

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR.
FACULTAD DE MEDICINA.
ESCUELA DE POSTGRADO.



**USO DE TERAPIA ANTIFIBRINOLITICA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA
CARDIOVASCULAR.**

Presentado por:

Dr. David Moisés Cruz Fajardo.
Dr. Harley Dasaev Mónico Hernández.

Para optar al título de especialidad médica en:

Anestesiología.

Asesor:

Dr. Roberto Quijada Cartagena.
Dr. Víctor Fernando Peraza.

Ciudad Universitaria "Dr. Fabio Castillo Figueroa ", El Salvador, diciembre, 2020.

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD

Rector

Msc. Roger Armando Arias

Vicerrector Académico

PhD. Raúl Ernesto Azcúnaga

Vicerrector Administrativo

Ing. Juan Rosa Quintanilla

Secretario General

Ing. Francisco Antonio Alarcón

AUTORIDADES DE LA FACULTAD

Decana

Msc. Josefina Sibrián de Rodríguez

Vicedecano

Dr. Saúl Díaz Peña

Secretaria

Msc. Aura Marina Miranda

Director de Escuela

Dr. Rafael Antonio Monterrosa

CONTENIDO

RESUMEN	i
INTRODUCCION	ii
OBJETIVOS GENERAL Y ESPECIFICOS	iii
GLOSARIO DE TERMINOS Y ABREBIATURAS	iii
DESCRIPCION DEL PROBLEMA	1
DISCUSION	3
CONCLUSIONES	4
RECOMENDACIONES	5
DEFINICION DE ROLES POR NIVEL DE ATENCION	5

I. RESUMEN.

La hemorragia posterior al procedimiento quirúrgico cardiovascular tiene una frecuencia entre el 30% al 70%, y al menos un 20% de estos procedimientos requieren transfusión sanguínea; llegando incluso a necesitar re-intervención quirúrgica y transfusiones masivas. Representando un alto riesgo que comprometa la vida, llevando al paciente a disfunción multiorgánica, ventilación mecánica mayor de 30 días, con incremento del riesgo de mortalidad.

En vista de lo antes expuesto, la administración de fármacos antifibrinolíticos como el ácido tranexámico y el ácido épsilon aminocaproico, cumplen una función determinante a fin de reducir el riesgo de complicaciones.

El uso de ácido tranexámico está descrito en las guías de Prácticas Clínicas de Conservación Sanguínea de la Sociedad de Cirujanos Torácicos y la Sociedad de Anestesiólogos Cardiovasculares, como una recomendación clase 1; dicho fármaco reduce entre el 27% al 39% la necesidad de administrar transfusiones sanguíneas, principalmente la transfusión de componentes de Glóbulos Rojos Empacados (GRE), y en la frecuencia de re-intervenciones quirúrgicas, las cuales son del 4-6% sin ácido tranexámico, a 1.4% con el uso de este.(1).

El ácido épsilon aminocaproico tiene una reducción de la hemorragia total de 143 ml, necesitándose de acuerdo con la evidencia disponible, de un menor consumo de hemoderivados, 2.3 unidades en comparación con placebo, 5.2 unidades.

En conclusión, el ácido tranexámico tiene un efecto beneficioso mayor que el ácido épsilon aminocaproico en disminuir la hemorragia total en la cirugía cardiovascular, en disminuir la necesidad de transfusiones de hemo componentes, disminuir las reintervenciones por tamponada cardiaca, y la estancia en cuidados críticos; además de ser más potente y el costo menor, en comparación con otros agentes antifibrinolíticos.

Palabras clave:

Acido tranexámico

Cirugía cardiovascular

Antifibrinolítico

Re-intervención quirúrgica

II. INTRODUCCIÓN.

El paciente sometido a cirugía cardiovascular representa un reto hemostático complejo a causa de múltiples factores, siendo uno de ellos la lesión tisular.

El sangrado perioperatorio representa la principal complicación en la cirugía cardiovascular, aumentando la mortalidad en los pacientes sometidos a este tipo de cirugía, llegando a requerir medidas compensadoras como transfusiones. Las transfusiones sanguíneas y las reintervenciones quirúrgicas están relacionadas con un pobre pronóstico; y están relacionadas con complicaciones tales como: prolongación de la ventilación mecánica hasta los 30 días y aumento del riesgo de muerte.

Los medicamentos antifibrinolíticos reducen el sangrado y los requerimientos postoperatorios de transfusión sanguínea, existen dos diferentes clases de medicamentos:

- a) Los análogos de la lisina, que incluyen el ácido épsilon aminocaproico (AEAC) y el ácido tranexámico.
- b) Los inhibidores de las proteasas de las serinas como sería la aprotinina.

En el caso del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS), se han utilizado en los últimos 2 años los análogos de la lisina: ácido épsilon aminocaproico y el ácido tranexámico, como parte del programa para realización de cirugía cardiovascular; sin embargo, no se cuenta con registros que permitan evaluar cuál de los dos fármacos es más efectivo y que contribuya a mitigar el riesgo de complicaciones, dependiendo la selección de alguno de criterios individuales o experiencia personal del responsable de la atención clínica del paciente.

La revisión bibliográfica realizada, se enfoca en identificar los efectos y la seguridad de los medicamentos antes descritos, y para la cual se extraen documentos de la base de datos Pubmed, Tripdatabase y LILACS, utilizando los siguientes términos de búsqueda: ácido tranexámico, ácido aminocaproico, cirugía cardíaca, transfusión, re-intervención; incluyendo únicamente estudios de los últimos 5 años y excluyendo estudios sobre cirugías no cardíacas, con enfoque comparativo, ya sea entre ambos medicamentos o individualmente contra otro fármaco, o inclusive placebo.

III. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS DEL DOCUMENTO.

A. OBJETIVO GENERAL.

- Analizar la efectividad de los fármacos antifibrinolíticos utilizados en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular en el ISSS durante el periodo 2018-2019.

B. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Comparar la efectividad del ácido tranexámico versus el ácido épsilon aminocaproico en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular en el ISSS durante el año 2018 y 2019.
- Identificar la presencia de efectos secundarios en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular a quienes se les administro fármacos antifibrinolíticos.

IV. GLOSARIO DE TERMINO Y ABREVIATURAS UTILIZADAS.

- **Agentes antifibrinolíticos:** son fármacos que promueven la coagulación sanguínea al prevenir la disolución de los coágulos.
- **Acido tranexámico (ATX):** es un inhibidor de la fibrinólisis que se utiliza para controlar la hemostasia cuando la fibrinólisis contribuye al sangrado.
- **Ácido aminocaproico:** es un inhibidor de la fibrinólisis que se utiliza para controlar la hemostasia cuando la fibrinólisis contribuye al sangrado.
- **Dimero D:** es un fragmento proteico que se produce cuando se inicia la lisis de un coagulo y sirve como marcador para detectar fibrinólisis.
- **Mortalidad:** es la condición o cualidad de mortal que poseen los seres vivos.
- **Reintervención quirúrgica:** es una operación, posterior al procedimiento inicial, que se realiza con fines terapéuticos o de rehabilitación de lesiones.
- **Sangrado perioperatorio:** es el sangrado que se presenta desde el procedimiento quirúrgico hasta el alta hospitalaria.
- **Transfusión sanguínea:** es un procedimiento médico que consiste en hacer pasar sangre o alguno de sus derivados de un donante a un receptor para reponer el volumen sanguíneo, mejorar la hemoglobina y la capacidad de transporte de oxígeno y otras sustancias, corregir los niveles séricos de proteínas o para compensar un déficit de los componentes de la sangre.
- **Ventilación mecánica:** procedimiento médico en el cual se coloca una cánula o sonda en la tráquea para abrir la vía respiratoria con el fin de suministrarle el aporte de oxígeno a una persona.

V. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.

En los últimos años la implementación de programas de cirugía cardiovascular ha favorecido la supervivencia de los pacientes con diversos tipos de cardiopatía. No obstante, son comunes las complicaciones graves como: necesidad de reintervención quirúrgica por hemorragia que compromete la vida, aumento de transfusiones masivas, disfunción multiorgánica, y ventilación mecánica la cual puede alcanzar un periodo mayor de 30 días.(3–6)

La hemorragia posterior al procedimiento quirúrgico tiene una frecuencia entre el 30% al 70%, y es de tal importancia que el 20% de estos procedimientos requiere transfusión sanguínea(7). Esta hemorragia es multifactorial, y entre sus causas está relacionada con el uso de anticoagulantes (heparina no fraccionadas) y antagonistas de la heparina (protamina), hipotermia y coagulopatía posterior al bypass cardiopulmonar(8).

El estado posterior al bypass cardiopulmonar con uso de bomba extracorpórea, puede producir una coagulopatía de consumo, presentando posteriormente un estado de hemorragia y/o trombosis por consumo de factores; también se ha relacionado con disfunción endotelial, consumo de proteínas anti y procoagulantes, pérdida de plaquetas y activación de la fibrinólisis, demostrado por aumento de TP y TPT y aumento de tiempo D(8–10).

Por lo que la fibrinólisis juega un papel importante en la hemorragia perioperatoria de la cirugía cardiovascular, aumentando el riesgo de infecciones postquirúrgicas y eventos isquémicos; sustentando el uso de agentes antifibrinolíticos.

Los análogos de la lisina son inhibidores competitivos de la activación del plasminógeno a plasmina. Entre los fármacos pertenecientes a este grupo, los principales son la aprotinina, el ácido tranexámico y el ácido épsilon aminocaproico; se ha comprobado que los que presentan mayor seguridad son el ácido tranexámico y el ácido épsilon aminocaproico, los cuales según describen diversos estudios que del 3.9% y 4% fallecieron a los 30 días, mientras que a quienes se les administro la aprotinina fue de 6%(1,11).

El ácido tranexámico tiene una vida media entre 1.5-3 horas y se elimina por filtración glomerular, atraviesa la barrera hematoencefálica en una proporción de concentración en el líquido cefalorraquídeo y plasma de 1:10. La dosificación del ácido tranexámico se recomienda en diversa literatura de manera variada, siendo común el uso de bolus desde 10 mg/kg hasta 30mg/kg, o dosis en infusión continua de 1-2 mg/kg/hora.

Se ha demostrado que reduce entre el 27% al 39% las transfusiones sanguíneas, principalmente la transfusión de componentes de GRE, disminuyendo re-intervenciones por tamponada cardiaca del 4% al 6% sin uso de ácido tranexámico al 1.4% con su uso (1,12–14).

También se puede verificar el efecto del ácido tranexámico en el sangrado postquirúrgico, comprobado por el sangrado en los tubos de tórax para drenaje, en el que se ha observado que el ácido tranexámico reduce el sangrado 50 ml/hora, y un total de 213 ml de sangre en promedio(9,14). Por lo que, el uso de ácido tranexámico se ha considerado en las guías de Prácticas Clínicas de Conservación Sanguínea de la Sociedad de Cirujanos Torácicos y la Sociedad de Anestesiólogos Cardiovasculares, como una recomendación clase 1A (9,13). En el contexto de cirugía cardiaca se ha comprobado que su uso en dosis única no es tan efectiva como su uso en infusión, al igual que su uso en infusión disminuye la incidencia de efectos adversos(13).

Se ha descrito que la combinación de ácido tranexámico junto a vitamina C, produce una disminución estadísticamente significativa de la hemorragia, que el ácido tranexámico por si solo(16). También se ha descrito su uso para cirugía abierta de aneurisma aórtico, en el que se ha comprobado que comparado con placebo que se disminuye el sangrado transquirúrgico de 500 ml en placebo a 400 ml con el uso de ácido tranexámico, con disminución de la frecuencia de transfusiones de 24% a 14%(17).

Entre otras de las ventajas del ácido tranexámico se encuentra que es 10 veces más potente que el ácido épsilon aminocaproico y es 100 veces menor su costo, por lo que representa una opción costo efectiva adecuada(18).

Aún cuando los efectos del ácido tranexámico son significativamente positivos, también se ha relacionado con efectos adversos entre los que se encuentra: convulsiones, aumento de los eventos tromboembólicos; no obstante el efecto en la reducción del sangrado perioperatorio y la estancia en la unidad de cuidados críticos, no se ha relacionado con una reducción del riesgo de muerte(19). En cuanto a la incidencia de convulsiones se ha descrito un OR de 4.1 de presentar convulsiones al usar ácido tranexámico, la frecuencia de convulsiones en adultos es de 2.5% al 3.5%, este efecto esta muy fuertemente relacionado con la dosis y forma de administración, el mayor número de casos de convulsiones se describen con la utilización de bolus de 50-100 mg/kg(20,21).

Otra vía de aplicación del ácido tranexámico es la tópica, existen diversos estudios en los que se describe su uso tópico diluyendo las ampollas de ácido tranexámico en Solución Salina Normal al 0.9% y aplicándolo en la cavidad pericárdica, describiendo resultados de disminución de 343 ml de perdida sanguínea en las primeras 24 horas, con disminución concomitante del número de glóbulos rojos empaquetados transfundidos, sin aumentar la incidencia de efectos adversos(22,23).

También está descrito el uso de ácido tranexámico en pacientes con cardiopatía coronaria isquémica con uso crónico de ácido acetil salicílico, en el que comparado con un grupo sin ácido tranexámico, la tasa de complicaciones isquémicas (Infarto agudo de miocardio, eventos cerebro vasculares o muerte por cualquier causa) fue de 3.8% y de 4.4%, respectivamente; por lo que se puede considerar como un agente relativamente seguro(24).

Dicho fármaco se ha relacionado con un aumento del proceso de fibrinólisis que se expresa con una elevación del Dímero D, y que al igual que los otros efectos adversos es dependiente de dosis(25,26). También se ha observado un aumento en la activación del fibrinógeno en los procedimientos sin bomba extracorpórea en comparación con los procedimientos con bomba extracorpórea, resultando en más incidencia de efectos trombóticos, resultando en que los agentes antifibrinolíticos son menos efectivos y probablemente menos seguros(1,27).

El ácido épsilon aminocaproico es otro agente antifibrinolítico, el cual se ha descrito su uso para intervenciones cardiovasculares con la finalidad de reducir la hemorragia y por lo tanto la necesidad de transfusiones. El ácido épsilon aminocaproico es administrado en bolus de 100-150 mg/kg o 10 gr, con una infusión continua de 15-30 mg/kg/hr, se calcula que con estas dosis el proceso de fibrinólisis disminuye un 50% (28–30).

El ácido épsilon aminocaproico tiene una reducción de la hemorragia total de 143 ml en comparación con el placebo, necesitando por lo tanto menor consumo de hemoderivados, 2.3 unidades que se utilizaron en los pacientes con ácido épsilon aminocaproico épsilon aminocaproico a 5.2 unidades en pacientes con placebo(30,31)..

Discusión.

El programa de cirugía cardiovascular del ISSS, en los últimos 2 años ha utilizado los dos fármacos antifibrinolíticos, por lo que surge la pregunta en cuanto a los resultados obtenidos y si estos van de acuerdo con los identificados en los reportes consultados y presentados anteriormente.

Según datos obtenidos del libro de registros de pacientes programados en el servicio de cirugía cardiovascular que se encuentra en dicho servicio, en el Hospital Médico Quirúrgico se encuentra los siguientes hallazgos:

Tabla 1: Reporte de programación de cirugía cardiovascular, Hospital Médico Quirúrgico, ISSS, 2018-2019.

Año	Antifibrinolítico utilizado.	Número de cirugías.	Reintervenciones quirúrgicas.	Porcentaje de reintervenciones.
2018	Ácido épsilon aminocaproico.	108	20	18.5%
2019	Ácido tranexámico.	106	14	13.2%
Toral		214	34	15.8%

Fuente: Elaboración propia a partir de datos en libro de registro.

En el año 2018 el programa de cirugía cardiovascular utilizó ácido épsilon aminocaproico como fármaco antifibrinolítico, mientras que en el 2019 se utilizó ácido tranexámico. En el año 2018 se realizaron 108 intervenciones quirúrgicas de las cuales 20 necesitaron una reintervención, representando el 18.5%; mientras que en el 2019 se realizaron 106 cirugías de las cuales 13.2% tuvieron que someterse a una reintervención, representando una disminución del 5.3% en reintervenciones al usar ácido tranexámico en vez de ácido épsilon aminocaproico, la cual es mayor a la observada en la literatura internacional la cual describe una disminución entre 2.6-4.6%.(9–12)

Conclusión.

- El ácido tranexámico tiene un efecto beneficioso mayor que el ácido épsilon aminocaproico en disminuir un 5.3% las reintervenciones en cirugía cardíaca en cirugía cardiovascular del Hospital Médico Quirúrgico del ISSS.
- Además, el uso de antifibrinolíticos reduce el sangrado perioperatorio, la cantidad de hemoderivados transfundidos y la duración del paciente en cuidados críticos.
- El ácido tranexámico es más costo efectivo al ser más potente y de costo menor, en comparación con otros agentes antifibrinolíticos.
- Aparte de su administración intravenosa, existen otras vías de administración como la tópica que han demostrado ser efectivas.
- Entre los efectos adversos del ácido tranexámico se encuentran las convulsiones las cuales tienen una prevalencia de 1.5-2.5% y que es dependiente de dosis, presentándose con mayor frecuencia cuando se administra en forma de bolus de 50-100mg/kg.

Recomendaciones.

1. Se recomienda el uso de ácido tranexámico en los procedimientos de cirugía cardiovascular del ISSS con el objetivo de disminuir el número de reintervenciones quirúrgicas.
2. La dosis recomendada para el uso de ácido tranexámico es de 10-20 mg/kg de peso, lo cual favorece los efectos beneficiosos de este fármaco y reduce el riesgo de efectos adversos dosis dependiente.
3. Promover la educación continua de este agente entre el personal proveedor de anestesia, tanto médicos anesestesiólogos cardiovasculares, médicos anesestesiólogos generales, médicos residentes de anesestesiología y licenciados de anestesia.
4. Analizar la elaboración de una guía de práctica clínica para el uso de antifibrinolíticos en el ISSS.

VI. DEFINICION DE ROLES POR NIVEL DE ATENCION.

- **Promoción:** Se dará a conocer nuestra investigación bibliográfica al servicio de cirugía cardiovascular del ISSS, para dejar establecido lo que recomienda la literatura internacional en cuanto al uso de antifibrinolíticos en cirugía cardiovascular y así proponer recomendaciones a implementar en nuestra institución. Además de sugerir una valoración de costo-beneficio de los agentes antifibrinolíticos con los que cuenta la institución.
- **Prevención:** Con el uso de antifibrinolíticos en el contexto de cirugía cardíaca se pretende prevenir en el perioperatorio sangrado masivo y reducir el número de reintervenciones quirúrgicas y mayor estancia en unidad de cuidados críticos.
- **Tratamiento o Plan de Intervención:** Se dará a conocer lo recomendado por protocolos de ácido tranexámico sugeridos en las guías de Prácticas Clínicas de Conservación Sanguínea de la Sociedad de Cirujanos Torácicos y la Sociedad de Anesestesiólogos Cardiovasculares, sobre el uso, indicaciones y dosis de administración de Acido Tranexámico en cirugía cardiovascular.
- **Seguimiento:** se sugerirá dar un seguimiento a los pacientes que recibieron terapia antifibrinolítica con ácido tranexámico o ácido Aminocaproico, que fueron sometidos a cirugía cardiovascular en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social, recomendando la realización de estudios prospectivos comparativos para valorar riesgos y beneficios de ambos fármacos antifibrinolíticos.

FUENTES DE INFORMACION.

1. Taam J, Yang QJ, Pang KS, Karanicolas P, Choi S, Wasowicz M, et al. Current Evidence and Future Directions of Tranexamic Acid Use, Efficacy, and Dosing for Major Surgical Procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* marzo de 2020;34(3):782-90.
2. Blaine KP, Press C, Lau K, Sliwa J, Rao VK, Hill C. Comparative effectiveness of epsilon-aminocaproic acid and tranexamic acid on postoperative bleeding following cardiac surgery during a national medication shortage. *J Clin Anesth.* diciembre de 2016;35:516-23.
3. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med.* 12 de enero de 2017;376(2):136-48.
4. Waldén K, Shams Hakimi C, Jeppsson A, Karlsson M. Effects of fibrinogen supplementation on clot formation in blood samples from cardiac surgery patients before and after tranexamic acid administration. *Transfus Med.* octubre de 2019;29(5):319-24.
5. Liu F, Xu D, Zhang K, Zhang J. Effects of tranexamic acid on coagulation indexes of patients undergoing heart valve replacement surgery under cardiopulmonary bypass. *Int J Immunopathol Pharmacol.* diciembre de 2016;29(4):753-8.
6. Compton F, Wahed A, Gregoric I, Kar B, Dasgupta A, Tint H. Can Tranexamic Acid Reduce Blood Loss during Major Cardiac Surgery? A Pilot Study. 2017;47(5):4.
7. Leff J, Rhee A, Nair S, Lazar D, Sathyanarayana S, Shore-Lesserson L. A randomized, double-blinded trial comparing the effectiveness of tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in reducing bleeding and transfusion in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2019;22(3):265.
8. Faraoni D, Rahe C, Cybulski KA. Use of antifibrinolytics in pediatric cardiac surgery: Where are we now? *Pediatr Anesth.* mayo de 2019;29(5):435-40.
9. Gerstein NS, Brierley JK, Windsor J, Panikkath PV, Ram H, Gelfenbeyn KM, et al. Antifibrinolytic Agents in Cardiac and Noncardiac Surgery: A Comprehensive Overview and Update. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* diciembre de 2017;31(6):2183-205.
10. Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Perioperative management of the bleeding patient. *Br J Anaesth.* diciembre de 2016;117:iii18-30.
11. Sharma R, Letson HL, Smith S, Dobson GP. Tranexamic acid leads to paradoxical coagulation changes during cardiac surgery: a pilot rotational thromboelastometry study. *J Surg Res.* septiembre de 2017;217:100-12.

12. Derzon JH. Reducing red blood cell transfusion in orthopedic and cardiac surgeries with Antifibrinolytics_ A laboratory medicine best practice systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem.* 2019;13.
13. Zhang Y, Zhang X, Wang Y, Shi J, Yuan S, Duan F, et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Pediatric Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Single-Center Experience. *Front Pediatr.* 7 de mayo de 2019;7:181.
14. Shi J, Zhou C, Liu S, Sun H, Wang Y, Yan F, et al. Outcome impact of different tranexamic acid regimens in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (OPTIMAL): Rationale, design, and study protocol of a multicenter randomized controlled trial. *Am Heart J.* abril de 2020;222:147-56.
15. Tang M, Wierup P, Rea CJ, Ingerslev J, Hjortdal VE, Sørensen B. Temporal changes in clot lysis and clot stability following tranexamic acid in cardiac surgery: *Blood Coagul Fibrinolysis.* junio de 2017;28(4):295-302.
16. Ghorbaninezhad K, Bakhsha F, Yousefi Z, Halakou S, Mehrbakhsh Z. Comparison Effect of Tranexamic Acid (TA) and Tranexamic Acid Combined with Vitamin C (TXC) on Drainage Volume and Atrial Fibrillation Arrhythmia in Patients Undergoing Cardiac Bypass Surgery: Randomized Clinical Trial. *Anesthesiol Pain Med [Internet].* 22 de octubre de 2019 [citado 13 de noviembre de 2020];9(5). Disponible en: <https://sites.kowsarpub.com/aapm/articles/96096.html>
17. Monaco F, Nardelli P, Pasin L, Barucco G, Mattioli C, Di Tomasso N, et al. Tranexamic acid in open aortic aneurysm surgery: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth.* enero de 2020;124(1):35-43.
18. Saracoglu A, Ezelsoy M, Saracoglu KT. Postoperative thrombotic effects of tranexamic acid in open heart surgery. *Ir J Med Sci* 1971 -. noviembre de 2019;188(4):1373-8.
19. Alaifan T, Alenazy A, Xiang Wang D, Fernando SM, Spence J, Belley-Cote E, et al. Tranexamic acid in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis (protocol). *BMJ Open.* septiembre de 2019;9(9):e028585.
20. Takagi H. Seizures associated with tranexamic acid for cardiac surgery: a meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2017;58(4):9.
21. Khair S, Perelman I, Yates J, Taylor J, Lampron J, Tinmouth A, et al. Exclusion criteria and adverse events in perioperative trials of tranexamic acid in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anesth Can Anesth.* octubre de 2019;66(10):1240-50.

22. Habbab LM, Semelhago L, Lamy A. Topical Use of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Thorac Cardiovasc Surg.* abril de 2020;68(03):212-8.
23. Taksaudom N, Siwachat S, Tantraworasin A. Additional effects of topical tranexamic acid in on-pump cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* enero de 2017;25(1):24-30.
24. Myles PS, Smith JA, Kasza J, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic acid in coronary artery surgery: One-year results of the Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery (ATACAS) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* febrero de 2019;157(2):644-652.e9.
25. Besser V, Albert A, Sixt SU, Ackerstaff S, Roussel E, Ullrich S, et al. Fibrinolysis and the Influence of Tranexamic Acid Dosing in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* octubre de 2020;34(10):2664-73.
26. Gertler R, Gruber M, Grassin-Delyle S, Urien S, Martin K, Tassani-Prell P, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid in neonates and infants undergoing cardiac surgery: Pharmacokinetics of tranexamic acid in neonates and infants. *Br J Clin Pharmacol.* agosto de 2017;83(8):1745-57.
27. Dai Z, Chu H, Wang S, Liang Y. The effect of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion on off-pump coronary artery bypass surgery: A systematic review and cumulative meta-analysis. *J Clin Anesth.* febrero de 2018;44:23-31.
28. Buckley LF, Reardon DP, Camp PC, Weinhouse GL, Silver DA, Couper GS, et al. Aminocaproic acid for the management of bleeding in patients on extracorporeal membrane oxygenation: Four adult case reports and a review of the literature. *Heart Lung.* mayo de 2016;45(3):232-6.
29. Malekpour M, Kulwin C, Bohnstedt BN, Radmand G, Sethia R, Mendenhall SK, et al. Effect of short-term ϵ -aminocaproic acid treatment on patients undergoing endovascular coil embolization following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* mayo de 2017;126(5):1606-13.
30. Strauss ER, Dahmane E, Judd M, Guo D, Williams B, Meyer M, et al. A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Investigation of an ϵ -Aminocaproic Acid Regimen Designed for Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* julio de 2020;S1053077020307217.
31. Harvey R, Salehi A. Con: Antifibrinolytics Should Not Be Used Routinely in Low-Risk Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* enero de 2016;30(1):248-51.