. *Am.J.Cardiol.* 1995; 75: 559-562.
- 76 Wendel HP, Heller W, Gallimore MJ, et al. The prolonged activated clotting time (ACT) with aprotinin depends on the type of activator used for measurement. *Blood Coagul.Fibrinolysis.* 1993; 4: 41-45.
- 77 Abildgaard U. Heparin/low molecular weight heparin and tissue factor pathway inhibitor. *Haemostasis.* 1993; 23 Suppl 1:103-6.: 103-106.
- 78 John LC, Rees GM, Kovacs IB. Inhibition of platelet function by heparin. An etiologic factor in postbypass hemorrhage. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1993; 105: 816-822.
- 79 Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK *et al.* Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. A comparison of techniques with measurement of subclinical plasma coagulation. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1990; 99: 518-527.
- 80 Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW, Jr. *et al.* The impact of heparin concentration and activated clotting time monitoring on blood conservation. A prospective, randomized evaluation in patients undergoing cardiac operation. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1995; 110: 46-54.
- 81 Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW, Jr. *et al.* More effective suppression of hemostatic system activation in patients undergoing cardiac surgery by heparin dosing based on heparin blood concentrations rather than ACT. *Thromb.Haemost.* 1996; 76: 902-908.
- 82 Koster A, Fischer T, Praus M *et al.* Hemostatic activation and inflammatory response during cardiopulmonary bypass: impact of heparin management. *Anesthesiology.* 2002; 97: 837-841.
- 83 Mochizuki T, Olson PJ, Szlam F, et al. Protamine reversal of heparin affects platelet aggregation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass. *Anesth.Analg.* 1998; 87: 781-785.

- 84 Chu AJ, Wang ZG, Raicu M, et al. Protamine inhibits tissue factor-initiated extrinsic coagulation. *Br.J.Haematol.* 2001; 115: 392-399.
- 85 Cobel-Geard RJ, Hassouna HI. Interaction of protamine sulfate with thrombin. *Am.J.Hematol.* 1983; 14: 227-233.
- 86 Teoh KH, Young E, Blackall MH, et al. Can extra protamine eliminate heparin rebound following cardiopulmonary bypass surgery? *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2004; 128: 211-219.
- 87 Dietrich W, Barankay A, Hahnel C, et al. High-dose aprotinin in cardiac surgery: three years' experience in 1,784 patients. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 1992; 6: 324-327.
- 88 Ovrum E, Am HE, Tangen G. Consistent non-pharmacologic blood conservation in primary and reoperative coronary artery bypass grafting. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 1995; 9: 30-35.
- 89 Parolari A, Antona C, Gerometta P *et al.* The effect of "high dose" aprotinin and other factors on bleeding and revisions for bleeding in adult coronary and valve operations: an analysis of 2190 patients during a five-year period (1987-1991). *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 1995; 9: 77-82.
- 90 Forestier F, Coiffic A, Mouton C, et al. Platelet function point-of-care tests in post-bypass cardiac surgery: are they relevant? *Br.J.Anaesth.* 2002; 89: 715-721.
- 91 Pychynska-Pokorska M, Moll JJ, Krajewski W, et al.. The use of recombinant coagulation factor VIIa in uncontrolled postoperative bleeding in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Pediatr.Crit Care Med.* 2004; 5: 246-250.
- 92 Cherng YG, Chao A, Shih RL *et al.* Preoperative evaluation and postoperative prediction of hemostatic function with thromboelastography in patients undergoing redo cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol.Sin.* 1998; 36: 179-186.
- 93 Tobias JD, Simsic JM, Weinstein S, et al. Recombinant factor VIIa to control excessive bleeding following surgery for congenital heart disease in pediatric patients. *J.Intensive Care Med.* 2004; 19: 270-273.
- 94 Dial S, Delabays E, Albert M *et al.* Hemodilution and surgical hemostasis contribute significantly to transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2005; 130: 654-661.
- 95 Nuttall GA, Henderson N, Quinn M *et al.* Excessive bleeding and transfusion in a prior cardiac surgery is associated with excessive bleeding and transfusion in the next surgery. *Anesth.Analg.* 2006; 102: 1012-1017.
- 96 Kuepper F, Dangas G, Mueller-Chorus A, et al. Fibrinolytic activity and bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and low-dose aprotinin therapy. *Blood Coagul.Fibrinolysis.* 2003; 14: 147-153.

- 97 Nuttall GA, Oliver WC, Ereth MH, et al. Coagulation tests predict bleeding after cardiopulmonary bypass. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 1997; 11: 815-823.
- 98 Cattaneo M, Harris AS, Stromberg U, et al. The effect of desmopressin on reducing blood loss in cardiac surgery--a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Thromb.Haemost.* 1995; 74: 1064-1070.
- 99 Belisle S, Hardy JF. Hemorrhage and the use of blood products after adult cardiac operations: myths and realities. *Ann.Thorac.Surg.* 1996; 62: 1908-1917.
- 100 Ferraris VA, Gildengorin V. Predictors of excessive blood use after coronary artery bypass grafting. A multivariate analysis. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1989; 98: 492-497.
- 101 Hardy JF, Desroches J. Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery. *Can.J.Anaesth.* 1992; 39: 353-365.
- 102 Spiess BD, Gillies BS, Chandler W, et al. Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 1995; 9: 168-173.
- 103 Hammermeister KE, Burchfiel C, Johnson R, et al. Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery. *Circulation.* 1990; 82: IV380-IV389.
- 104 Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, et al. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann.Thorac.Surg.* 2004; 78: 527-534.
- 105 Engelman DT, Adams DH, Byrne JG *et al.* Impact of body mass index and albumin on morbidity and mortality after cardiac surgery. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1999; 118: 866-873.
- 106 McDonald SB, Renna M, Spitznagel EL *et al.* Preoperative use of enoxaparin increases the risk of postoperative bleeding and re-exploration in cardiac surgery patients. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 2005; 19: 4-10.
- 107 Kapetanakis EI, Medlam DA, Petro KR *et al.* Effect of clopidogrel premedication in off-pump cardiac surgery: are we forfeiting the benefits of reduced hemorrhagic sequelae? *Circulation.* 2006; 113: 1667-1674.
- 108 Frankel TL, Stamou SC, Lowery RC *et al.* Risk factors for hemorrhage-related reexploration and blood transfusion after conventional versus coronary revascularization without cardiopulmonary bypass. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2005; 27: 494-500.
- 109 Rajakaruna C, Rogers CA, Angelini GD, et al. Risk factors for and economic implications of prolonged ventilation after cardiac surgery. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2005; 130: 1270-1277.

- 110 Janssen DP, Noyez L, Wouters C, et al. Preoperative prediction of prolonged stay in the intensive care unit for coronary bypass surgery. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2004; 25: 203-207.
- 111 Canver CC, Chanda J. Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass. *Ann.Thorac.Surg.* 2003; 75: 853-857.
- 112 Vohra HA, Goldsmith IR, Rosin MD, et al. The predictors and outcome of recidivism in cardiac ICUs. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2005; 27: 508-511.
- 113 Boeken U, Eisner J, Feindt P, et al. Does the time of re-sternotomy for bleeding have any influence on the incidence of sternal infections, septic courses or further complications? *Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2001; 49: 45-48.
- 114 Boyle EM, Jr., Verrier ED, Spiess BD. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the procoagulant response. *Ann.Thorac.Surg.* 1996; 62: 1549-1557.
- 115 Stainsby D, Russell J, Cohen H, et al. Reducing adverse events in blood transfusion. *Br.J.Haematol.* 2005; 131: 8-12.
- 116 Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N.Engl.J.Med.* 1996; 334: 1685-1690.
- 117 Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N.Engl.J.Med.* 1995; 332: 1463-1466.
- 118 Van de Watering LM, Hermans J, Houbiers JG *et al.* Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Circulation.* 1998; 97: 562-568.
- 119 Bordin JO, Heddle NM, Blajchman MA. Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood.* 1994; 84: 1703-1721.
- 120 Napolitano LM, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin.* 2004; 20: 255-268.
- 121 de KD, Verhoeven AJ. Quality determinants of erythrocyte destined for transfusion. *Cell Mol.Biol.(Noisy.-le-grand).* 2004; 50: 187-195.
- 122 Berezina TL, Zaets SB, Morgan C *et al.* Influence of storage on red blood cell rheological properties. *J.Surg.Res.* 2002; 102: 6-12.
- 123 Schmidt H, Kongsgaard UE, Geiran O, et al. Autotransfusion after open heart surgery: quality of shed mediastinal blood compared to banked blood. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1995; 39: 1062-1065.
- 124 Leal-Noval SR, Jara-Lopez I, Garcia-Garmendia JL *et al.* Influence of erythrocyte concentrate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgery patients. *Anesthesiology.* 2003; 98: 815-822.

- 125 Kincaid EH, Ashburn DA, Hoyle JR, et al. Does the combination of aprotinin and angiotensin-converting enzyme inhibitor cause renal failure after cardiac surgery? *Ann.Thorac.Surg.* 2005; 80: 1388-1393.
- 126 Spiess BD, Royston D, Levy JH *et al.* Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes. *Transfusion.* 2004; 44: 1143-1148.
- 127 Wilkins MR, Roses AD, Clifford CP. Pharmacogenetics and the treatment of cardiovascular disease. *Heart.* 2000; 84: 353-354.
- 128 Johnson JA, Cavallari LH. Cardiovascular pharmacogenomics. *Exp.Physiol.* 2005; 90: 283-289.
- 129 Lehmann LE, Schroeder S, Hartmann W *et al.* A single nucleotide polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is related to inflammatory response in coronary bypass surgery using cardiopulmonary bypass. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2006; 30: 59-63.
- 130 Schroeder S, Borger N, Wrigge H *et al.* A tumor necrosis factor gene polymorphism influences the inflammatory response after cardiac operation. *Ann.Thorac.Surg.* 2003; 75: 534-537.
- 131 Fox AA, Shernan SK, Body SC, et al. Genetic influences on cardiac surgical outcomes. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 2005; 19: 379-391.
- 132 Grocott HP, White WD, Morris RW *et al.* Genetic polymorphisms and the risk of stroke after cardiac surgery. *Stroke.* 2005; 36: 1854-1858.
- 133 Kunicki TJ. The influence of platelet collagen receptor polymorphisms in hemostasis and thrombotic disease. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2002; 22: 14-20.
- 134 Jacquelin B, Tarantino MD, Kritzik M *et al.* Allele-dependent transcriptional regulation of the human integrin alpha2 gene. *Blood.* 2001; 97: 1721-1726.
- 135 Welsby IJ, Podgoreanu MV, Phillips-Bute B *et al.* Genetic factors contribute to bleeding after cardiac surgery. *J.Thromb.Haemost.* 2005; 3: 1206-1212.
- 136 Arnaud E, Barbalat V, Nicaud V *et al.* Polymorphisms in the 5' regulatory region of the tissue factor gene and the risk of myocardial infarction and venous thromboembolism: the ECTIM and PATHROS studies. *Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde. Paris Thrombosis case-control Study.* *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2000; 20: 892-898.
- 137 Arnaud E, Nicaud V, Poirier O *et al.* Protective effect of a thrombin receptor (protease-activated receptor 1) gene polymorphism toward venous thromboembolism. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2000; 20: 585-592.
- 138 Zabalegui N, Montes R, Orbe J *et al.* Prevalence of FVR506Q and prothrombin 20210A mutations in the Navarrese population. *Thromb.Haemost.* 1998; 80: 522-523.

- 139 Jun ZJ, Ping T, Lei Y, et al. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Chinese patients with deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Clin.Lab Haematol.* 2006; 28: 111-116.
- 140 Ye Z, Liu EH, Higgins JP *et al.* Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet.* 2006; 367: 651-658.
- 141 Mattes D, Weger M, Renner W, et al. Role of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion and plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphisms in retinal vein occlusion. *J.Thromb.Haemost.* 2005; 3: 2583-2584.
- 142 Donahue BS, Gailani D, Higgins MS, et al. Factor V Leiden protects against blood loss and transfusion after cardiac surgery. *Circulation.* 2003; 107: 1003-1008.
- 143 Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996; 88: 3698-3703.
- 144 Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature.* 2000; 405: 857-865.
- 145 Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu.Rev.Genomics Hum.Genet.* 2001; 2:9-39.: 9-39.
- 146 Leal R, Alberca I, Asuero MS, Bóveda JL, Carpio N, Contreras E et al. Documento "Sevilla" de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. *Med Clin (Barc).*2006;127 (Supl 1):3-20.
- 147 Sowade O, Messinger D, Franke W, et al. The estimation of efficacy of oral iron supplementation during treatment with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing cardiac surgery. *Eur.J.Haematol.* 1998; 60: 252-259.
- 148 Kiyama H, Ohshima N, Imazeki T. Safety and efficacy of blood donation prior to elective cardiac surgery in anemic patients. *Jpn.J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2000; 48: 101-105.
- 149 Dupuis JY, Bart B, Bryson G, Robblee J. Transfusion practices among patients who did and did not predonate autologous blood before elective cardiac surgery. *CMAJ.* 1999; 160: 997-1002.
- 150 Dietrich W, Thuermel K, Heyde S, et al. Autologous blood donation in cardiac surgery: reduction of allogeneic blood transfusion and cost-effectiveness. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 2005; 19: 589-596.
- 151 Van der LP, Gilbert E, Engelman E, et al. Effects of anesthetic agents on systemic critical O2 delivery. *J.Appl.Physiol.* 1991; 71: 83-93.

- 152 Loubser PG, Morell RI, Loubser IA. Impact of extracorporeal circuit prime volume reduction on whole blood sequestration during acute normovolemic hemodilution for adult cardiac surgery patients. *J.Extra.Corpor.Technol.* 2004; 36: 329-335.
- 153 Singbartl K, Innerhofer P, Radvan J *et al.* Hemostasis and hemodilution: a quantitative mathematical guide for clinical practice. *Anesth.Analg.* 2003; 96: 929-35.
- 154 Casati V, Speziali G, D'Alessandro C *et al.* Intraoperative low-volume acute normovolemic hemodilution in adult open-heart surgery. *Anesthesiology.* 2002; 97: 367-373.
- 155 Hohn L, Schweizer A, Licker M, *et al.* Absence of beneficial effect of acute normovolemic hemodilution combined with aprotinin on allogeneic blood transfusion requirements in cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2002; 96: 276-282.
- 156 Schwieger IM, Gallagher CJ, Finlayson DC, *et al.* Incidence of Cell-Saver contamination during cardiopulmonary bypass. *Ann.Thorac.Surg.* 1989; 48: 51-53.
- 157 Deleuze P, Intrator L, Liou A, *et al.* Complement activation and use of a cell saver in cardiopulmonary bypass. *ASAIO Trans.* 1990; 36: M179-M181.
- 158 Hall RI, Schweiger IM, Finlayson DC. The benefit of the Hemonetics cell saver apparatus during cardiac surgery. *Can.J.Anaesth.* 1990; 37: 618-623.
- 159 Rubens FD, Fergusson D, Wells PS, *et al.* Platelet-rich plasmapheresis in cardiac surgery: a meta-analysis of the effect on transfusion requirements. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1998; 116: 641-647.
- 160 Porte RJ, Leebeek FW. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs.* 2002; 62: 2193-2211.
- 161 Levi M, Cromheecke ME, de JE *et al.* Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet.* 1999; 354: 1940-1947.
- 162 Despotis GJ, Levine V, Saleem R, *et al.* Use of point-of-care test in identification of patients who can benefit from desmopressin during cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999; 354: 106-110.
- 163 Sheridan DP, Card RT, Pinilla JC *et al.* Use of desmopressin acetate to reduce blood transfusion requirements during cardiac surgery in patients with acetylsalicylic-acid-induced platelet dysfunction. *Can.J.Surg.* 1994; 37: 33-36.
- 164 Pleym H, Stenseth R, Wahba A *et al.* Prophylactic treatment with desmopressin does not reduce postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin before surgery. *Anesth.Analg.* 2004; 98: 578-84.
- 165 Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N.Engl.J.Med.* 2006; 354: 353-365.

- 166 Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM *et al.* A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion.* 2006; 46: 327-338.
- 167 Al DM, Shafi T, Al KD *et al.* Effect of the administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa; NovoSeven) in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery. *Blood Coagul.Fibrinolysis.* 2000; 11 Suppl 1:S121-7.: S121-S127.
- 168 DiDomenico RJ, Massad MG, Kpodonu J, et al. Use of recombinant activated factor VII for bleeding following operations requiring cardiopulmonary bypass. *Chest.* 2005; 127: 1828-1835.
- 169 Herbertson M. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Blood Coagul.Fibrinolysis.* 2004; 15 Suppl 1:S31-2.: S31-S32.
- 170 Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN *et al.* Recombinant factor VIIa for intractable blood loss after cardiac surgery: a propensity score-matched case-control analysis. *Transfusion.* 2005; 45: 26-34.
- 171 Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, et al. Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Br.J.Anaesth.* 2005; 95: 596-602.
- 172 Green JA. Blood conservation in cardiac surgery: the Virginia Commonwealth University (VCU) experience. *J.CardiThorac.Vasc.Anesth.* 2004; 18: 18S-23S.
- 173 Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest.* 1992; 101: 1481-1483.
- 174 Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann.Intern.Med.* 1996; 125: 680-687.
- 175 Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997; 112: 235-243.
- 176 McBride WT, Armstrong MA, Gilliland H, et al. The balance of pro and anti-inflammatory cytokines in plasma and bronchoalveolar lavage (BAL) at paediatric cardiac surgery. *Cytokine.* 1996; 8: 724-729.
- 177 Davies SW, Duffy JP, Wickens DG *et al.* Time-course of free radical activity during coronary artery operations with cardiopulmonary bypass. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1993; 105: 979-987.
- 178 Nett-Guerrero E, Ayuso L, Hamilton-Davies C *et al.* Relationship of preoperative antiendotoxin core antibodies and adverse outcomes following cardiac surgery. *JAMA.* 1997; 277: 646-650.
- 179 Bruins P, te VH, Eerenberg-Belmer AJ *et al.* Heparin-protamine complexes and C-reactive protein induce activation of the classical complement pathway:

- studies in patients undergoing cardiac surgery and in vitro. *Thromb.Haemost.* 2000; 84: 237-243.
- 180 Rinder CS, Rinder HM, Johnson K *et al.* Role of C3 cleavage in monocyte activation during extracorporeal circulation. *Circulation.* 1999; 100: 553-558.
- 181 Rinder CS, Fontes M, Mathew JP, *et al.* Neutrophil CD11b upregulation during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative renal injury. *Ann.Thorac.Surg.* 2003; 75: 899-905.
- 182 Park KW, Tofukuji M, Metais C *et al.* Attenuation of endothelium-dependent dilation of pig pulmonary arterioles after cardiopulmonary bypass is prevented by monoclonal antibody to complement C5a. *Anesth.Analg.* 1999; 89: 42-48.
- 183 Gupta-Bansal R, Parent JB, Brunden KR. Inhibition of complement alternative pathway function with anti-properdin monoclonal antibodies. *Mol.Immunol.* 2000; 37: 191-201.
- 184 Rinder CS, Rinder HM, Smith BR *et al.* Blockade of C5a and C5b-9 generation inhibits leukocyte and platelet activation during extracorporeal circulation. *J.Clin.Invest.* 1995; 96: 1564-1572.
- 185 Nilsson B, Larsson R, Hong J *et al.* Compstatin inhibits complement and cellular activation in whole blood in two models of extracorporeal circulation. *Blood.* 1998; 92: 1661-1667.
- 186 Shastri KA, Logue GL, Stern MP, *et al.* Complement activation by heparin-protamine complexes during cardiopulmonary bypass: effect of C4A null allele. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1997; 114: 482-488.
- 187 Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, *et al.* Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1983; 86: 845-857.
- 188 Mathew JP, Shernan SK, White WD *et al.* Preliminary report of the effects of complement suppression with pexelizumab on neurocognitive decline after coronary artery bypass graft surgery. *Stroke.* 2004; 35: 2335-2339.
- 189 Fitch JC, Rollins S, Matis L *et al.* Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single-chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1999; 100: 2499-2506.
- 190 Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA *et al.* Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit Care Med.* 2000; 28: 232-235.
- 191 Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 1997; 11: 341-354.

- 192 Sablotzki A, Mann V, Simm A, et al. Changes in the cytokine network through escalating SIRS after heart surgery.. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 2001; 36: 552-559.
- 193 Sandison A, Evans TW. NObel laurels, but where is the therapeutic advance? *Anaesthesia.* 1999; 54: 411-412.
- 194 Fleming I, Busse R. Endothelium-derived epoxyeicosatrienoic acids and vascular function. *Hypertension.* 2006; 47: 629-633.
- 195 Cauwels A, Janssen B, Buys E, et al. Anaphylactic shock depends on PI3K and eNOS-derived NO. *J.Clin.Invest.* 2006; 116: 2244-2251.
- 196 Kan H, Finkel MS. Inflammatory mediators and reversible myocardial dysfunction. *J.Cell Physiol.* 2003; 195: 1-11.
- 197 Sato H, Zhao ZQ, Jordan JE *et al.* Basal nitric oxide expresses endogenous cardioprotection during reperfusion by inhibition of neutrophil-mediated damage after surgical revascularization. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1997; 113: 399-409.
- 198 Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science.* 1992; 257: 387-389.
- 199 Esmon CT. Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin.Thromb.Hemost.* 2006; 32 Suppl 1:49-60.: 49-60.
- 200 Ruiz-Torres MP, Perez-Rivero G, Rodriguez-Puyol M, et al. The leukocyte-endothelial cell interactions are modulated by extracellular matrix proteins. *Cell Physiol Biochem.* 2006; 17: 221-232.
- 201 Gilliland HE, Armstrong MA, Uprichard S, et al. The effect of aprotinin on interleukin-8 concentration and leukocyte adhesion molecule expression in an isolated cardiopulmonary bypass system. *Anaesthesia.* 1999; 54: 427-433.
- 202 Kawahito K, Kobayashi E, Ohmori M *et al.* Enhanced responsiveness of circulatory neutrophils after cardiopulmonary bypass: increased aggregability and superoxide producing capacity. *Artif.Organs.* 2000; 24: 37-42.
- 203 Mayers I, Hurst T, Johnson D *et al.* Anti-CD18 antibodies improve cardiac function following cardiopulmonary bypass in dogs. *J.Crit Care.* 1996; 11: 189-196.
- 204 Friedman M, Wang SY, Sellke FW, et al. Neutrophil adhesion blockade with NPC 15669 decreases pulmonary injury after total cardiopulmonary bypass. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1996; 111: 460-468.
- 205 Boyle EM, Jr., Pohlman TH, Johnson MC, et al. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann.Thorac.Surg.* 1997; 63: 277-284.
- 206 Cicala C, Cirino G. Linkage between inflammation and coagulation: an update on the molecular basis of the crosstalk. *Life Sci.* 1998; 62: 1817-1824.

- 207 Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann.Thorac.Surg.* 2000; 69: 785-791.
- 208 Diegeler A, Matin M, Falk V *et al.* Quality assessment in minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 1999; 16 Suppl 2:S67-72.: S67-S72.
- 209 Struber M, Cremer JT, Gohrbandt B *et al.* Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann.Thorac.Surg.* 1999; 68: 1330-1335.
- 210 Gu YJ, Mariani MA, van OW, et al. Reduction of the inflammatory response in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann.Thorac.Surg.* 1998; 65: 420-424.
- 211 Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, et al. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann.Thorac.Surg.* 2000; 69: 1198-1204.
- 212 Belboul A, Lofgren C, Storm C, et al. Heparin-coated circuits reduce occult myocardial damage during CPB: a randomized, single blind clinical trial. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2000; 17: 580-586.
- 213 Hamada Y, Kawachi K, Nakata T, et al. Antiinflammatory effect of heparin-coated circuits with leukocyte-depleting filters in coronary bypass surgery. *Artif.Organs.* 2001; 25: 1004-1008.
- 214 Harig F, Hohenstein B, von der EJ, et al. Modulating IL-6 and IL-10 levels by pharmacologic strategies and the impact of different extracorporeal circulation parameters during cardiac surgery. *Shock.* 2001; 16 Suppl 1:33-8.: 33-38.
- 215 Belboul A, Akbar O, Lofgren C, et al. Improved blood cellular biocompatibility with heparin coated circuits during cardiopulmonary bypass. *J.Cardiovasc.Surg.(Torino).* 2000; 41: 357-362.
- 216 Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M *et al.* Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med.* 1997; 23: 1251-1257.
- 217 Sirbu H, Busch T, Buhre W, et al. Influence of venous drainage and hemofiltration on hypercirculatory instability after high volume crystalloid cardioplegia during coronary artery bypass surgery. *J.Cardiovasc.Surg.(Torino).* 2005; 46: 539-549.
- 218 Brancaccio G, Villa E, Girolami E *et al.* Inflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery and variable effect of the hemofiltration process. *Perfusion.* 2005; 20: 263-268.

- 219 Efstathiou A, Vlachveis M, Tsonis G, et al. Does leukodepletion during elective cardiac surgery really influence the overall clinical outcome? *J.Cardiiovasc.Surg.(Torino)*. 2003; 44: 197-204.
- 220 Rubens FD, Mesana T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview. *Perfusion*. 2004; 19 Suppl 1:S5-12.: S5-12.
- 221 Cagli K, Ulas MM, Ozisik K *et al*. The intraoperative effect of pentoxifylline on the inflammatory process and leukocytes in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2005; 20: 45-51.
- 222 Angdin M, Settergren G, Starkopf J, et al. Protective effect of antioxidants on pulmonary endothelial function after cardiopulmonary bypass. *J.CardiThorac.Vasc.Anesth*. 2003; 17: 314-320.
- 223 Belboul A, Roberts D, Borjesson R, et al. Oxygen free radical generation in healthy blood donors and cardiac patients: the protective effect of allopurinol. *Perfusion*. 2001; 16: 59-65.
- 224 Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002; 97: 215-252.
- 225 Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, et al. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology*. 1995; 82: 383-392.
- 226 Dowd NP, Karski JM, Cheng DC *et al*. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2002; 97: 390-399.
- 227 Cardon LR, Palmer LJ. Population stratification and spurious allelic association. *Lancet*. 2003; 361: 598-604.
- 228 Reich DE, Goldstein DB. Detecting association in a case-control study while correcting for population stratification. *Genet.Epidemiol*. 2001; 20: 4-16.
- 229 Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE, et al. Prognostic modeling with logistic regression analysis: in search of a sensible strategy in small data sets. *Med.Decis.Making*. 2001; 21: 45-56.
- 230 Metha C, Patel N. LogXact for Windows. CITEL Software Corporation.MA 2000.
- 231 Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW, Jr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann.Thorac.Surg*. 2001; 72: S1821-S1831.
- 232 Parolari A, Colli S, Mussoni L *et al*. Coagulation and fibrinolytic markers in a two-month follow-up of coronary bypass surgery. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg*. 2003; 125: 336-343.
- 233 Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann.Thorac.Surg*. 2003; 75: S715-S720.

- 234 Pawlinski R, Mackman N. Tissue factor, coagulation proteases, and protease-activated receptors in endotoxemia and sepsis. *Crit Care Med.* 2004; 32: S293-S297.
- 235 Ewald GA, Eisenberg PR. Plasmin-mediated activation of contact system in response to pharmacological thrombolysis. *Circulation.* 1995; 91: 28-36.
- 236 Levy JH. Pharmacologic preservation of the hemostatic system during cardiac surgery. *Ann.Thorac.Surg.* 2001; 72: S1814-S1820.
- 237 Levy JH. Hemostatic agents. *Transfusion.* 2004; 44: 58S-62S.
- 238 Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM *et al.* The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion.* 2004; 44: 1453-1462.
- 239 Bulutcu FS, Ozbek U, Polat B, *et al.* Which may be effective to reduce blood loss after cardiac operations in cyanotic children: tranexamic acid, aprotinin or a combination? *Paediatr.Anaesth.* 2005; 15: 41-46.
- 240 Casati V, Guzzon D, Oppizzi M *et al.* Tranexamic acid compared with high-dose aprotinin in primary elective heart operations: effects on perioperative bleeding and allogeneic transfusions. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2000; 120: 520-527.
- 241 Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* 1999; 57: 1005-1032.
- 242 Asehnoune K, Dehoux M, Lecon-Malas V *et al.* Differential effects of aprotinin and tranexamic acid on endotoxin desensitization of blood cells induced by circulation through an isolated extracorporeal circuit. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 2002; 16: 447-451.
- 243 Kojima T, Gando S, Morimoto Y *et al.* Systematic elucidation of effects of tranexamic acid on fibrinolysis and bleeding during and after cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb.Res.* 2001; 104: 301-307.
- 244 Cvachovec K, Horacek M, Vislocky I. A retrospective survey of fibrinolysis as an indicator of poor outcome after cardiopulmonary bypass and a possible early sign of systemic inflammation syndrome. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2000; 17: 173-176.
- 245 Taneja R, Yared JP, Hammel J, *et al.* Hyperdynamic circulation following cardiopulmonary bypass predisposes to postoperative bleeding. *Critical Care* 2001; 5: S51.
- 246 Carroll RC, Chavez JJ, Snider CC, *et al.* Correlation of perioperative platelet function and coagulation tests with bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *J.Lab Clin.Med.* 2006; 147: 197-204.
- 247 Dawson S, Hamsten A, Wiman B, *et al.* Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity. *Arterioscler.Thromb.* 1991; 11: 183-190.

- 248 Jood K, Ladenvall P, Tjarnlund-Wolf A *et al.* Fibrinolytic gene polymorphism and ischemic stroke. *Stroke*. 2005; 36: 2077-2081.
- 249 Chen CH, Eng HL, Chang CJ *et al.* 4G/5G promoter polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1, lipid profiles, and ischemic stroke. *J.Lab Clin.Med.* 2003; 142: 100-105.
- 250 Vergouwen MD, Frijns CJ, Roos YB, *et al.* Plasminogen activator inhibitor-1 4G allele in the 4G/5G promoter polymorphism increases the occurrence of cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004; 35: 1280-1283.
- 251 309 Reiner AP, Schwartz SM, Frank MB *et al.* Polymorphisms of coagulation factor XIII subunit A and risk of nonfatal hemorrhagic stroke in young white women. *Stroke*. 2001; 32: 2580-2586.
- 252 Kelly RV, Hsu A, Topol E, *et al.* The influence of body mass index on outcomes and the benefit of antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *J.Invasive.Cardiol.* 2006; 18: 115-119.
- 253 Gomez-Ambrosi J, Salvador J, Silva C *et al.* Increased cardiovascular risk markers in obesity are associated with body adiposity: Role of leptin. *Thromb.Haemost.* 2006; 95: 991-996.
- 254 Kopp CW, Kopp HP, Steiner S *et al.* Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes.Res.* 2003; 11: 950-956.
- 255 Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MC *et al.* Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes*. 2006; 55: 480-486.
- 256 Nieuwdorp M, Stoes ES, Meijers JC, *et al.* Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr.Opin.Pharmacol.* 2005; 5: 155-159.
- 257 Hoekstra T, Geleijnse JM, Schouten EG, *et al.* Plasminogen activator inhibitor-type 1: its plasma determinants and relation with cardiovascular risk. *Thromb.Haemost.* 2004; 91: 861-872.
- 258 Considine RV, Sinha MK, Heiman ML *et al.* Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N.Engl.J.Med.* 1996; 334: 292-295.
- 259 Sartori MT, Vettor R, De PG *et al.* Role of the 4G/5G polymorphism of Pal-1 gene promoter on Pal-1 levels in obese patients: influence of fat distribution and insulin-resistance. *Thromb.Haemost.* 2001; 86: 1161-1169.
- 260 Soderberg S, Ahren B, Jansson JH *et al.* Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J.Intern.Med.* 1999; 246: 409-418.
- 261 Bodary PF, Westrick RJ, Wickenheiser KJ, *et al.* Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. *JAMA*. 2002; 287: 1706-1709.

- 262 Nakata M, Yada T, Soejima N, et al. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes*. 1999; 48: 426-429.
- 263 Giandomenico G, Dellas C, Czekay RP, et al. The leptin receptor system of human platelets. *J.Thromb.Haemost*. 2005; 3: 1042-1049.
- 264 Wachtfogel YT, Harpel PC, Edmunds LH, et al. Formation of C1s-C1-inhibitor, kallikrein-C1-inhibitor, and plasmin-alpha 2-plasmin-inhibitor complexes during cardiopulmonary bypass. *Blood*. 1989; 73: 468-471.
- 265 Kirklin JK, Chenoweth DE, Naftel DC *et al*. Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state. *Ann.Thorac.Surg*. 1986; 41: 193-199.
- 266 Bode AP, Miller DT, Newman SL, et al. Plasmin activity and complement activation during storage of citrated platelet concentrates. *J.Lab Clin.Med*. 1989; 113: 94-102.
- 267 Wiman B. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in plasma: its role in thrombotic disease. *Thromb.Haemost*. 1995; 74: 71-76.
- 268 Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N.Engl.J.Med*. 2000; 342: 1792-1801.
- 269 Geishofer G, Binder A, Muller M *et al*. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene in children with systemic meningococcaemia. *Eur.J.Pediatr*. 2005; 164: 486-490.
- 270 Hermans PW, Hibberd ML, Booy R *et al*. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. Meningococcal Research Group. *Lancet*. 1999; 354: 556-560.
- 271 Menges T, Hermans PW, Little SG *et al*. Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients. *Lancet*. 2001; 357: 1096-1097.
- 272 Rifon J, Paramo JA, Panizo C, et al. The increase of plasminogen activator inhibitor activity is associated with graft occlusion in patients undergoing aorto-coronary bypass surgery. *Br.J.Haematol*. 1997; 99: 262-267.
- 273 Schleef RR, Higgins DL, Pillemer E, et al. Bleeding diathesis due to decreased functional activity of type 1 plasminogen activator inhibitor. *J.Clin.Invest*. 1989; 83: 1747-1752.
- 274 Fay WP, Shapiro AD, Shih JL, et al.. Brief report: complete deficiency of plasminogen-activator inhibitor type 1 due to a frame-shift mutation. *N.Engl.J.Med*. 1992; 327: 1729-1733.
- 275 Lee MH, Vosburgh E, Anderson K, et al. Deficiency of plasma plasminogen activator inhibitor 1 results in hyperfibrinolytic bleeding. *Blood*. 1993; 81: 2357-2362.

- 276 Konstantinides S, Schafer K, Koschnick S, et al. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J.Clin.Invest.* 2001; 108: 1533-1540.
- 277 Roncal C, Orbe J, Rodriguez JA, et al. 4G/5G polymorphisms of PAI-1 in the metabolic syndrome. *Med.Clin.(Barc.)*. 2006; 126: 234.
- 278 Kamali F, Pirmohamed M. The future prospects of pharmacogenetics in oral anticoagulation therapy. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2006; 61: 746-751.
- 279 Chern HD, Ueng TH, Fu YP, et al. CYP2C9 polymorphism and warfarin sensitivity in Taiwan Chinese. *Clin.Chim.Acta.* 2006; 367: 108-113.
- 280 Morawski W, Sanak M, Cisowski M *et al.* Prediction of the excessive perioperative bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting: role of aspirin and platelet glycoprotein IIIa polymorphism. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2005; 130: 791-796.
- 281 Ozkisacik E, Islamoglu F, Posacioglu H *et al.* Desmopressin usage in elective cardiac surgery. *J.Cardiovasc.Surg.(Torino)*. 2001; 42: 741-747.
- 282 Capraro L, Kuitunen A, Salmenpera M, et al. On-site coagulation monitoring does not affect hemostatic outcome after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2001; 45: 200-206.
- 283 Temeck BK, Bachenheimer LC, Katz NM, et al. Desmopressin acetate in cardiac surgery: a double-blind, randomized study. *South.Med.J.* 1994; 87: 611-615.
- 284 Dilthey G, Dietrich W, Spannagl M, et al. Influence of desmopressin acetate on homologous blood requirements in cardiac surgical patients pretreated with aspirin. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 1993; 7: 425-430.
- 285 Chuang HI, Horng YJ, Li Y *et al.* Clinical assessment of desmopressin to reduce blood loss in patients after cardiopulmonary bypass. *Ma Zui.Xue.Za Zhi.* 1993; 31: 35-42.
- 286 Marquez J, Koehler S, Strelec SR *et al.* Repeated dose administration of desmopressin acetate in uncomplicated cardiac surgery: a prospective, blinded, randomized study. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 1992; 6: 674-676.
- 287 Kuitunen AH. Haemostatic responses to desmopressin acetate after primary coronary artery bypass surgery. *Ann.Chir Gynaecol.* 1992; 81: 11-18.
- 288 Andersson TL, Solem JO, Tengborn L, et al. Effects of desmopressin acetate on platelet aggregation, von Willebrand factor, and blood loss after cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Circulation.* 1990; 81: 872-878.
- 289 Hedderich GS, Petsikas DJ, Cooper BA *et al.* Desmopressin acetate in uncomplicated coronary artery bypass surgery: a prospective randomized clinical trial. *Can.J.Surg.* 1990; 33: 33-36.

- 290 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: 216-222.
- 291 Kluger R, Olive DJ, Stewart AB, et al. Epsilon-aminocaproic acid in coronary artery bypass graft surgery: preincision or postheparin? *Anesthesiology.* 2003; 99: 1263-1269.
- 292 Rao BH, Saxena N, Chauhan S, et al. Epsilon aminocaproic acid in paediatric cardiac surgery to reduce postoperative blood loss. *Indian J.Med.Res.* 2000; 111:57-61.: 57-61.
- 293 Troianos CA, Sypula RW, Lucas DM *et al.* The effect of prophylactic epsilon-aminocaproic acid on bleeding, transfusions, platelet function, and fibrinolysis during coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology.* 1999; 91: 430-435.
- 294 Liu YC, Tsai TP. The effect of coagulation protection with combination of epsilon aminocaproic acid and plasma saver in open-heart surgery. *Acta Anaesthesiol.Sin.* 1998; 36: 149-154.
- 295 Slaughter TF, Faghih F, Greenberg CS, et al. The effects of epsilon-aminocaproic acid on fibrinolysis and thrombin generation during cardiac surgery. *Anesth.Analg.* 1997; 85: 1221-1226.
- 296 Karski J, Djaiani G, Carroll J *et al.* Tranexamic acid and early saphenous vein graft patency in conventional coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized controlled clinical trial. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2005; 130: 309-314.
- 297 Andreasen JJ, Nielsen C. Prophylactic tranexamic acid in elective, primary coronary artery bypass surgery using cardiopulmonary bypass. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2004; 26: 311-317.
- 298 Chauhan S, Bisoi A, Kumar N *et al.* Dose comparison of tranexamic acid in pediatric cardiac surgery. *Asian Cardiovasc.Thorac.Ann.* 2004; 12: 121-124.
- 299 Chauhan S, Bisoi A, Modi R, et al.. Tranexamic acid in paediatric cardiac surgery. *Indian J.Med.Res.* 2003; 118:86-9.: 86-89.
- 300 Vacharaksa K, Prakanrattana U, Suksompong S, et al. Tranexamic acid as a means of reducing the need for blood and blood component therapy in children undergoing open heart surgery for congenital cyanotic heart disease. *J.Med.Assoc.Thai.* 2002; 85 Suppl 3:S904-9.: S904-S909.
- 301 Armellin G, Casella S, Guzzinati S, et al. Tranexamic acid in aortic valve replacement. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 2001; 15: 331-335.
- 302 Casati V, Bellotti F, Gerli C *et al.* Tranexamic acid administration after cardiac surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology.* 2001; 94: 8-14.

- 303 Karski JM, Dowd NP, Joiner R *et al.* The effect of three different doses of tranexamic acid on blood loss after cardiac surgery with mild systemic hypothermia (32 degrees C). *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 1998; 12: 642-646.
- 304 Lambert W, Brisebois FJ, Wharton TJ, *et al.* The effectiveness of low dose tranexamic acid in primary cardiac surgery. *Can.J.Anaesth.* 1998; 45: 571-574.
- 305 Dryden PJ, O'Connor JP, Jamieson WR *et al.* Tranexamic acid reduces blood loss and transfusion in reoperative cardiac surgery. *Can.J.Anaesth.* 1997; 44: 934-941.
- 306 Reid RW, Zimmerman AA, Laussen PC, *et al.* The efficacy of tranexamic acid versus placebo in decreasing blood loss in pediatric patients undergoing repeat cardiac surgery. *Anesth.Analg.* 1997; 84: 990-996.
- 307 Shore-Lesserson L, Reich DL, Vela-Cantos F, *et al.* Tranexamic acid reduces transfusions and mediastinal drainage in repeat cardiac surgery. *Anesth.Analg.* 1996; 83: 18-26.
- 308 Coffey A, Pittmam J, Halbrook H, *et al.* The use of tranexamic acid to reduce postoperative bleeding following cardiac surgery: a double-blind randomized trial. *Am.Surg.* 1995; 61: 566-568.
- 309 Soslau G, Horrow J, Brodsky I. Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation. *Am.J.Hematol.* 1991; 38: 113-119.
- 310 Li S, Ji H, Lin J *et al.* Combination of acute preoperative plateletpheresis, cell salvage, and aprotinin minimizes blood loss and requirement during cardiac surgery. *J.Extra.Corpor.Technol.* 2005; 37: 9-14.
- 311 Day JR, Punjabi PP, Randi AM, *et al.* Clinical inhibition of the seven-transmembrane thrombin receptor (PAR1) by intravenous aprotinin during cardiothoracic surgery. *Circulation.* 2004; 110: 2597-2600.
- 312 Koster A, Huebler S, Merkle F *et al.* Heparin-level-based anticoagulation management during cardiopulmonary bypass: a pilot investigation on the effects of a half-dose aprotinin protocol on postoperative blood loss and hemostatic activation and inflammatory response. *Anesth.Analg.* 2004; 98: 285-90.
- 313 Taggart DP, Djapardy V, Naik M, *et al.* A randomized trial of aprotinin (Trasylol) on blood loss, blood product requirement, and myocardial injury in total arterial grafting. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2003; 126: 1087-1094.
- 314 Mossinger H, Dietrich W, Braun SL, *et al.* High-dose aprotinin reduces activation of hemostasis, allogeneic blood requirement, and duration of postoperative ventilation in pediatric cardiac surgery. *Ann.Thorac.Surg.* 2003; 75: 430-437.
- 315 Isgro F, Stanisch O, Kiessling AH, *et al.* Topical application of aprotinin in cardiac surgery. *Perfusion.* 2002; 17: 347-351.

- 316 Kyriass T, Wurst H, Friedel G, et al. Reduced blood loss by aprotinin in thoracic surgical operations associated with high risk of bleeding. A placebo-controlled, randomized phase IV study. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2001; 20: 38-41.
- 317 Kirzner CF, Correia AR, Azevedo OM, Jr. *et al.* Low-dose aprotinin in heart valve reoperations. *J.Heart Valve Dis.* 2001; 10: 222-227.
- 318 Defraigne JO, Pincemail J, Larbuisson R, et al. Cytokine release and neutrophil activation are not prevented by heparin-coated circuits and aprotinin administration. *Ann.Thorac.Surg.* 2000; 69: 1084-1091.
- 319 Santamaria A, Mateo J, Muniz-Diaz E *et al.* Platelet function during cardiopulmonary bypass not changed by two different doses of aprotinin. *Haematologica.* 2000; 85: 381-385.
- 320 Mand'ak J, Lonsky V, Dominik J. Topical use of aprotinin in coronary artery bypass surgery. *Acta Medica.(Hradec.Kralove).* 1999; 42: 139-144.
- 321 Mercieri M, Mercieri A, Tritapepe L *et al.* High-dose aprotinin with gentamicin-vancomycin antibiotic prophylaxis increases blood concentrations of creatinine and cystatin C in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Br.J.Anaesth.* 1999; 82: 531-536.
- 322 Basora M, Gomar C, Escolar G *et al.* Platelet function during cardiac surgery and cardiopulmonary bypass with low-dose aprotinin. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 1999; 13: 382-387.
- 323 Segal H, Sheikh S, Kallis P *et al.* Complement activation during major surgery: the effect of extracorporeal circuits and high-dose aprotinin. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 1998; 12: 542-547.
- 324 Rossi M, Storti S, Martinelli L *et al.* A pump-prime aprotinin dose in cardiac surgery: appraisal of its effects on the hemostatic system. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 1997; 11: 835-839.
- 325 Ranaboldo CJ, Thompson JF, Davies JN *et al.* Prospective randomized placebo-controlled trial of aprotinin for elective aortic reconstruction. *Br.J.Surg.* 1997; 84: 1110-1113.
- 326 Hardy JF, Belisle S, Couturier A, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of an ultra-low-dose aprotinin regimen in reoperative and/or complex cardiac operations. *J.Card Surg.* 1997; 12: 15-22.
- 327 De Hert SG, Farooqi NU, Delrue GL, et al. Dose dependent effect of aprotinin on rate of clot formation. *Eur.J.Anaesthesiol.* 1996; 13: 463-467.
- 328 Dernek S, Sevin B, Aslan R, et al. Effects of aprotinin on plasma levels of neutrophil elastase and postoperative blood loss in cardiac surgery. *Cardiovasc.Surg.* 1996; 4: 515-519.

- 329 Boldt J, Schindler E, Welters I, et al. The effect of the anticoagulation regimen on endothelial-related coagulation in cardiac surgery patients. *Anaesthesia*. 1995; 50: 954-960.
- 330 Alvarez JM, Quiney NF, McMillan D *et al.* The use of ultra-low-dose aprotinin to reduce blood loss in cardiac surgery. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 1995; 9: 29-33.
- 331 Gschossmann J, Pracki P, Struck E. Efficacy of aprotinin in different doses and autologous blood transfusions in cardiac surgery. *Cardiovasc.Surg.* 1994; 2: 716-719.
- 332 Kuitunen A, Hiippala S, Vahtera E, et al. The effects of aprotinin and tranexamic acid on thrombin generation and fibrinolytic response after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2005; 49: 1272-1279.
- 333 Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, et al. Reducing allogeneic transfusion in cardiac surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial of antifibrinolytic therapies used in addition to intra-operative cell salvage. *Br.J.Anaesth.* 2005; 94: 271-278.
- 334 Chauhan S, Das SN, Bisoi A, et al. Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid in pediatric cardiac surgery. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 2004; 18: 141-143.
- 335 Greilich PE, Brouse CF, Rinder CS *et al.* Effects of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin on leukocyte-platelet adhesion in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2004; 100: 225-233.
- 336 Greilich PE, Brouse CF, Whitten CW, et al. Antifibrinolytic therapy during cardiopulmonary bypass reduces proinflammatory cytokine levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2003; 126: 1498-1503.
- 337 Greilich PE, Okada K, Latham P, et al. Aprotinin but not epsilon-aminocaproic acid decreases interleukin-10 after cardiac surgery with extracorporeal circulation: randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients receiving aprotinin and epsilon-aminocaproic acid. *Circulation*. 2001; 104: 1265-1269.
- 338 Maineri P, Covaia G, Realini M *et al.* Postoperative bleeding after coronary revascularization. Comparison between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid. *Minerva Cardioangiol.* 2000; 48: 155-160.
- 339 Nuttall GA, Oliver WC, Ereth MH *et al.* Comparison of blood-conservation strategies in cardiac surgery patients at high risk for bleeding. *Anesthesiology*. 2000; 92: 674-682.
- 340 Wong BI, McLean RF, Fremes SE *et al.* Aprotinin and tranexamic acid for high transfusion risk cardiac surgery. *Ann.Thorac.Surg.* 2000; 69: 808-816.

- 341 Casati V, Guzzon D, Oppizzi M *et al.* Hemostatic effects of aprotinin, tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in primary cardiac surgery. *Ann.Thorac.Surg.* 1999; 68: 2252-2256.
- 342 Nett-Guerrero E, Sorohan JG, Gurevich ML *et al.* Cost-benefit and efficacy of aprotinin compared with epsilon-aminocaproic acid in patients having repeated cardiac operations: a randomized, blinded clinical trial. *Anesthesiology.* 1997; 87: 1373-1380.
- 343 Jamieson WR, Dryden PJ, O'Connor JP, et al. Beneficial effect of both tranexamic acid and aprotinin on blood loss reduction in reoperative valve replacement surgery. *Circulation.* 1997; 96: II-100.
- 344 Pugh SC, Wielogorski AK. A comparison of the effects of tranexamic acid and low-dose aprotinin on blood loss and homologous blood usage in patients undergoing cardiac surgery. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 1995; 9: 240-244.
- 345 Boughenou F, Madi-Jebara S, Massonnet-Castel S, et al. Fibrinolytic inhibitors and prevention of bleeding in cardiac valve surgery. Comparison of tranexamic acid and high dose aprotinin. *Arch.Mal Coeur Vaiss.* 1995; 88: 363-370.
- 346 Penta de PA, Pierri MD, Scafuri A *et al.* Intraoperative antifibrinolysis and blood-saving techniques in cardiac surgery. Prospective trial of 3 antifibrinolytic drugs. *Tex.Heart Inst.J.* 1995; 22: 231-236.
- 347 Trinh-Duc P, Wintrebert P, Boulfroy D, et al. Comparison of the effects of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin on intra- and postoperative bleeding in heart surgery. *Ann.Chir.* 1992; 46: 677-683.
- 348 Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, et al. Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. *Circulation.* 1991; 84: 2063-2070.

8 ANEXOS

Niveles de evidencia	Grados de recomendación
I. Estudios aleatorizados, controlados, con muestras amplias, objetivos claros y escasos falsos positivos y negativos	A. Sustentado por 2 estudios de nivel I
II. Estudios aleatorizados, controlados, con muestras pequeñas, resultados inciertos y moderados falsos positivos y negativos	B. Sustentado por 1 estudio de nivel I
III. Estudios no aleatorizados, con controles contemporáneos	C. Sustentado por estudios de nivel II
IV. Estudios no aleatorizados, con controles históricos y opinión de expertos	D. Sustentado por estudios de nivel III
V. Casos aislados, estudios no controlados y opinión de expertos	E. Sustentado por estudios de nivel IV o V

Metaanálisis y revisiones Cochrane se consideran nivel I.

Relación de estudios de la profilaxis del sangrado postoperatorio en cirugía cardíaca

Tabla 18	n	Protocolo	Resultado
Estudios de la Desmopresina			
Pleym H, Stenseth R et al. 2004 ¹⁶⁴	100	AAS hasta la cirugía Desmopresina 0.3 microg/kg vs placebo	Sangrado ENS
Ozkisacik E, Islamoglu F et al. 2001 ²⁸¹	66	Desmopresina 0.3 microg/kg final CEC vs placebo	Sangrado ENS
Capraro L, Kuitunen A et al. 2001 ²⁸²	58	Sangrado >1,5 ml/Kg en los primeros 15 min. post-CEC Plaquetas + desmopresina vs decisión facultativa	Igual alteraciones hemostáticas sangrado ENS
DespotisGJ, Levine V et al. 1999 ¹⁶²	203	Alter. hemoSTATUS: a) desmopresina (50) vs b) placebo (51) Sin alter. hemoSTATUS: c) control (72)	Más sangrado y hemoderivados en grupo control (b); También (b respecto de c) ES
Temeck B, Bachenheimer L et al. 1994 ²⁸³	83	Desmopresina (40) vs placebo (43)	Sangrado/ hemoderivados ENS
Sheridan DP, Card RT et al. 1994 ¹⁶³	44	AAS 7 días previos a CEC Desmopresina vs placebo	Sangrado y hemoderivados ES
Dilthey G, Dietrich W et al. 1993 ²⁸⁴	40	AAS 5 días previos a CEC Desmopresina vs placebo	Sangrado ENS Hemoderivados ES
Chuang HI, HorngYJ et al. 1993 ²⁸⁵	48	Desmopresina vs placebo	Sangrado y hemoderivados ES
Marquez J, Koehler S et al. 1992 ²⁸⁶	70	I. Desmopresina postCEC y 12h II. Desmopresina postCEC III. Placebo	Sangrado I vs III (ES); I vs II (ENS) Beneficio independiente nº dosis
Kuitunen A H. 1992 ²⁸⁷	30	Desmopresina 0.3 microg/kg vs placebo final de CEC	Sangrado, hemoderivados ENS
Andersson TL, Solem JO et al 1990 ²⁸⁸	15	Desmopresina vs placebo	Incremento vWF:Ag sin alterar agregación plaquetaria, sangrado ni hemoderivados.
Hedderich GS, Petsikas DJ et al. 1990 ²⁸⁹	62	Desmopresina vs placebo	Sangrado, hemoderivados ENS

Tabla 19	n	Protocolo	Resultado
Estudios del Acido epsilon aminocaproico			
Kikura M, Levy JH et al. 2006 ²⁹⁰	100	PAoC primario EACA vs Placebo 100 m/Kg + 1g/h durante CEC +10g circuito	Disminución de un 30% del sangrado; hemoderivados sin diferencias
Kluger R, Olive DJ et al 2003 ²⁹¹	90	PAoC primario EACA antes (1)y después del inicio de la heparina (2) vs placebo(3) 150 mg/kg +15 mg/kg/hr hasta final CEC	Mayor sangrado placebo (ES) Tendencia más hemoderivados en placebo.
Rao BH, Saxena N et al.2000 ²⁹²	170	Cardiopatía congénita cianótica EACA vs placebo 100 m/kg(x3): pre-CEC+ CEC+ final CEC	EACA redujo sangrado, hemoderivados, reexploración (ES)
Troianos CA, Sypula RW et al. 1999 ²⁹³	74	PAoC primario: EACA vs placebo 125 mg/Kg + 12,5 mg/Kg/h durante CEC	Menor sangrado ES pero clínicamente NO relevante
Liu YC, Tsai TP. 1998 ²⁹⁴	60	1.-Control 2.-EACA 150 mg/kg 3.-EACA + Aféresis plaquetas autologas	EACA redujo sangrado y hemoderivados (ES) sin beneficio aditivo de la aféresis
Slaughter TF, Faghieh F et al. 1997 ²⁹⁵	41	EACA vs placebo 150 mg/Kg + 15 mg/Kg/h 3 horas	Disminución sangrado (ES) Disminución fibrinólisis sin cambios en la trombina.

Tabla 20	n	Protocolo	Resultado
Estudio del Factor VIIa			
Diprose P, Herbertson MJ et al. 2005 ¹⁷¹	20	Factor VIIa Placebo	Disminución del sangrado y hemoderivados. Error tipo I (↑ prob.de falso positivo)

Tabla 21	n	Protocolo	Resultado
Estudios del Acido Tranexámico			
Karski J, Djaiani G et al. 2005 ²⁹⁶	312	Tranexámico bolo único inicial 100 mg/kg vs placebo	Sangrado y hemoderivados (ES) No diferencias permeabilidad puentes
AndreasenJJ, Nielsen C. 2004 ²⁹⁷	46	PaoC primario TA 1,5 g preCEC + 200 mg/h hasta 1,5 g durante CEC vs Placebo	Sangrado (ENS) Reintervención similar ambos grupos
Chauhan S, Bisoi A et al.2004 ²⁹⁸	150	Cardiopatía congénita cianótica A. Placebo B.50 mg/kg preCEC C. 10 mg/kg pre + 1mg/Kg/h CEC D.10 mg/Kg pre y postCEC+10mg/Kg/h CEC E. 20 mg/Kg pre y post CEC	Mayor sangrado y hemoderivados del grupo control Mejores resultados en los grupos de mayores dosis: D > E > B
Chauhan S, Bisoi A et al. 2003 ²⁹⁹	120	Cardiopatía congénita cianótica Placebo(24) vs Tranexamico(96) 10 mg/Kg pre y postCEC+10mg/Kg/h CEC	Sangrado, hemoderivados y reexploración (ES)
Vacharaksa K, Prakanrattana U et al. 2002 ³⁰⁰	67	Cardiopatía congénita cianótica TA 15 mg/Kg pre CEC y postCEC TA 15 mg/Kg pre CEC y placebo postCEC	Sin diferencias de sangrado ni hemoderivados .
Armellin G, Casella S et al. 2001 ³⁰¹	300	Valvulares aórticos TA 5 gr vs placebo	Sangrado y hemoderivados (ES)
Casati V, Bellotti F et al. 2001 ³⁰²	510	Dosis intraoperatoria TA: 1g preCEC + 400 mg/h durante CEC + 500 mg en circuito PostCEC: A) (169) Salino durante 12h B) (171) TA 1mg/kg/h durante 12 h C) (170) TA 2mg/kg/h durante 12 h	Dosis postquirúrgica de tranexámico no añade beneficio respecto al sangrado o hemoderivados.
Karski JM, Dowd NP et al. 1998 ³⁰³	150	Hipotermia ligera 32°C + 3 dosis preCEC TA 50 (50), 100 (50) y 150 (50) mg/kg	A mayor dosis menor sangrado (ES) Más eficaz/coste-efectivo 100 mg/kg.
Lambert W, Brisebois FJ et al. 1998 ³⁰⁴	220	Cirugía primaria. TA : 20 m/Kg; 50mg/kg; 100mg/kg	Sagrado y hemoderivados igual entre todos los grupos.
Dryden PJ, O'Connor JP et al. 1997 ³⁰⁵	41	Reintervenciones valvulares TA (10g) vs placebo	Diferencias de Sangrado y hemoderivados (ES)
Reid RW, Zimmerman AA et al. 1997 ³⁰⁶	41	Reintervenciones defectos congénitos TA vs placebo 100 mg/kg preCEC+ 10mg/kg/h + 100 mg/kg CEC	Diferencias de sangrado y hemoderivados (ES)

Tabla 22	n	Protocolo	Resultado
Estudios del Acido Tranexámico			
Shore-Lesserson L, Reich DL et al. 1996 ³⁰⁷	30	Reintervenciones TA (20 mg/Kg + 2mg/Kg/h durante CEC) vs placebo	Diferencias de sangrado (ES)
Coffey A, Pittmam J et al. 1995 ³⁰⁸	30	TA 10 mg/Kg + 1 mg/Kg/h 12h vs placebo	Sangrado (ES) Hemoderivados (ENS)
Soslau G, Horrow J et al. 1991 ³⁰⁹	17	TA preCEC (8) vs TA postCEC (9)	PreCEC: menor sangrado, menor fibrinólisis y menor activación de plaquetas. (ES)

Tabla 23	n	Protocolo	Resultado
Estudio de la Aprotinina			
Li S, Ji H et al. 2005 ³¹⁰	70	I.- Control (10); II.- Plaqueto-aféresis + Recuperador (20); III.- Aprotinina 5.000.000 KUI (22) IV.- Aféresis + Recuperador + Aprotinina (18)	Grupo control mas sangrado y transfusiones que el resto de grupos (ES).
Day JR, Punjabi PP et al. 2004 ³¹¹	30	Placebo vs Aprotinina 2×10^6 bolo inicial + 2×10^6 circuito + 0.5×10^6 KIU/h	Aprotinina menor agregación plaquetaria y menor activación del PAR-1 (ES)
Koster A, Huebler S et al. 2004 ³¹²	200	I.- Heparina según niveles plasmáticos II.- Heparina según niveles plasmáticos + aprotinina $10^6 \times 2 + 250.000$ KUI/h CEC	Asociación de aprotinina disminuyó sangrado (ES).
Taggart DP, Djapardy V et al. 2003 ³¹³	70	Aprotinina (36) vs placebo (34)	Diferencia de sangrado y hemoderivados (ES)
Kuepper F, Dangas G et al. 2003 ⁹⁶	120	Aprotinina 280mg vs placebo	Menor fibrinólisis e incidencia de sangrado excesivo 1L/24h (ES)
Mossinger H, Dietrich W et al. 2003 ³¹⁴	60	Cirugía pediátrica Aprotinina (3×10^4 KIU/kg + 5×10^5 KIUcircuito) vs placebo	Menor sangrado, menos hemoderivados, mejor oxigenación. (ES)
Isgro F, Stanisch O et al. 2002 ³¹⁵	97	Aprotinina 5×10^6 sistémica vs aprotinina $4 \times 1,25 \times 10^6$ tópica	Sin diferencias entre ambos grupos.
Kyriss T, Wurst H et al. 2001 ³¹⁶	38	Aprotinina (18) 2×10^6 KIU + 5×10^5 KIU/h CEC vs placebo (20)	Sangrado (ES) Hemoderivados (ENS)
Kirzner CF, Correia AR et al. 2001 ³¹⁷	18	Cirugía valvular Aprotinina 10^6 bolo + 10^6 circuito vs placebo	Menor sangrado (ES)
Defraigne JO, Pincemail J et al. 2000 ³¹⁸	200	(50) Circuito heparinizado + aprotinina (50) Circuito heparinizado + sin aprotinina (50) circuito normal + aprotinina (50) circuito normal + sin aprotinina	NO hubo diferencias entre grupos respecto a la liberación de citokinas y activación neutrófilos.

Tabla 24	n	Protocolo	Resultado
Estudios de la Aprotinina			
Santamaría A, Mateo J et al. 2000 ³¹⁹	53	Dos dosis diferentes de aprotinina y su efecto sobre las plaquetas.	NO hubo diferencias entre grupos; ambos presentaron disfunción plaquetaria extrínseca
Mand'ak J, Lonsky V et al. 1999 ³²⁰	275	Retrospectivo: comparando safena con AMI Prospectivo aprotinina local herida y pericardio	AMI se asoció a sangrado excesivo y más hemoderivados Aprotinina era capaz de disminuir sangrado y hemoderivados de este grupo. (ES)
Mercieri M, Mercieri A et al. 1999 ³²¹	100	A Cefalosporina sin aprotinina B Cefalosporina + aprotinina C Genta + Vanco sin aprotinina D Genta + Vanco + Aprotinina dosis altas	Mayor deterioro renal a la semana con Genta + Vanco + Aprotinina dosis altas (ES).
Basora M, Gomar C et al. 1999 ³²²	59	C. Placebo. A2. Aprotinina 2 mg/Kg + 1 mg/Kg/h A4 Aprotinina 4 mg/Kg + 1 mg/Kg/h	Disfunción plaquetaria en los 3 grupos; menor sangrado y hemoderivados aprotinina(ES).
Segal H, Sheik S et al. 1998 ³²³	47	(8) Cirugía torácica + aprotinina (20) Trasplante hepático + aprotinina (19) Cirugía cardíaca CEC + aprotinina	Mayor aumento de la activación del complemento en CEC que en el resto; aprotinina no inhibió activación del complemento.
Rossi M, Storti S et al. 1997 ³²⁴	43	(21) Aprotinina 2×10^6 en el cebado (23) placebo	Aprotinina disminuyó pero no inhibió del todo fibrinolisis.
Ranaboldo CJ, Thompson JF et al. 1997 ³²⁵	136	Cirugía valvular electiva (68) placebo (34) Aprotinina 2×10^6 + 5×10^5 /h CEC (34) Aprotinina 4×10^6 + 10^6 /h CEC	Diferencias significativas de sangrado, pero no relevantes.
Hardy JF, Belisle S et al. 1997 ³²⁶	52	Reintervenciones o compleja Aprotinina 10^6 KUI circuito vs placebo	Sangrado (ENS) Hemoderivados (ES).
De Hert SG, Farooqi NU et al. 1996 ³²⁷	48	Tromboelastografía – Aprotinina A 0,2 mg/kg; B 0,7 mg/kg; C 1 mg/kg; D 1,4 mg/Kg	Efecto dosis dependiente en la formación del coágulo. Más rápido a menores dosis.
Dernek S, Kevin B et al. 1996 ³²⁸	30	(20)Aprotinina (10) placebo	Diferencias de sangrado y liberación de elastasa.
Boldt J, Schindler E et al. 1995 ³²⁹	60	(15) Heparina 600 IU/kg (15) Heparina 300 IU/kg (15) Heparina 300 IU/kg + 10.000UI/h (15) Heparina 600 IU/kg + Aprotinina $4,5 \times 10^6$	Mayor sangrado en el grupo de mayor dosis de heparina.
Alvarez JM, Quiney NF et al. 1995 ³³⁰	100	Cirugía primaria Placebo vs aprotinina 250.000x2	Sin diferencias entre grupos
Gschossmann J, Pracki P et al. 1994 ³³¹	120	(60) Aprotinina 6×10^6 KIU (60) Aprotinina 3×10^6 KIU	Sangrado similar en ambos grupos.

Tabla 25	n	Protocolo	Resultado
Estudios Combinados			
Karkouti K, Beattie WS et al. 2006 ¹⁶⁶	10.870	Análisis de propensión en pac. de alto riesgo. (449) Aprotinina (586) Tranexámico	Necesidades de hemoderivados similar; mayor disfunción renal en el grupo aprotinina.
Mangano DT, Tudor IC et al. 2006 ¹⁶⁵	4374	Seguridad clínica Análisis propensión. (1295) Aprotinina (883) EACA (822) TA (1374) Placebo	Aprotinina: Fallo renal con HD: C.mixta OR 2,59 (IC95%:1,36-4,95) C. Primaria OR 2,34 (1,27-4,31) RR 55% IAM o Fallo cardiaco RR 181% encefalopatía o ictus
Kuitunen A, Hiippala S et al 2005 ³³²	60	(20) TA (20) Aprotinina (20) Placebo	Formación de trombina inevitable Fibrinólisis inhibida con TA y aprotinina (ES).
Bulutcu FS, Ozbek U et al. 2005 ²³⁹	100	Cardiopatía cianótica (25) placebo (25) TA 100 mg/kg bolo + cebado + 1h post. (25) Aprot. 3x10 ⁴ KUI bolo + cebado + 1h post (25) Combinación de TA y Aprotinina	↓Sangrado y hemoderivados respecto al grupo placebo (ES). Combinación no añade beneficio.
Diprose P, Herbertson M J et al. 2005 ³³³	180	(60) Placebo (60) Tranexámico (60) Aprotinina	↓RR de recibir hemoderivados: Aprot. < TA < Placebo
Chauhan S, Das SN et al. 2004 ³³⁴	150	Cardiopatía congénita A.EACA 100mg/Kg antes, durante y tras CEC T. TA 10 mg/Kg x3 C. Control.	EACA y TA igual de eficaces frente a sangrado y hemoderivados.
Greilich PE, BrouseCF et al. 2004 ³³⁵	36	Fibrinólisis, activación PLQ y leuco, adhesión PLQ-Leuco EACA vs Aprotinina vs Placebo	EACA y Aprotinina redujeron fibrinólisis y adhesión PLQ-Leuco.
Greilich PE, BrouseCF et al. 2003 ³³⁶	60	IL-6, IL-8, Dimero-D EACA vs Aprotinina vs Placebo	EACA y Aprot. Redujeron Dimero-D e IL-8 (ES) IL-6 (ENS)
Greilich PE, Okada K et al. 2001 ³³⁷	72	IL-6, IL-10, sangrado y hemoderivados EACA vs Aprotinina vs Placebo	EACA y Aprot. Sangrado (ES), hemoderivados (ENS); Aprotinina: ↓ IL-6 e IL-10 (ES)
Harig F, Hohenstein B et al. 2001 ²¹⁴	160	Estudio IL-6 e IL-10 1.- 250 mg prednisolona 2.- Aprotinina 2,6 x 10 ⁶ KUI 3.-Circuitos heparinizados4.- Control	Respecto del control: Grupo 1, 2 y 3: ↓ IL-6, ↑ IL-10
Maineri P, Covaia G et al. 2000 ³³⁸	48	Cirugía primaria PAoC Dosis equipotentes de EACA y TA.	Igual eficacia frente al sangrado y hemoderivados.

Tabla 26	n	Protocolo	Resultado
Estudios Combinados			
Casati V, Guzzon D et al. 2000 ²⁴⁰	1.040	(518) TA: 1 gr + 400 mg/h + 500 mg cebado (522) Aprot: 280 mg + 70 mg/h + 280 mg ceb	Sangrado y hemoderivados similares en ambos grupos.
Nuttall GA, Oliver WC et al. 2000 ³³⁹	160	(43) Placebo (40) Aprotinina 280 mg + 70 mg/h + 280 mg (45) TA 10 mg/kg + 1 mg/Kg/h (32) TA + autotransfusión (12,5% vol.)	Aprotinina y TA combinado con autotransfusión similares resultados en sangrado y hemoderivados, con menor coste.
Wong BI, McLean R F et al. 2000 ³⁴⁰	80	Aprotinina Tranexámico	Hemoderivados y sangrado similares.
Casati V, Guzzon D et al. 1999 ³⁴¹	210	Cirugía primaria (68) EACA: 5gr + 2 gr/h + 2,5 gr cebado (72) TA: 1 gr + 400 mg/h + 500 mg cebado (70) Aprot: 280 mg + 70 mg/h + 280 mg ceb.	TA y Aprot. ↓ sangrado (ES) TA ↓ costes farmacológicos y trasfusionales (ES)
Nett-Guerrero E, Sorohan JG et al. 1997 ³⁴²	204	EACA 270 mg/kg Aprotinina 6 x 10 ⁶ KIU	Aprot. ↓ sangrado (poco relevante) y hemoderivados (ES) EACA más coste-efectivo (ES)
Jamieson WR, Dryden PJ et al. 1997 ³⁴³	101	(55) Placebo (22) TA 10 g (24) Aprotinina 280 mg (x2) + 70 mg/h (x6h)	TA y aprotinina igual de eficaces frente a placebo en ↓ sangrado y hemoderivados.
Pugh SC, Wielogorski A K 1995 ³⁴⁴	75	Placebo Aprotinina 2 x 10 ⁶ KUI Tranexámico 5 g	Aprot. y TA ↓ sangrado y hemoderivados frente a placebo. Sin diferencias entre ellos.
Boughenou F, Madi-Jebara S et al. 1995 ³⁴⁵	35	Aprotinina Tranexámico	Sin diferencias
Penta de PA, Pierre MD et al. 1995 ³⁴⁶	60	(15) Control (15) EACA 10 g + 2g/h durante 5 h (15) TA 10 mg/Kg + 1 mg/Kg durante 10 h (15) Aprot. 2x10 ⁶ KUI + 2x10 ⁶ KUI cebado + 5x10 ⁵ KUI/h durante cirugía Todos con recuperador de sangre	EACA y Aprot. ↓ sangrado respecto a control (ES). Ninguno ↓ hemoderivados. Desaconseja uso de antifibrinolíticos con el uso de recuperador.
Trinh-Duc P, Wintrebert P et al. 1992 ³⁴⁷	60	EACA 5 gr bolo y cebado + 2 gr/h Aprot. (KIU) 2x10 ⁶ bolo y cebado + 5x10 ⁵ /h	Igual sangrado intra- y postoperatorio.
Horrow JC, Van Riper DF et al. 1991 ³⁴⁸	163	I.-Placebo II.-Tranexámico 10 mg/kg + 1 mg/kg/hr 12 h III.-Desmopresina 0.3 microg/kg IV.- Ambos fármacos	El Tranexámico demostró menor sangrado y hemoderivados por si solo. Desmopresina no añadía más beneficio.