

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cardi-Braun Reperusión solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ver sección “Composición cualitativa y cuantitativa”

Composición cualitativa y cuantitativa

La solución para perfusión intracardiaca contiene:

Principios activos	Por 1 ml	Por 500 ml
Trometamol	8,5620 mg	4,2810 g
Citrato de sodio	6,1963 mg	3,0981 g
Ácido cítrico monohidrato	0,7730 mg	0,3865 g
Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado	0,5913 mg	0,2956 g
Cloruro de potasio	2,3419 mg	1,1709 g
Glucosa monohidrato	40,5530 mg	20,2765 g
Ácido aspártico	7,897 mg	3,949 g
Ácido glutámico	8,799 mg	4,400 g

Contenido en electrolitos	mmol/l	mmol/500 ml
Fosfatos	3,79	1,895
Citratos	24,74	12,37
Sodio	186,2	93,1
Potasio	31,4	15,7
Cloruros	31,4	15,7
Acetatos	11	5,5

Osmolaridad calculada = 630 mOsm/l

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 2,74 mg de sodio

Cada bolsa de 500 ml de solución contiene 1,37 g de sodio

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión intracardiaca.

Es una solución acuosa límpida e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Las soluciones cardiopléjicas Cardi-Braun, Cardi-Braun Mantenimiento y Cardi-Braun Reperusión se utilizan en combinación con isquemia e hipotermia para inducir parada cardiaca durante la cirugía a corazón abierto, proteger el miocardio de los efectos deletéreos derivados del periodo de isquemia y prevenir el daño de reperusión una vez se ha restablecido el flujo sanguíneo.

4.2. Posología y forma de administración

Dosis y protocolo de administración a juicio del equipo especialista en función de la técnica quirúrgica y la situación clínica del paciente.

Pauta general recomendada (basada en el protocolo del UCLA Medical Center):

Fases de la Cardioplejía:

- Inducción
 - inducción fría (Cardi-Braun Mantenimiento 500 ml+ 12 ml de Cloruro potásico 2M)
 - inducción caliente (Cardi-Braun Reperusión 500 ml+ 12,5 ml de Cloruro potásico 2M)
- Mantenimiento (Cardi-Braun Mantenimiento)
- Reperusión (Cardi-Braun Reperusión)

Inducción:

1. Inducción fría

En operaciones electivas la inducción se realiza con solución cardiopléjica fría (4-8 °C).

La finalidad es parar el corazón de inmediato, producir enfriamiento transmural global así como crear un entorno para la producción de energía anaeróbica continuada durante el intervalo isquémico entre reaprovisionamientos cardiopléjicos.

Cardi-Braun Mantenimiento (+ 12 ml de cloruro potásico 2M) se administra a un flujo de 250-350 ml/min durante 3 minutos. En pacientes con ventrículos hipertrofiados la duración de la administración se aumenta a 4 minutos y se utiliza el flujo más elevado (350 ml/min).

2. Inducción caliente

La inducción caliente es particularmente útil en pacientes con shock cardiogénico o con insuficiencia ventricular derecha o izquierda o inestabilidad hemodinámica marcada antes que la circulación extracorpórea sea iniciada. Un breve periodo de inducción cardiopléjica caliente (Cardi-Braun Reperusión + 12,5 cloruro potásico 2M) puede ser utilizado para la “resucitación activa” de corazones con reservas de energía agotadas. La normotermia optimiza el porcentaje de reparación celular y el enriquecimiento con aminoácidos precursores de los intermedios del ciclo de Krebs (glutamato y aspartato) facilita la utilización de oxígeno. Este tratamiento da como resultado la captación de oxígeno por parte del miocardio por encima de la demanda basal lo que resulta en una mejor recuperación funcional a pesar del tiempo de clampaje aórtico durante la operación cardíaca.

Cardi-Braun Reperusión (+ 12,5 ml de cloruro potásico 2M) se administra a 37 °C a un flujo de 250-350 ml/min hasta que el corazón se para. Entonces el flujo se reduce a 150 ml/min y se continúa hasta que se alcanza un total de 5 minutos de inducción continuada. Entonces se cambia a la solución de mantenimiento.

A diferencia de la inducción fría, la duración de la administración cardiopléjica durante la inducción normotérmica es más importante que el volumen de cardioplejía administrada ya que el corazón toma el oxígeno en función del tiempo y no por dosis.

Mantenimiento (distribución):

La cardioplejía multidosis de mantenimiento fría (4-8 °C) (Cardi-Braun Mantenimiento) se administra a 200 ml/min durante 2 minutos a intervalos de 20 minutos aproximadamente, durante el clampaje aórtico. El flujo se aumenta en caso de pacientes con ventrículos hipertrofiados.

La única diferencia de esta solución es el uso de un nivel de potasio bajo para reducir la hiperpotasemia sistémica.

Se realizan reabastecimientos periódicos a intervalos de 20 minutos o después de cada anastomosis con el fin de 1) mantener la parada, 2) restablecer la hipotermia, 3) retirar los metabolitos acídicos que inhiben el metabolismo anaeróbico, 4) reabastecer de sustrato y 5) contrarrestar el edema. Las reinfusiones de cardioplejías sanguíneas deben ser administradas durante un tiempo (ej. 200 ml durante 2 minutos) más que por volumen ya que el corazón toma oxígeno en función del tiempo.

Reperusión:

Antes de la administración de Cardi-Braun Reperusión se inicia un calentamiento sistémico, haciendo circular agua caliente a través del sistema de administración de la solución cardiopléjica para que el reperfusado alcance una temperatura de 37 °C. La reperusión caliente (37 °C) se administra a 150 ml/min durante 3 minutos. A continuación la perfusión se discontinúa y se quita el clampaje aórtico.

Se instila en las coronarias Cardi-Braun Reperusión antes de restablecer la circulación coronaria (es decir, antes de quitar el pinzamiento aórtico). De esta forma, se consigue que el corazón siga en sístole,

y que consuma poco oxígeno, al tiempo que se le están suministrando precursores energéticos. Ello hace que la restitución de la deuda incurrida se produzca en el menor tiempo posible. Esta nueva cardioplejía se realiza a 37 °C para que el metabolismo celular se reactive y la fibra miocárdica pueda aprovechar el oxígeno y los aminoácidos que aporta la solución en las condiciones más favorables.

Forma de administración

Las soluciones cardiopléjicas Cardi-Braun, Cardi-Braun Mantenimiento y Cardi-Braun Reperfusión se administran a través de sistemas comerciales que distribuyen la solución a través del aparato de derivación cardiopulmonar.

Los volúmenes de solución que se perfunden dependen de la duración o tipo de procedimiento quirúrgico a corazón abierto.

Las soluciones cardiopléjicas pueden ser administradas a la circulación coronaria por medio de dos vías – anterógrada y retrógrada- o de forma mixta.

Cardioplejía anterógrada: Se coloca una cánula en la raíz aórtica, y la solución se instila después del clampaje de la aorta para impedir el flujo de la solución a circulación general. La solución se perfunde rápidamente bajo presión controlada distribuyéndose a través del ostium de la arteria coronaria derecha e izquierda y así a través de las arterias coronarias derecha e izquierda al resto de la circulación coronaria.

Cardioplejía retrógrada: La cardioplejía retrógrada se instila a través del seno venoso coronario (localizado en el atrio derecho), que drena predominantemente el ventrículo izquierdo y recibe aproximadamente el 85% de la sangre venosa coronaria. Hay otros dos sistemas venosos que corresponden al otro 15% de la sangre venosa coronaria y drenan directamente al atrio derecho y son las venas ventriculares derechas anteriores y las venas tebesianas. Las venas tebesianas proveen el drenaje principal del septum.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes.

Las soluciones cardiopléjicas Cardi-Braun, Mantenimiento y Reperfusión, en utilización para cardioplejía sanguínea, están contraindicadas en aquellas situaciones clínicas en las que las técnicas de cardioplejía puedan suponer una amenaza para la vida del paciente.

No deben utilizarse por vía intravenosa. Estas soluciones deben emplearse únicamente para perfusión intracardiaca.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las soluciones cardiopléjicas Cardi-Braun únicamente serán utilizadas por cirujanos y perfusionistas cardiacos cualificados.

Durante el procedimiento quirúrgico deberá realizarse una monitorización de la temperatura del miocardio y del electrocardiograma para detectar los cambios en la actividad miocárdica.

Se debe disponer con prontitud de un equipo apropiado para desfibrilar el corazón después de la cardioplejía.

Durante la recuperación post-operatoria deberá disponerse de fármacos inotrópicos. Debe ser evitado el uso de inótrupos hasta no retirar la circulación extracorpórea, ya que aumenta las demandas de oxígeno.

Debe controlarse la presión de perfusión, una presión elevada puede conducir a la formación de edema y hemorragia.

Debe asegurarse la correcta distribución de la solución cardiopléjica por todo el miocardio, particularmente en pacientes con obstrucción en las coronarias. Una distribución inadecuada puede dar como resultado un enfriamiento desigual del miocardio con parada miocárdica incompleta y daño isquémico.

Se recomienda venteo del corazón derecho.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por 1 ml de solución; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos aditivos pueden ser incompatibles, se recomienda ensayar previamente.
Cuando se introduzcan aditivos, emplear una técnica aséptica, mezclar bien y no almacenar.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos relativos al uso de Cardi-Braun Reperfusión en mujeres embarazadas. Se desconoce si la solución puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo o si puede afectar a la capacidad reproductora.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Cardi-Braun Reperfusión durante el embarazo.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

El uso de soluciones cardioplégicas durante los procesos de cirugía a corazón abierto se ha asociado con un número de riesgos intraoperatorios y perioperatorios de frecuencia desconocida. Éstos incluyen:

Trastornos cardíacos:

Infarto de miocardio, arritmia ventricular, fibrilación ventricular.

Exploraciones complementarias:

Electrocardiograma anormal, equilibrio acidobásico anormal.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Desequilibrio electrolítico, hiperglicemia (en pacientes que reciben soluciones con elevado contenido en glucosa; puede requerir la administración de insulina).

La recuperación espontánea después de la parada cardíaca inducida por la solución cardioplégica puede retrasarse o estar ausente una vez se restablece la circulación. Puede requerirse la desfibrilación por shock eléctrico para el restablecimiento de la función cardíaca normal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis de cardioplejía puede normalmente evitarse mediante la observancia del protocolo descrito. Los tiempos y cantidad de solución cardioplégica a perfundir establecidos son valores máximos que no deben excederse.

Se ha descrito un caso de sobredosis de solución cardioplégica sanguínea de reperfusión, que produjo depresión miocárdica postisquémica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sustitutivos de la sangre y soluciones para perfusión, soluciones electrolíticas.
Código ATC: B05X A16.

Las soluciones cardiopléjicas Cardi-Braun para usar en cardioplejía sanguínea aportan por su composición: **Potasio** para un inmediato paro cardíaco, hipotermia para reducir la demanda metabólica, sustrato (oxígeno, **glucosa** y/o **aminoácidos**) para que pueda continuar la producción aeróbica o anaeróbica, un **pH** apropiado para que continúe la función enzimática durante la hipotermia, **una acción tampón** para revertir la acidosis, una apropiada **osmolaridad y presión oncótica** limitando así el edema miocárdico y un control del nivel adecuado de calcio para limitar el daño de la membrana celular.

La acción de las soluciones cardiopléjicas se alcanza por la combinación de los efectos que aportan los distintos componentes:

La **glucosa** es la principal fuente de energía del organismo y es precursora de un gran número de metabolitos en diferentes rutas metabólicas. Es casi la única fuente de energía utilizable por el sistema nervioso central y los eritrocitos. Disminuye el catabolismo proteico, por lo que ayuda a mantener el balance nitrogenado con una aportación menor de proteínas.

La glucosa induce diuresis, promueve la deposición de glucógeno en el hígado y en el músculo y disminuye o impide la cetosis. La glucosa impide la pérdida de agua intracelular, evita la pérdida de electrolitos intracelulares (potasio) y extracelulares (sodio).

La glucosa en Cardi-Braun Reperfusión tiene básicamente dos funciones: ayuda a conseguir la osmolaridad deseada de la solución limitando la formación de edema y sirve como sustrato metabólico para el corazón.

Los electrolitos integrantes de esta solución son los principales electrolitos presentes en los líquidos extra e intracelulares, intervienen en numerosas reacciones enzimáticas y procesos fisiológicos, permitiendo la utilización de energía y la formación de metabolitos esenciales, así como la regulación del balance ácido-base, la presión osmótica de los fluidos corporales y el volumen de líquidos corporales.

Algunas de sus propiedades farmacológicas son:

El ión **sodio** es importante para el mantenimiento del volumen extracelular y el volumen de la sangre circulante. Por otro lado juega un importante papel en la regulación del balance ácido-base, la presión osmótica de los fluidos corporales así como en la transmisión del impulso nervioso y la contracción muscular.

El **potasio** es el catión mayoritario del fluido intracelular (aproximadamente, 150 mEq/l), la mayoría se halla en el músculo esquelético. El potasio es esencial para un gran número de procesos fisiológicos incluyendo la transmisión de impulsos nerviosos, la contracción del músculo cardíaco, liso y esquelético; la secreción gástrica; la función renal; la síntesis tisular; el metabolismo de los carbohidratos y el equilibrio ácido-base. Las dos funciones fisiológicas más importantes del potasio son su efecto en el potencial de membrana y su papel como factor determinante en la concentración iónica intracelular lo que influye enormemente el metabolismo celular.

El cloruro potásico se añade a la Solución Cardiopléjica Cardi-Braun para inducir un rápido paro diastólico. El potasio produce este paro por bloqueo de la circulación interna del sodio y fases iniciales de la despolarización celular.

El **cloruro** es el principal anión extracelular, es importante en la regulación de la presión osmótica y del contenido acuoso corporal. Es el contra-anión extracelular e intracelular mayoritario de sodio y potasio y la base extracelular predominante.

El cloruro del organismo se presenta como anión estable, no cambia su carga eléctrica ni es neutralizado en los procesos metabólicos y es requerido para mantener el balance electrolítico en los tejidos corporales. El

cloruro sigue estrechamente la disposición fisiológica del sodio; participa en el mantenimiento del equilibrio ácido-base.

El **trometamol** se utiliza como tampón para compensar la acidosis metabólica que acompaña a la isquemia miocárdica. Es importante mantener el pH a niveles fisiológicamente normales ya que las bombas de iones de las membranas son pH dependientes. La capacidad tamponadora de las soluciones cardiopléjicas sanguíneas también es proporcionada por las proteínas, bicarbonato, fosfatos y glóbulos rojos de la sangre.

El **ión citrato** es un intermedio del metabolismo de los carbohidratos. Las soluciones de citrato sódico tienen actividad anticoagulante y son agentes alcalinizantes urinarios y sistémicos. El citrato sódico impide la coagulación de la sangre por la formación de un complejo de citrato cálcico soluble no disociado, haciendo que el calcio no esté disponible para el mecanismo de coagulación.

El ácido cítrico se metaboliza a dióxido de carbono y agua y tiene sólo un efecto transitorio sobre el estado ácido-base; actúa como un tampón temporal.

Los **fosfatos** intervienen en procesos fisiológicos tan importantes como el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas y en varias reacciones enzimáticas incluyendo el almacenamiento y transferencia de energía. Además modifica las concentraciones en equilibrio de calcio, tiene un efecto tampón sobre el equilibrio ácido-base, e influye en la excreción renal del ión hidrógeno.

El fosfato es el anión principal del fluido intracelular.

En la célula, entre otras funciones, el fosfato forma parte del principal sistema tampón, de los nucleótidos que almacenan energía (ATP), de los fosfolípidos de las membranas y de los sistemas de transferencia de oxígeno en forma de eritrocito 2,3-difosfoglicerato.

El fosfato de alta energía (ATP) es la fuente de energía inmediata de todas las actividades celulares.

La solución de **Citratos, Fosfatos y Glucosa (CPD)** actúa ligando calcio disminuyendo así estos niveles en la solución final (mezcla de sangre y Solución Cardiopléjica).

El **glutamato y el aspartato sódico** son las sales sódicas, respectivamente, del ácido glutámico y del ácido aspártico. El ácido glutámico es el principal componente de muchos péptidos y proteínas, estando presente en la mayoría de tejidos. Por su parte, el ácido aspártico también es un aminoácido abundante, que presenta niveles plasmáticos del orden de 30 μM . Los niveles totales de este aminoácido en circulación son de aproximadamente 3 mM.

Ambos son aminoácidos alifáticos ácidos no esenciales. El suministro de aminoácidos no esenciales mejora la utilización metabólica de los demás aminoácidos. Este hecho es importante para impedir la degradación de los aminoácidos musculares.

Además de su función como componentes de las membranas celulares y proteínas estructurales (miosina, actina, colágeno), los aminoácidos son precursores de muchas biomoléculas, ej. proteínas con efecto catalítico, hormonas, mediadores celulares, proteínas de fase aguda, inmunoglobulinas, proteínas transportadoras, porfirinas, bilirrubina, etc.

Cuando se suministran aminoácidos en exceso en comparación a las necesidades para la síntesis de proteínas y otras biomoléculas, se utilizan como energía, ya que, a diferencia de los ácidos grasos y la glucosa, los aminoácidos no pueden ser almacenados ni tampoco pueden ser excretados. Los ácidos grasos, cuerpos cetónicos y la glucosa pueden ser sintetizados a partir de aminoácidos.

El glutamato y aspartato son capaces de atenuar el daño isquémico y de reperfusión del corazón, y de ejercer acciones antiarrítmicas y efectos protectores frente al deterioro inducido por el estrés de las catecolaminas.

El organismo es capaz de interconvertir aspartato y glutamato y ambos sirven como fuente de carbono para la producción de energía durante el metabolismo anaeróbico.

Su mecanismo de acción está estrechamente relacionado con el metabolismo intermediario, la integridad de la membrana, la homeostasis iónica y la eliminación de radicales libres oxidantes.

Está bien establecido que durante la isquemia experimental o la hipoxia estos aminoácidos mejoran la preservación de ATP, GTP y fosfocreatinina y mantienen la función cardíaca a un nivel superior. La ausencia de cualquier efecto de glutamato y aspartato sobre el consumo de oxígeno en estos estados sugiere que el mecanismo primario de provisión incrementada de energía es vía estimulación del metabolismo anaeróbico. Se ha demostrado que el metabolismo de ambos aminoácidos está ligado a la formación anaeróbica de energía en la mitocondria.

Las enzimas clave que controlan la entrada de estos compuestos a las vías que generan energía son la alanina citosólica y la aspartato aminotransferasa, conduciendo a la formación de 2-oxoglutarato y oxaloacetato. Estos dos compuestos participan en las reacciones metabólicas de la mitocondria para producir energía anaeróbica.

El glutamato y aspartato inician otros mecanismos que pueden facilitar la recuperación del metabolismo oxidativo durante la reperfusión/reoxigenación.

- (i) Reabastecimiento de intermedios del ciclo del ácido tricarboxílico.
- (ii) Utilización de succinato formado durante la isquemia/hipoxia. La reanudación del metabolismo aeróbico estimula la fosforilación oxidativa unida a succinato incluso a presiones parciales de oxígeno bajas. Bajo estas condiciones, el glutamato activa la oxidación de succinato eliminando la inhibición de la succinato-CoQ reductasa por oxaloacetato. Además, el succinato puede estimular la síntesis de lípidos en la mitocondria de las células del corazón cuando el ATP se agota.
- (iii) Unión del amoníaco en exceso para la síntesis de glutamina y asparragina. La isquemia miocárdica y la hipoxia dan como resultado un aumento del amoníaco intracelular, subproducto de la degradación del nucleótido de adenina. La amidación del glutamato y aspartato y la posterior liberación de glutamina y asparragina formada desde los miocitos atenúan los efectos citotóxicos del exceso de amoníaco.
- (iv) Mantenimiento de la homeostasis iónica. Ambos aminoácidos mejoran la recuperación de los fosfatos de alta energía después de periodos de isquemia e hipoxia. Concentraciones de ATP citosólicas y relaciones ATP/ADP elevadas en compartimentos próximos a las bombas iónicas y miofibrilos reducen el desarrollo de defectos estructurales del sarcolema y facilitan el mantenimiento de los gradientes iónicos de transmembrana. Además, durante la reperfusión el transporte de electrones generados por la oxidación de NADH dependiente de fumarato puede estimular la captación de Ca^{2+} por la mitocondria, reduciendo así, la concentración citosólica de Ca^{2+} y facilitando la relajación miofibrilar.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Debido a su aplicación directa sobre la vasculatura cardíaca, el proceso de absorción no requiere ser analizado.

La **glucosa** se distribuye y almacena en los tejidos corporales.

Los niveles de glucosa en el plasma están muy bien regulados y sólo varían entre 4 y 6 mmol/l (80-120 mg/100 ml). La glucosa aceptada por las células desde la circulación es reemplazada constantemente por el hígado con lo que se mantienen los niveles de glucosa dentro de este límite relativamente estrecho.

Una parte de las moléculas de glucosa pueden formar polisacáridos (glucógeno) y almacenarse en los tejidos, particularmente en el hígado y en el músculo. También se puede hallar de forma libre en sangre y en líquido cefalorraquídeo.

Por último, se encuentra en forma de ésteres fosfóricos tales como la glucosa-1-fosfato y la glucosa-6-fosfato los cuales tienen un papel importante en el metabolismo glucídico.

Las células musculares y cardíacas utilizan rápidamente la glucosa siendo el transporte de glucosa al interior de la célula dependiente de la insulina en sangre.

La glucosa puede sufrir tres procesos metabólicos principales:

- a) es almacenada como glucógeno en el hígado y los músculos (glucogenogénesis);
- b) es oxidada en los tejidos para transformarse en dióxido de carbono y agua para la obtención de energía. La energía que en el metabolismo celular se genera, se conserva en forma químicamente útil y se canaliza hacia el ATP mediante fosforilación del ADP;
- c) es convertida en lípidos (lipogénesis) y almacenada en los depósitos grasos del organismo.

La capacidad del organismo para oxidar la glucosa es limitada y se sitúa en el intervalo de 2-3 mg/kg p.c. por minuto en los humanos normales. Las etapas enzimáticas implicadas en la oxidación de la glucosa se pueden saturar, incluso con niveles plasmáticos de insulina y glucosa dentro del intervalo fisiológico.

La glucosa circulante llega al glomérulo y es filtrada libremente junto con el agua, urea, electrolitos, etc. Posteriormente, es reabsorbida en su mayor parte por el epitelio del túbulo renal, manteniéndose de esta forma el equilibrio a nivel plasmático. Sólo la glucosa en exceso es excretada con la orina. Si el nivel de glucosa en sangre alcanza los 160-180 mg/dl (umbral renal de la glucosa) se excretará glucosa por la orina (glucosuria).

El **sodio** es el principal catión extracelular se halla a una concentración de 135-145 mmol/l. El transporte de sodio a través de las membranas celulares tiene lugar mediante transporte activo y pasivo que implica mecanismos dependientes de energía.

La regulación del sodio del fluido extracelular está estrechamente relacionada al control sistémico del volumen de fluido extracelular. Cuando el fluido extracelular o volumen sanguíneo disminuye, se estimula la retención de sodio y agua.

Varios mecanismos están involucrados en el control renal de la excreción de sodio tales como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la tasa de filtración glomerular y los factores natriuréticos.

La mayor parte se excreta por vía renal y sólo un 10% se elimina por el sudor y las heces en condiciones normales. En el túbulo renal proximal, del 60 al 70% del Na^+ filtrado es reabsorbido por gradientes osmóticos, químicos y eléctricos. En la rama ascendente del asa de Henle, otro 20 a 25% es absorbido con cloruros. En el túbulo renal distal el sodio se reabsorbe bajo la influencia de la aldosterona a cambio de K^+ o de H^+ , dependiendo el estado ácido-básico.

El **potasio** es transportado activamente a las células donde su concentración es hasta 40 veces superior la concentración extracelular.

La cantidad de potasio corporal total en el adulto es como promedio 53 a 55 mmol/kg p.c.

Los siguientes factores modulan el movimiento transcelular de potasio: la insulina, el pH sanguíneo, la hiperosmolaridad, los receptores adrenérgicos y la hormona tiroidea.

El potasio es excretado principalmente por los riñones (alrededor del 90%). El mecanismo de eliminación renal del potasio es por filtración glomerular, reabsorción tubular proximal, secreción en el túbulo distal y tubo colector por transporte pasivo y activo. La mayoría del potasio de la orina es secretado por el túbulo distal. Esta secreción distal está regulada por la cantidad de sodio en el lumen del túbulo distal y túbulos colectores, por el flujo de orina en estos segmentos de la nefrona y por la actividad aldosterona. La hormona actúa mediante el aumento de la actividad ATPase Na-K renal y la permeabilidad de la membrana celular al potasio. La mayor parte de este filtrado es reabsorbida y devuelta al cuerpo.

La excreción fecal, la más importante de las excreciones extrarrenales, proporciona alrededor de 5 a 10 mmol (alrededor del 10%) por día. Las pérdidas a través de la piel son normalmente insignificantes, pero pueden ser superiores al 5%.

El potasio puede eliminarse por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

La cantidad total de **cloruros** en un hombre adulto es aproximadamente 33 mmol (1,2 g/kg p.c.). Los cloruros plasmáticos se sitúan en 95-107 mmol/l (3,4-3,8 g/l). El transporte de cloruros a través de las

membranas celulares se da a través de transporte activo y pasivo involucrando mecanismos dependientes de energía.

La excreción se da principalmente a través de los riñones y también por el sudor, los jugos digestivos y las heces.

La excreción está regulada al igual que el sodio por la aldosterona. La pérdida de los cloruros está relacionada con el exceso de sodio, esto produce una disminución de su concentración plasmática y un aumento en la cantidad de bicarbonato, que podrá producir alcalosis hipoclorémica.

La reabsorción de cloruros se produce cuando la de bicarbonato disminuye, siendo, por tanto, la concentración de cloruro, inversamente proporcional a la de bicarbonato, manteniéndose así la concentración total de aniones constante.

Los cloruros se reabsorben activamente del filtrado glomerular en el asa ascendente de Henle. Sin embargo, en la nefrona distal cuando se reabsorbe bicarbonato, se secreta cloruro. La excreción de cloruros es normalmente de aproximadamente 135 mmol/d.

El **trometamol** se distribuye ampliamente por el espacio extracelular, plasma, glóbulos rojos y penetra lentamente en el espacio intracelular. No se une a proteínas plasmáticas. A mayor valor de pH la entrada al espacio intracelular aumenta.

El volumen de distribución es de 0,53 L/kg. El volumen de distribución es superior al espacio extracelular lo que sugiere la penetración intracelular y la acción tamponadora directa en el espacio intracelular.

El metabolismo de trometamol parece ser mínimo en humanos y sólo representa una pequeña fracción de su eliminación ($\leq 1\%$).

Prácticamente todo el fármaco se excreta a través de los riñones (80% o más) en forma ionizada, a una tasa ligeramente superior al aclaramiento de creatinina.

El **citrato sódico** se metaboliza a bicarbonato sódico y de esta forma actúa como alcalinizante urinario.

La oxidación es prácticamente completa; menos de un 5% de los citratos son excretados sin metabolizar en la orina.

El **ácido cítrico** se metaboliza completamente a dióxido de carbono y agua en el ciclo de ácido tricarbóxico.

Los **fosfatos** se encuentran en el plasma sanguíneo en forma de fosfato disódico y fosfato monosódico en la proporción de 4:1. Pasan luego a los tejidos, encontrándose especialmente en los huesos, músculos y sistema nervioso.

Los niveles plasmáticos de fosfatos están regulados en intervalos muy estrechos por la excreción renal. La hormona paratiroidea reduce la reabsorción tubular renal de fosfato. La concentración plasmática de fosfato está en razón inversa de la acción de la vitamina D y a los niveles séricos de calcio.

El rango plasmático de fósforo en plasma en adultos es aproximadamente 0,85 a 1,45 mmol por litro, en el fluido extracelular se halla en pequeña proporción en forma inorgánica y sólo una pequeña fracción de fosfato está esterificada. Una reducción de la concentración plasmática de fosfato permite la presencia de más Ca^{2+} en la sangre e inhibe el depósito de la sal en el hueso. Una concentración elevada de anión fosfato en plasma facilita los efectos de la calcitonina en la formación de depósitos de calcio en el hueso. La concentración plasmática de fosfato puede incrementarse con la edad.

Más del 90% del fósforo en plasma es filtrable y la mayor parte es después reabsorbida en el segmento inicial del túbulo proximal. El fosfato es excretado por la orina como fosfato disódico y monosódico en la proporción 4:1 y probablemente represente la diferencia neta entre la cantidad filtrada y la reabsorbida.

La excreción urinaria diaria de fósforo es de 15-20 mmol, ejerciendo de esta forma el fosfato su acción tamponadora en forma de fosfato primario y secundario.

Glutamato/Aspartato sódico

Las concentraciones plasmáticas de aminoácidos varían entre 1.700 y 4.000 $\mu\text{mol/l}$; la cantidad de aminoácidos en el plasma puede ser considerada como la suma de la activación metabólica de todos los sistemas orgánicos, por lo que está sometida a variaciones (cinética) rápidas.

Los aminoácidos se metabolizan en todos los tejidos, el metabolismo se ve incrementado por el daño tisular, stress y sepsis. La disfunción hepática disminuye el metabolismo de los aminoácidos.

En conjunto, los niveles plasmáticos de aminoácidos disminuyen inmediatamente en el metabolismo de estrés para aumentar lentamente después.

Como fuente energética los aminoácidos experimentan la pérdida de sus grupos amino; sus esqueletos carbonados residuales tienen dos destinos principales: 1) la conversión en glucosa, en el proceso de la neoglucogénesis, o bien 2) la oxidación a CO_2 a través del ciclo de los ácidos tricarbónicos. Los aminoácidos que se convierten en glucosa serán también finalmente oxidados por completo a través del ciclo de los ácidos tricarbónicos.

Los esqueletos carbonados experimentan su degradación oxidativa transformándose en compuestos que pueden incorporarse al ciclo de los ácidos tricarbónicos para su oxidación. El ácido glutámico penetra por la vía del α -oxoglutarato, mientras que el ácido aspártico penetra por la vía del oxaloacetato.

Los grupos α -amino se eliminan mayoritariamente por transaminación al α -oxoglutarato, rindiendo glutamato. El glutamato, producto final, actúa entonces como dador de grupos amino específico en una serie final de reacciones, en las cuales este grupo se ve convertido en productos de excreción nitrogenados. Sólo una pequeña parte del amoníaco se elimina como tal, mientras que la mayor parte se transforma en urea (formada en el hígado), anulando así su toxicidad y siendo eliminado por la orina.

Los aminoácidos pueden ser degradados, y con ello requeridos para la obtención de energía, solamente por los órganos capaces de eliminar a través del torrente circulatorio el nitrógeno procedente de la degradación en formas no tóxicas, como urea, alanina y glutamina (y no NH_3). Por ello, el lugar de degradación principal de aminoácidos es el hígado, ya que sólo él está capacitado para la síntesis de urea. El lugar de degradación parcial es el músculo, ya que no degrada totalmente el esqueleto carbonado de los aminoácidos a CO_2 , sino parcialmente a piruvato, para poder ceder el nitrógeno en forma de alanina. El lugar de degradación secundario es el riñón, ya que este órgano puede ceder el nitrógeno directamente a la orina en forma de NH_3 .

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios preclínicos con Cardi-Braun Reperusión.

Los potenciales efectos tóxicos de los componentes individuales, ampliamente conocidos, aparecen únicamente a concentraciones muy elevadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido acético glacial, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Para minimizar el riesgo de posibles incompatibilidades procedentes del mezclado de la solución con otros aditivos que pudieran ser requeridos, inspeccionar en la solución final cualquier posible turbidez o precipitación inmediatamente después de la mezcla, antes de la administración y periódicamente durante la misma.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Deséchese si la solución presenta turbidez o sedimentación. No utilizar si el envase presenta signos visibles de deterioro.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Bolsa de plástico flexible conteniendo 500 ml de solución para perfusión intracardiaca. El envase se divide en dos compartimentos, separados por un sello interno (obturador), con 350 ml y 150 ml de solución cada uno.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Las soluciones cardiopléjicas deberán emplearse solo por especialistas en cirugía cardiaca. Están indicadas únicamente para su uso durante el bypass cardiopulmonar cuando la circulación coronaria está aislada de la circulación sistémica.

La solución se administra a través del aparato de derivación cardiopulmonar.

Cardi-Braun Reperfusión requiere la adición de cloruro potásico 2M para la fase de la inducción caliente (ver apartado 4.2.). La adición de la solución de cloruro potásico debe ser realizada bajo condiciones asépticas estrictas.

Una vez abierto el envase la solución debe administrarse inmediatamente. Deben descartarse las porciones no utilizadas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

B. Braun Medical, S.A.
Carretera de Terrassa, 121
08191 Rubí (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.785

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

29 Abril 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2021