EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ENDOBRONQUIAL DE ÁCIDO TRANEXÁMICO (ATx) EN EL SANGRADO DE VÍA AÉREA

J. Martín Juan[1], B. Romero Romero[1], A. Montes Worboys[2], E. Márquez Martín[1], D. González Vergara[1], E. Arellano[2].

[1]Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. [2]Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS).

Proyecto de Investigación financiado por Fundación Neumosur 8/2007.

Resumen

Introducción: la hemoptisis puede ser espontánea o iatrogénica, durante la broncofibroscopia y toma de muestras. Falta por determinar la efectividad del tratamiento antifibrinolítico con ácido tranexámico (ATx) a nivel endobronquial.

Objetivos: valorar la efectividad del ATx por vía endobronquial en la hemoptisis y estudiar las repercusiones del ATx sobre los parámetros de coagulación-fibrinolisis.

Pacientes y métodos: se incluyeron 69 pacientes y se establecieron tres grupos: grupo-1 de pacientes con hemoptisis, tratados con ATx (n = 29), grupo-2 de pacientes con neoplasia de pulmón, sin tratamiento local con ATx (n = 20) y grupo-3 de pacientes sin patología neoplásica y sin tratamiento local con ATx (n = 20). Se determinaron niveles séricos basales de TAT (complejo trombina-antitrombina) y DD (dímero-D) 1 hora tras la técnica. Los grupos 2-3 no tratados con ATx, son grupos referencia para valorar la significación de datos obtenidos en los pacientes tratados con ATx.

Resultados: el ATx fue efectivo en el 90% de los casos. No se observaron complicaciones inmediatas. La repercusión del ATx sobre el equilibrio coagulación-fibrinólisis es evidente. Los niveles basales séricos de TAT y DD están incrementados en todos los grupos, aunque sin diferencia significativa entre estos. La diferencia en los niveles de TAT entre la determinación basal y la obtenida tras una hora, fue significativa en los tres grupos, más evidente en el grupo-1 (11x superior) tratado con ATx.

Conclusiones: el ATx por vía endobronquial es efectivo en la hemoptisis. Este fármaco parece influir en los parámetros de coagulación-fibrinólisis aunque de forma subclínica, dada la ausencia de complicaciones tromboembólicas clínicamente significativas.

Palabras clave: hemoptisis, antifibrinolíticos, ácido tranexámico, complejo trombina-antitrombina (TAT), D- dímero (DD).

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF ENDOBRONCHIAL ADMINISTRATION OF TRANEXAMIC ACID (ATx) IN AIRWAY BLEEDING

Abstract

Introduction: hemoptysis could be spontaneous or iatrogenic during bronchofiberscopy and when harvesting samples. The effectiveness of anti-fibrinolytic treatment using tranexamic acid at the endobronchial level has yet to be determined.

Objectives: to assess the effectiveness of endobronchial application of ATx in hemoptysis and study the repercussions of ATx on systemic coagulation- fibrinolysis parameters.

Patients and methods: 69 patients were included in the study and three groups were established: Group-1 included patients with hemoptysis treated with ATx (n=29), Group-2 included patients with lung neoplasia without ATx local treatment (n=20) while Group-3 included patients without neoplastic pathology and without ATx local treatment (n=20). Basal levels for TAT (thrombin-anti-thrombin complex) and DD (dimer-D) were determined and one hour after the technique was applied. Groups 2 and 3 were not treated with ATx; they were reference groups to assess the signification of data obtained in patients treated with ATx.

Results: ATx was effective in 90% of the cases. No immediate complications were observed. The repercussion of ATx on the coagulation-fibrinolysis is evident. Basal levels for TAT and DD in peripheral venous blood were increased in all groups, although without significant differences among them. The differences in TAT levels between the basal determination and that obtained after one hour was significant in all three groups; it was more evident in Group-1 (11 times greater) which was treated with ATx.

Conclusions: endobronchial application of ATx is effective in hemoptysis. This drug could influence the coagulation-fibrinolysis parameters although sub-clinically, given the absence of clinically significant, thromboembolic complications.

Key words: Hemoptysis, Anti-fibrinolytic drugs, Tranexamic acid, Thrombin-anti-thrombin Complex (TAT), D- Dimer (DD)

Recibido: 18 de septiembre de 2013. Aceptado: 5 de mayo de 2014.

José Martín Juan
jose.martin.juan.sspa@juntadeandalucia.es

INTRODUCCIÓN

La hemoptisis constituye siempre un síntoma de alarma y se presenta con un amplio espectro clínico, que varía entre la leve expectoración hemoptoica y un sangrado masivo, con compromiso respiratorio y hemodinámico.

Las causas más comunes de hemoptisis son las bronquiectasias, la fibrosis quística, el carcinoma broncogénico, las causas vasculares (hipertensión pulmonar, malformaciones arteriovenosas, fallo ventricular izquierdo), los trastornos hematológicos (coagulopatías congénitas, adquiridas o de origen farmacológico o trastornos plaquetarios) y las infecciones por micobacterias u hongos.

Aunque la mortalidad global por hemoptisis es baja (5 - 10%), el riesgo es dependiente de la severidad de la patología subyacente, del volumen de sangrado y de la capacidad funcional respiratoria del paciente. Así, en la hemoptisis moderada puede ser de un 6%, mientras que en la hemoptisis masiva puede oscilar entre un 38% y un 80%.

No hay un claro consenso sobre el volumen que define una hemoptisis masiva. Según distintos autores, oscila entre 100 ml/24 horas a más de 1.000 ml/24 horas. Tampoco hay unanimidad sobre la definición de ésta. Así, se han utilizado términos diferentes para acotarla, como hemoptisis severa (>150 ml/12h, o >400 ml/24h) y hemoptisis amenazante, cuando el volumen de sangrado es superior a 200 ml/h (en pacientes con función respiratoria normal o cercana a la normalidad), o >50 ml/h en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica[1-4].

La hemoptisis amenazante supone un problema relativamente infrecuente. Es mucho más frecuente en la práctica diaria la aparición de sangrado en vía aérea de origen iatrogénico, provocado por la toma de muestras de biopsia o cepillado en el diagnóstico de neoplasia pulmonar, o tras biopsia transbronquial en el estudio de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa y en broncoscopia rígida (dilatación, colocación de stents, láser o braquiterapia de alta dosis). Se trata, por tanto, de un problema siempre actual, con importante repercusión en cuanto a morbimortalidad.

La broncofibroscopia (BF) es la técnica indicada de entrada, con finalidad diagnostico-terapeútica, ya que permite localizar el punto de sangrado y tratar la causa subyacente. Estas medidas terapeúticas endobronquiales incluyen la aspiracion y colapso selectivo del bronquio, la instilación de suero salino frío (SSF), adrenalina y el uso de catéter-balón tipo Fogarty. Si no hay control del sangrado, está indicada la realización de arteriografía y embolización, o la cirugía[5- 8].

Aunque la actuación en estos casos está normalizada por guías clínicas[2, 3,] en la práctica, siempre está condicionada por la disponibilidad de medios y de profesionales en cada centro[4, 8].

Existen pocos estudios que evalúen el beneficio de estas medidas u otras más novedosas[9], tratándose exclusivamente de series de casos. La pauta habitual más empleada de tratamiento endoscópico, consiste en lograr un efecto vasoconstrictor, mediante la instilación de SSF y adrenalina. No obstante, esta última no siempre resulta rentable y no está exenta de complicaciones, sobre todo por su acción cardiovascular.

El uso de una sustancia con propiedades procoagulantes, como el ácido tranexámico (ATx), administrado por vía oral o intravenoso, ha demostrado utilidad como agente hemostásico en distintas situaciones de sangrado, pero no se conocen bien sus efectos por vía endobronquial. Su utilización podría ayudar a controlar el sangrado de la vía aérea, bien sea usado exclusivamente, o de forma complementaria al resto de medidas utilizadas en la actualidad. Solo existen tres estudios en la literatura centrados en el tratamiento endobronquial con este fármaco[10-12] y, por tanto, no se describe su utilización en las guías de práctica clínica.

ATx, ácido 4 - (amino metil) ciclohexano carboxílico, es un análogo de la lisina sintético, que muestra una gran afinidad por los receptores de lisina del plasminógeno y la plasmina, por lo que tiene una fuerte actividad antifibrinolítica, tanto *in vitro* como *in vivo*, al prevenir la interacción del plasminógeno y la plasmina con los residuos de lisina en la superficie de la fibrina[13, 14]. Es utilizado como un agente hemostático con función antifibrinolítica y se administra de forma tópica, oral o intravenosa para control de la hemorragia en la cirugía maxilofacial, sangrado de vía aérea en pacientes con fibrosis quística[16-19], insuficiencia renal crónica, cirugía cardiaca[20-24], metrorragias[25], o sangrados incontrolados de órganos internos en traumatismos[26, 27]. Sin embargo, su uso mediante instilación endobronquial no está descrito para el control del sangrado en la vía aérea en distintas situaciones.

En los estudios realizados en diferentes contextos clínicos con ATx, administrado por vía oral o sistémica, no se han descrito complicaciones clínicas significativas. No obstante, por tener una actividad procoagulante, deberían descartarse repercusiones a nivel subclínico en el equilibrio del sistema coagulación-fibrinolisis. Este posible efecto a nivel sistémico, debería tenerse en cuenta en patologías o situaciones en las cuales puede haber una situación procoagulante[28-35].

Así, por ejemplo, la enfermedad tromboembólica afecta con más frecuencia a pacientes que sufren algún proceso neoplásico. De hecho, esta complicación puede aparecer como proceso paraneoplásico[36]. También en patología inflamatoria hay relación con la enfermedad tromboembólica. Incrementos de IL6, IL8, TNFα y MCP1 se han asociado con trombosis venosa profunda. Además, desde hace tiempo se conoce que los pacientes a los que se les realizan intervenciones o exploraciones, aunque sean mínimamente invasivas, muestran un incremento en la incidencia de enfermedad tromboembólica, y en los últimos años han surgido estudios en los que se pone de manifiesto un incremento en la coagulación y en la actividad fibrinolítica, que probablemente se relaciona con el daño tisular o con la complejidad o el grado de invasión de las técnicas empleadas[37].

Los objetivos concretos de nuestro estudio fueron:

- valorar la efectividad del ATx por vía endobronquial en el manejo endoscópico de la hemoptisis, ya sea espontánea o iatrogénica.
- estudiar las repercusiones del uso del ATx por vía endobronquial sobre parámetros plasmáticos de coagulación sistémica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes: dado que buena parte de los pacientes que acuden a estudio por hemoptisis tienen una neoplasia, o existe un sustrato inflamatorio que puede condicionar un estado procoagulante, parece justificado incluir, además del grupo estudio, dos grupos referencia de pacientes con estas patologías a los que se les realice una BF diagnóstica y en los cuales no se añada ningún fármaco a nivel endobronquial. Esta es la única forma de valorar la significación de datos obtenidos en los pacientes tratados localmente con ATx.

Se incluyeron prospectivamente 69 pacientes en el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2010. Se establecieron tres grupos:

1.- Grupo estudio de pacientes con hemoptisis, tratados con ATx. Incluye pacientes con sangrado de vía aérea (n = 29), 18 hombres y 11 mujeres, con una edad media de 62 años. En 4 casos, la hemoptisis fue espontánea e importante, con cuantía superior a los 200 ml/24 horas de volumen total, o definida como amenazante por cumplir alguno de los siguientes criterios: >100-150 ml/hora en pacientes con PFR normales o casi normales, o bien, >50 ml/hora en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica (EPOC, BQ, patología restrictiva). En 25 fue iatrógenica en pacientes con patología neoplásica o intersticial, con sangrado de vía aérea tras realización de técnicas diagnósticas (biopsia bronquial, transbronquial, etc).

2.- Grupo de pacientes con neoplasia de pulmón, sin tratamiento local con ATx. Este grupo (n = 20) se incluyó para determinar la propia situación procoagulante observada en esta patología. En este grupo no se utilizó ningún fármaco durante la realización de la técnica. La edad media fue de 70 años.

3.- Grupo control de pacientes sin patología neoplásica y sin tratamiento local con ATx. Se incluyó un grupo de pacientes sin patología neoplásica y sin ningún tratamiento añadido durante la BF (n = 20) para valorar la posible situación procoagulante inducida por la propia técnica y la toma de muestras. La edad media fue de 66 años.

Métodos: la BF se realizó con videobroncoscopio Olympus Evis Exera II (Tokio, Japón), con canal de 2,8 mm, realizando anestesia local con lidocaína, 2 ml al 2%, diluida en 5 ml de suero fisiológico y se administraron inicialmente 2 - 4 mg/iv de midazolam, con dosis de mantenimiento de 1 mg/iv, según tolerancia. Para controlar el sangrado, se siguieron las recomendaciones SEPAR acerca del tratamiento endoscópico de las hemoptisis[2]. Además de las medidas habituales, se incluyó el uso de ATx como tratamiento antifibrinolítico local.

La metodología fue similar en todos los pacientes. Como paso esencial, se identificó el bronquio sangrante, e inmediatamente se colocó al paciente en decúbito lateral del lado del sangrado y se ocluyó el bronquio manteniendo aspiración con el broncoscopio. Si tras un minuto no se controlaba, se instilaron al menos dos emboladas de 20 ml de suero salino fisiológico (SSF). A partir de este momento, si el SSF no era eficaz, se instiló ATx selectivamente en el bronquio sangrante, media ampolla de 500 mgrs en 10 cc de SSF, sin aspiración inmediata. Tras 20 segundos, si se mantenía el sangrado, se administró 1 ampolla en 10 cc de SSF. Cuando resultó efectivo, se observó la formación de un coágulo de fibrina. Si no se controlaba el sangrado, se utilizó adrenalina diluida en SSF, con dos diluciones gradualmente, al 1/20.000 y 1/10.000. Si tras 30 segundos de la última dilución no se observó control del sangrado, se procedió a la introducción de un catéter balón de taponamiento.

Si técnicamente no fue posible su colocación, o

no resultó efectivo, se planteó un tratamiento individualizado en cuanto a realización o no de arteriografía con embolización y/o paso a UCI y/o realización de cirugía.

Para el estudio de marcadores de coagulación y fibrinolisis se realizó una primera extracción de sangre, 15 minutos antes de la exploración, en el momento de canalizar la vía venosa y una segunda extracción al cabo de una hora, tras finalizar la exploración. Se determinaron niveles del complejo trombina-antitrombina III (TAT) mediante técnica de ELISA, con el Enzygnost TAT *(Dade Behring)*, realizada según recomendaciones del fabricante y de dímero-D (DD), mediante prueba cuantitativa automatizada en los sistemas VIDAS, que permite la determinación inmunoenzimática en plasma por técnica ELFA *(Enzyme Linked Fluorescent Assay) (VIDAS D-Dimer , bioMerieux SA, France)*. Para el DD-VIDAS, el punto de corte óptimo referido en la literatura es de 500 μg/L (500 ng/ml) y para los de TAT, fue de 4 μg/L (4 ng/ml). No se realizaron más determinaciones evolutivas, dado que es imposible controlar, fuera del ámbito físico de realización del estudio, las distintas variables específicas e inespecíficas que pueden condicionar los niveles de estos sensibles marcadores.

Durante el ingreso se realizó un seguimiento y en pacientes ambulatorios se efectuó control telefónico a los 15 días de la realización de la BF, para valorar la evolución clínica y los cambios en la sintomatología, que sugiriesen posibles eventos trombóticos.

El estudio fue presentado al Comité Ético del hospital y aceptado en sus planteamientos.

Los datos se expresan como media (M) y error típico de la media (ESM). Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS *(Statistical Package for Social Sciences, Chicago, USA)* versión 18.0. En la estadística comparativa se utilizó el test de Wilconson, para comparar valores de la misma variable obtenidos en momentos distintos o la prueba de Mann Whitney y determinar los valores entre grupos. Las relaciones entre variables se analizaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, según distribución de las variables.

RESULTADOS

En este estudio se ha valorado la efectividad del ATx por vía endobronquial en el control de sangrado, tanto espontáneo como iatrogénico y, además, las posibles repercusiones del uso de este fármaco antifibrinolítico sobre los parámetros de coagulación-fibrinolisis sistémica.

La efectividad del ATx en el control del sangrado en el grupo 1 queda claramente demostrada. La enfermedad de base más frecuente en este grupo fue el cáncer de pulmón en distintos estadios. En casi la totalidad de los casos (90%), ATx fue efectivo en el control del sangrado. No fue efectivo en tres casos.

En uno de estos, el paciente estaba en estudio por neoplasia en LSD y sangrado espontáneo. Mediante BF se obtuvieron muestras de biopsia con sangrado importante, que requirió instilación de SSF, adrenalina y ATx sin control de la hemorragia. Se colocó un catéter balón de taponamiento, que permitió controlar parcialmente el sangrado hasta la realización de neumectomía derecha. El diagnóstico del estudio inicial de la biopsia bronquial fue de adenocarcinoma. Sin embargo, el estudio de la pieza de neumectomía mostró un carcinoma pleomórfico, con presencia de células gigantes, poco diferenciado con trombosis neoplásica extensa, con afectación de vasos del hilio pulmonar y hemorragia alveolar difusa, con alteraciones concordantes con vasculitis necrotizante de pequeño vaso, tipo poliangeitis microscópica.

En el segundo paciente con hemoptisis espontánea, tras controlar el sangrado con ATx, se realizó arteriografía con embolización. En el tercer paciente, tras falta de control del sangrado con ATx, se controló finalmente con adrenalina.

La repercusión de la administración de ATx sobre el equilibrio coagulación-fibrinólisis es evidente. La media de los niveles basales séricos de TAT y DD está incrementada por encima de los puntos de corte en la población normal, aunque sin diferencia significativa entre grupos. Sin embargo, la diferencia en los niveles de TAT, entre la determinación basal y la obtenida una hora tras finalización de la técnica, fue significativa en los tres grupos de pacientes, si bien resultó más evidente en el grupo 1, tratado localmente con ATx (11x superior). Aunque la diferencia es menor, también se observó una diferencia significativa en los grupos 2 (3x superior) y grupo 3 (4x superior).

Aunque basalmente estaban claramente incrementados los niveles de DD, no se observaron diferencias ni en el propio grupo en ambas determinaciones, ni entre grupos. Tampoco se ha comprobado correlación entre los niveles de TAT y DD (tabla 1).

En el seguimiento de los pacientes no se observaron complicaciones inmediatas, ni se refirieron cambios clínicos significativos en el plazo de 2 semanas tras el estudio.

Tabla 1: Niveles de TAT y DD en los distintos grupos.

Grupos	M ± ESM	p
Grupo 1 (n=29)		
Niveles TAT basales (µg/L)	6,58 ± 1,89	Test de Wilconson
Niveles TAT 1h	57,7 ± 15,0	p=0,006
Niveles DD basales (µg/L)	1331 ± 156,4	ns
Niveles DD 1h	1793,4 ± 650	ns
Grupo 2 (n=20)		
Niveles TAT basales (µg/L)	10,76 ± 2,82	Test de Wilconson
Niveles TAT 1h	39,7 ± 10,8	p=0,04
Niveles DD basales (µg/L)	1967,9 ± 480,2	ns
Niveles DD 1h	1941,6 ± 405,4	ns
Grupo 3 (n=20)		
Niveles TAT basales (µg/L)	14,11 ± 6,50	Test Wilconson
Niveles TAT 1h	30,48 ± 12,10	p=0,01
Niveles DD basales (µg/L)	1521,7 ± 324,6	ns
Niveles DD 1h	851,54 ± 126,2	ns

M: media; ESM: error típico de la media.
Grupo 1: Pacientes con hemoptisis y tratamiento local con ATx.
Grupo 2: Pacientes con neoplasia de pulmón, sin tratamiento local con ATx,
Grupo 3: Grupo control, sin patología neoplásica y sin tratamiento local con ATx.
Valores de referencia: el punto de corte óptimo referido en la literatura para DD-VIDAS, es de 500 µg/L (500 ng/ml) y para TAT, de 4 µg/L (4 ng/ml).

DISCUSIÓN

Este estudio valora la efectividad del ATx administrado por vía endobronquial en pacientes con sangrado de vía aérea y los posibles efectos sobre los parámetros de la coagulación sistémica.

ATx es un derivado sintético del aminoácido lisina, que posee actividad antifibrinolítica, porque se une al plasminógeno, bloquea su unión a la fibrina y, subsecuentemente, la activación de la plasmina[13-15]. Este fármaco ha sido probado durante al menos 30 años y se ha aplicado extensamente en el tratamiento y profilaxis de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia y en procedimientos de cirugía mayor cardiovascular, en la cirugía del trasplante, en el paciente politraumatizado, en cirugía oral, nasal y maxilar, tanto por vía intravenosa u oral[15-27].También se ha utilizado con éxito en los episodios de hemoptisis en pacientes con fibrosis quística [16-19]. ATx ha demostrado también ser efectivo en pacientes con fallo renal crónico, reduciendo los episodios de sangrado al mejorar la función de las plaquetas.

Nuestro grupo comunicó en 2007 los resultados de un estudio piloto prospectivo sobre utilidad clínica del ATx en el sangrado de vía aérea y posteriormente se publicaron[11]. Se incluyeron 48 pacientes tratados con ATx, que no respondieron al tratamiento local con SSF y adrenalina. En 28 casos, el origen de la hemoptisis fue iatrogénica y en 20 no iatrogénica. En ambos grupos, las patologías subyacentes más frecuentes fueron neoplasia pulmonar y bronquiectasias. En el primer grupo, fueron las técnicas de biopsia la causa inmediata del sangrado. El ATx fue eficaz en todos los pacientes. En el segundo grupo (20 pacientes), ATx fue efectivo en 11 casos (39%). En los restantes, fue necesario colocar un catéter balón de taponamiento. Los casos no respondedores a la administración local de ATx padecían con más frecuencia de bronquiectasias.

Tras iniciar el presente estudio en 2008, tan solo se ha publicado uno dedicado al uso de ATx en el tratamiento de la hemorragia pulmonar[10]. En éste, se incluyeron 6 pacientes con hemoptisis significativa, 4 con hemoptisis espontánea y 2 con hemoptisis iatrogénica. Para los dos pacientes con hemoptisis iatrogénica se utilizó ATx, en forma de un bolo de 500 mg/5 ml, a través del canal del broncoscopio, mientras que los otros 4 recibieron ATx inhalado en forma de aerosol 500 mg/5 ml, 3 - 4 veces al día, con control del sangrado. Se demostró su efectividad y no refirieron complicaciones inmediatas o demoradas en su seguimiento. Posteriormente, en el año 2011, se ha publicado la experiencia en el uso de ATx en dos pacientes mediante inyección intratumoral, para controlar el sangrado tras biopsia de forma efectiva[12].

En el estudio actual, se confirma la efectividad del

ATx en el control del sangrado originado por la toma de muestras en un grupo de pacientes con patología neoplásica en situación avanzada. El fármaco es de fácil administración. Aconsejamos la instilación selectiva en el bronquio o lesión sangrante, siendo posible su administración a través del canal de trabajo o de la luz del catéter balón de taponamiento, una vez que se ha insuflado el balón para favorecer la estabilidad del coágulo formado distal al globo.

ATx es, aparentemente, seguro en su utilización, ya que no hemos identificado complicaciones inmediatas. No obstante, para la exclusión de efectos secundarios, tanto a nivel clínico como subclínico, es necesario diseñar un estudio prospectivo con gran número de pacientes, que excluya efectos adversos atribuibles a su mecanismo de acción: tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, oclusión de bypass o stents coronario, accidentes vasculares isquémicos/hemorrágicos cerebrales o insuficiencia renal. Otros efectos adversos, infrecuentemente descritos, también deberían ser recogidos: convulsiones, miopatía, necrosis muscular, nauseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea. En una revisión reciente de la *Cochrane Collaboration*[38], se ha valorado la efectividad y seguridad de los agentes antifibrinolíticos en reducir el volumen y duración de la hemoptisis en adultos y población pediátrica. Los autores encuentran tan sólo dos estudios controlados randomizados: el de Tscheikuna (2002)[39], estudio doble ciego realizado en 46 pacientes intra y extrahospitalarios en Tailandia, en el que los tratan con hemoptisis de etiología diversa, con ATx por vía oral (500 mgrs, tres veces al día durante 7 días) y el de Ruiz (1994)[40], estudio doble ciego, realizado en 24 pacientes hospitalizados en Perú, en pacientes con hemoptisis por tuberculosis. En ambos estudios, se comparan los grupos tratados con grupos placebos. No se describieron efectos adversos en ningún caso.

En otra revisión sistemática, en la que se incluyen 57 estudios, con 5.049 pacientes[41] por sangrado espontáneo (el 68% de los casos tenían hemorragia subaracnoidea), la frecuencia de patología isquémica o de infarto de miocardio fue < 1% para ATx y la frecuencia de enfermedad tromboembólica del 1,9%.

Muy probablemente, la patología subyacente determina la efectividad del fármaco. En nuestra experiencia, la efectividad del ATx en patología neoplásica es alta, comparativamente con la observada en pacientes con hemoptisis relacionada con bronquiectasias difusas, en las cuales hay un componente inflamatorio inespecífico e infeccioso asociado. Para confirmar este aspecto, debería diseñarse un estudio más amplio, que incluyera mayor número y diversidad de patologías.

En relación con la repercusión del fármaco sobre el equilibrio coagulación-fibrinolisis, es evidente el incremento significativo de los niveles basales séricos de TAT y DD por encima de los puntos de corte en la población normal y el aumento también significativo de los niveles de TAT al comparar la determinación basal y la obtenida una hora tras finalización de la técnica en los tres grupos de pacientes, más evidente en el grupo 1, tratado localmente con ATx (11x superior), aunque también se incrementó en los otros dos grupos no tratados con ATx. En estos, el incremento puede justificarse por la propia técnica invasiva, según grado de invasividad y de agresión en la toma de muestras y la patología subyacente, que pueden condicionar un estado procoagulante[37]. Sin embargo, a pesar de esta aparente repercusión sistémica, no se ha evidenciado en complicaciones clínicas inmediatas.

La patología más frecuentemente estudiada es la neoplasia de pulmón. En esta patología se ha descrito un estado de hipercoagulabilidad, que viene determinado por activación de factores de coagulación, aumento del fibrinógeno, trombocitosis, liberación de citoquinas proinflamatorias, como el TNF, IL1 y el VEGF *(vascular endothelial growth factor)*, que actúan sobre los leucocitos y las células endoteliales, generando una actividad procoagulante. El riesgo de trombosis se incrementa significativamente con el uso de quimioterapia. Lo mismo sucede con los tratamientos hormonales o con el uso reciente de inhibidores del VEGF[28-36]. Otro de los mecanismos implicados en el estado de hipercoagulabilidad en esta patología, es la alteración en la función fibrinolítica. La hipofibrinolisis, por sí misma, es suficiente para favorecer los depósitos de fibrina. El incremento en los niveles del "inhibidor del activador del plasminógeno" (PAI-1 y PAI-2), potencialmente producido por las células neoplásicas, puede explicar la baja actividad fibrinolítica en estos pacientes. También hay una asociación entre peor pronóstico con niveles circulantes y expresión incrementada en el tumor de PAI-1. Puede haber otros mecanismos asociados. El "inhibidor de fibrinolisis activable por trombina" (TAFI), en parte secretado por las células neoplásicas, puede jugar también un papel importante en la patogenia de los trastornos trombóticos en pacientes con neoplasias de pulmón[44, 45]. También debería valorarse si el fármaco es activo en otros grupos de pacientes con hepatopatía, nefropatía, o en tratamiento previo con antiagregante o anticoagulante. En este último grupo de pacientes, el impacto del ATx sobre la función plaquetar permanece controvertido. En pacientes que siguen tratamiento dual con aspirina y clopidogrel, ATx

mejora la función plaquetar[42].

Al igual que ocurre con otros agentes antifibrinolíticos, como la aprotinina o epsilon aminocaproico, es probable que ATx reduzca los niveles de citoquinas proinflamatorias, como se ha demostrado en pacientes a los que se le realiza cirugía de bypass[22]. En esta situación, la supresión de la excesiva actividad de la plasmina, o la formación de D-dímero, o ambos, pueden ser los mecanismos implicados en la generación de citoquinas proinflamatorias.

Asociada a la patología subyacente, también la edad, como factor independiente, está relacionada con la respuesta inflamatoria y con el estado de coagulación-fibrinolisis[43].

En definitiva, hemos podido confirmar, en un número significativo de pacientes, la efectividad del ATx en el control del sangrado originado por la toma de muestras en casos con patología neoplásica en situación avanzada. Aunque está aún pendiente de determinar la efectividad del fármaco en otros contextos clínicos, pensamos que el ATx puede utilizarse como alternativa a la adrenalina en los casos en los que esté contraindicada su utilización y, por supuesto, como tratamiento complementario en los casos en los que el efecto vasoconstrictor del SSF y la adrenalina no sea suficiente.

En cuanto a la posible repercusión del uso del fármaco sobre el sistema coagulación –fibrinolisis, los datos muestran que ATx incrementa una posible situación procoagulante subclínica, que también se comprueba en los grupos de referencia no tratados, en los cuales se justifica por la propia patología subyacente y la invasividad de las técnicas diagnósticas. Sin embargo, de forma similar a lo descrito en la literatura, esta repercusión subclínica no se traduce, aparentemente, en complicaciones trombóticas.

Sería útil diseñar un estudio multicéntrico, con gran número de pacientes, para determinar con más exactitud el perfil clínico de los casos en los cuales estaría indicado el uso de ATx y las repercusiones de éste en el sistema de coagulación fibrinólisis, incluyendo en el estudio no sólo TAT o DD, sino, como se ha comentado previamente, otros marcadores sensibles como TAFI *(thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor)*[44, 45], o el estudio del "potencial de trombina endógena"[46], un método que cuantifica el efecto final de múltiples factores de riesgo. Solo un estudio de estas características avalaría su utilidad en la clínica como alternativa a otras medidas habituales utilizadas en la broncoscopia terapéutica y permitiría comprobar la utilidad del fármaco en otros grupos de pacientes con tratamientos anticoagulantes o antiagregantes, o en otros contextos, como la insuficiencia renal o hepática.

Queda también por establecer el perfil de duración en el tiempo del incremento de TAT o su normalización. Estas determinaciones secuenciadas deberían realizarse durante el ingreso de los pacientes, ya que, además, permitiría obtener información objetiva sobre posibles eventos trombóticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Sahebjami H. Iced saline lavage during bronchoscopy. Chest 1976; 69: 131-132.
2. Roig J, Llorente JL, Ortega FJ et al. Normativa sobre el manejo de la hemoptisis amenazante. Arch Bronconeumol 1997; 33: 31-40
3. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. Respiration 2010; 80: 38-58.
4. Shigemura N, Wan IY, Yu SCH et al. Multidisciplinary management of life threatening massive hemoptysis: a 10 years experience. Ann Thorac Surg 2009; 87: 849-853.
5. Hirshberg B, Biran I, Glazer M et al. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. Chest 1997; 112: 440-444.
6. Mal H, Roullon I, Mellot F et al. Bronchial artery embolization for life- threatening hemoptysis. Chest 1999; 115: 996-1001.
7. Valipur A, Kreuzer A, Koessler W et al. Bronchoscopy-guided topical hemostatic tamponed therapy for the management of life threatening hemoptysis. Chest 2005; 127: 2113-2118.
8. Fartoukh M, Khalil A, Louis L et al. An integrated approach to diagnosis and management of severe haemoptysis in patients admitted to the intensive care unit: a case series from a referral centre. Respiratory Research 2007; 8(1): 11.
9. De Gracia J, de la Rosa D, Catalán E et al. Use of endoscopic fibrinogen-thrombin in the treatment of severe hemoptisis. Respir Med 2003; 97: 790-795.
10. Solomonov A, Fruchter O, Zuckerman T et al. Pulmonary hemorrhage: a novel mode of therapy. Respir Med 2009; 103: 1196-1200.
11. Márquez E, González D, Martín J et al. Endobronchial administration of tranexamic acid for controlling pulmonary bleeding. A pilot study. J. Bronchol Intervent Pulmonol 2010; 17: 122-125.
12. Zamani A. Bronchoscopic intratumoral injection of tranexamic acid: a new technique for control of biopsy induced bleeding. Blood Coagul Fibrinolysis 2011; 22: 440-442.
13. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. Drugs 1999; 57: 1005-1032.
14. Astedt B. Clinical pharmacology of tranexamic acid. Scand J Gastroenterol 1987; 22 (suppl 137): 22-25.
15. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. Drugs 1985; 29: 236-261.
16. Chang AB, Ditchfield M, Robinson PJ et al. Major hemoptysis in a child with cystic fibrosis from multiple aberrant bronchial arteries treated with tranexamic acid. Pediatr Pulmonol 1996; 22: 416-420.
17. Wong LT, Lillquist YP, Culham G et al. Treatment of recurrent hemoptysis in a child with cystic fibrosis by repeated bronchial artery embolizations and long-term tranexamic acid. Pediatr Pulmonol 1996; 22: 275-279.

18. Graff GR. Treatment of recurrent severe hemoptysis in cystic fibrosis with tranexamic acid. Respiration 2001; 68: 91–94.
19. Hurt K, Simmonds NJ. Cystic fibrosis: management of haemoptysis. Paediatric Respiratory Reviews 2012; 13: 200-205
20. Risch A, Dorscheid E, Stein G et al. The effect of aprotinin and tranexamic acid on fibrinolysis and thrombin generation during cardiopulmonary bypass. Anaesthesist 2000; 49(4): 279-285.
21. Henry DA, Carless P, Fergusson D et al. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. CMAJ 2009; 180(2): 183-193.
22. Greilich PE, Chad F. Brouse ChF, Whitten ChW,et al. Antifibrinolytic therapy during cardiopulmonary bypass reduces proinflammatory cytokine levels: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of aminocaproic acid and aprotinin. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 1498-1503.
23. Brown JR, Birkmeyer NJ, O¨Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcome of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. Circulation 2007; 115(22): 2790-2792.
24. 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(9):1272-1279.
25. Sundström A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. BJOG 2009; 116: 91-97.
26. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2010 Jul 3; 376 (9734): 23-32.
27. Hofstra JJ, Vlaar AP, Knape P et al. Pulmonary activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis after burn injuries and inhalation trauma. J Trauma 2011 Mar 31.
28. Caine GJ, Stonelake G, Lip GYH et al. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. Neoplasia 2002; 4: 465-473.
29. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindeier MJ et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66.329 cancer patients: results of a record linkage study. J Thromb Haemost 2006; 4: 529-535.
30. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. Crit Rev Oncol Hematol 2004: 50: 187-196.
31. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S et al. Malignancies, thrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005; 293: 715-722.
32. Andrade FC, Takagaki TY. Hypercoagulability and lung cancer. J Bras Pneumol 2008; 34: 312-322.
33. Ferrigno D, Buccheri G, Ricca I. Prognosis significance of blood coagulation test in lung cancer. Eur Respir J 2001; 17: 663-667.
34. Ay C, Dunkler D, Pirker R et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. Haematologica 2012; 97 (8): 1158-1164.
35. Seitz R, Heidtmann HH, Wolf M et al. Prognostic impact of an activation of coagulation in lung cancer. Ann Oncol 1997; 8: 781-784.
36. Rosovsky R, Y.Y. Lee A. Evidence-based mini-review: should all patients with idiopathic venous thromboembolic events be screened extensively for occult malignancy? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010; 2010: 150-152.
37. Schreiber J, Knolle J, Ludicke R et al. Serum concentration of D-Dimers as a marker of the activation of the fibrinolytic system in patients undergoing bronchoscopic and thoracoscopic investigations. Respiration 2003; 70: 161–165.
38. Prutsky G, Domecq JP, Salazar CA et al. Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. Cochrane Database Syst Rev 2012; 4: CD008711.
39. Tscheikuna J, Chvaychoo B, Naruman C et al. Tranexamic acid in patients with hemoptysis. J Med Assoc 2002; 85: 399-404.
40. Ruiz W (tesis). Acido tranexámico vs placebo en hemoptisis por TBC pulmonar: estudio piloto doble ciego. 1994.
41. Ross J, Salman RAS. The frequency of thrombotic events among adults given antifibrinolytic drugs for spontaneous bleeding: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. Current Drug Safety 2012; 7: 44-54.
42. Weber CF, Byhahn C et al. Tranexamic acid partially improves platelet function in patients treated with dual antiplatelet therapy. Eur J Anaesthesiol 2011; 28 (1): 57-62.
43. Kale S, Yende S, Kong L et al. The effects of age on inflammatory and coagulation-fibrinolysis response in patients hospitalized for pneumonia. Plos One 2010; 5 (11): e13852.
44. Hataji O,Taguchi O, Gabazza EC et al. Increased circulating levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in lung cancer patients. Am J Hematol 2004; 76: 214–219.
45. Mosnier LO, Bouma BN. Regulation of fibrinolysis by thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, an unstable carboxypeptidase B that unites the pathways of coagulation and fibrinolysis. Arterioscler. Thromb Vasc Biol 2006; 26: 2445-2453.
46. van Hylckama A, Christiansen SC, Luddington R et al. Elevated endogenous thrombin potential is associated with an increased risk of a first deep venous thrombosis but not with the risk of recurrence. Br J Haematol 2007; 138: 769-774.