

CARDIOCENTRO DE SANTA CLARA
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN

***REACCIÓN ANAFILÁCTICA A LA APROTININA CON
DOSIS DE PRUEBA NEGATIVA.***

INFORME DE DOS PACIENTES.

**AUTORES: Dr. Osvaldo González Alfonso*, Dr. Pedro Aníbal Hidalgo
Menéndez**, Dr. José Cirilo Mesa Hurtado*, Dr. José Antonio Lorenzo Corcho**,
y Dr. Ignacio Fajardo Egozcue***.**

* Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación. Asistente.

** Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación.

*** Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Titular.

Servicio de Anestesiología y Reanimación Cardiocentro de Santa Clara.

Calle Cuba #610 e/ Barcelona y Capitán Velasco. Santa Clara, CP 50200 Villa Clara.

Correo electrónico: osvaglez@capiro.vcl.sld.cu

RESUMEN

Los estudios sobre la aprotinina a dosis altas, han demostrado ampliamente su utilidad para disminuir significativamente el sangrado perioperatorio y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica después de la circulación extracorpórea; sin embargo, por ser un polipéptido antigénico, su administración está asociada a cierta incidencia de choque anafiláctico, por lo que se ha recomendado, que cuando se usa por primera vez en un paciente, se realice una dosis de prueba antes de iniciar el protocolo terapéutico.

Objetivos: Identificar los riesgos potenciales de reacciones adversas del uso de aprotinina en pacientes cardiopatas tributarios de corrección quirúrgica. **Material y**

Método: Describimos dos casos en los que la aprotinina se utilizó primariamente y presentaron reacciones anafilácticas graves, a pesar de que las dosis de prueba previas no provocaron ninguna reacción. **Resultados:** La dosis de prueba de aprotinina de

10000 KIU (1,4 mg) administrada por vía endovenosa en 5 minutos por lo menos 10 minutos antes de la dosis de carga en pacientes no expuestos anteriormente a la misma, probablemente no garantiza que no se produzcan reacciones anafilácticas graves en los pacientes que reciban una intervención cardiovascular, en protocolo antifibrinolítico con aprotinina a dosis alta. **Conclusiones:** A pesar de tomarse todas las precauciones posibles en aras de evitar las reacciones anafilácticas graves como son las dosis de prueba, nosotros describimos dos pacientes en los cuales a pesar de utilizarla presentaron reacciones anafilácticas graves con dosis altas de aprotinina.

Palabras claves: antifibrinolíticos, aprotinina

INTRODUCCIÓN

La terapia antifibrinolítica es sin duda, un método efectivo para reducir el sangramiento perioperatorio. Desde que Royston y colaboradores ¹, demostraron en 1987 que con la utilización profiláctica de la aprotinina administrada a dosis alta la reducción dramática del sangrado perioperatorio y la reducción de las transfusiones de hemoderivados en las intervenciones quirúrgicas cardiovasculares, se han sucedido innumerables ensayos clínicos en operaciones vasculares, de trasplante, ortopédicas, entre otras, mediante el estudio de diferentes dosis y protocolos de administración, que van desde su utilización en el aspirador de la cardiotoromía ², sólo en la ceja de la máquina ³, de manera tópica ⁴, a dosis altas ⁵, dosis bajas ⁶, etc.

A pesar de los informes hallados en la bibliografía consultada durante casi dos décadas que señalan las reacciones alérgicas a la aprotinina ⁷⁻⁹, aún no existe consenso acerca de cuáles son las técnicas adecuadas para el despistaje de la sensibilización a la misma, o el diagnóstico de certeza de la reacción de hipersensibilidad aguda o inmediata; esta última se basa sobre todo en la relación cronológica exposición-accidente y, posteriormente la identificación de las IgE específicas por pruebas cutáneas y la cuantificación de las IgE séricas específicas ⁷.

En nuestro medio debemos pensar en esta posibilidad ante una historia de exposición anterior a la droga, o de atopia.

La atopia se define por la concurrencia en un paciente dado de un conjunto de afecciones mediadas por la IgE, en un contexto genético de antecedentes familiares de enfermedades de base alérgica.

Clínicamente, se presenta de manera aislada o asociada por rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, asma bronquial, dermatitis atópica, urticarias agudas alérgicas, entre otras.

MÉTODO Y PACIENTES.

Protocolo de Administración

La actividad biológica de la aprotinina se expresa en unidades inhibidoras de la Kalikreina (KIU); 1mg de aprotinina equivale a 7,143 KIU. Una vez en el torrente circulatorio su vida media es breve, no llega a la hora, su volumen de distribución total (VD) es de 26.4L y se elimina por vía renal por lo cual, en la mayoría de los protocolos de administración se utiliza una dosis de carga y una infusión de mantenimiento durante toda la intervención, que algunos grupos de trabajo prolongan hasta dos o tres horas en el postoperatorio.

Debido a la incidencia de reacciones anafilácticas reportadas en pacientes que recibieron aprotinina por la primera vez, se ha recomendado utilizar una dosis de prueba de 10000 KIU (1.4 mg) administradas por vía intravenosa en cinco minutos, por lo menos 10 minutos antes de la administración de la dosis de carga.

Existe una cantidad apreciable de protocolos de administración de la aprotinina para diversas situaciones clínicas. En las operaciones cardiovasculares se han utilizado dos regímenes principalmente, a dosis alta y a dosis baja, nosotros utilizamos el primero, que consiste en una dosis de carga de $2 \cdot 10^6$ KIU (280 mg) o $30000 \text{ KIU} \times \text{Kg.}$, administradas en un lapso de 20 min después de la inducción de la anestesia, seguida por una infusión de $5 \cdot 10^5 \text{ KIU} \cdot \text{h}^{-1}$ ($70 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$) o $7500 \text{ KIU} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ durante todo el tiempo de la intervención, añadiéndole además $2 \cdot 10^6$ KIU (280 mg) o $30000 \text{ KIU} \times \text{Kg.}$ a la ceba de la máquina de circulación extracorpórea.

El protocolo de anticoagulación con heparina controlado por el Tiempo de Coagulación Activado (TCA) con Celite debe mantenerse >750 segundos o por el TCA con Kaolín

>480 segundos, la reversión del efecto de la heparina con sulfato de protamina de acuerdo con la curva de dosis respuesta a la heparina.

Pacientes

Paciente 1:

Paciente BVYG de 65 años de edad, femenina, raza blanca y 64 Kg. de peso, con antecedentes de ser fumadora con más de 30 años de evolución y de padecer de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y cardiopatía isquémica, la cual se manifestaba por angina a esfuerzos mínimos, fue tratada con anticálcicos, nitritos orales, antiagregantes plaquetarios (ácido acetil salicílico: ASA) y recibió tratamiento anticoagulante con warfarina debido a un episodio de inestabilidad isquémica cardiaca. Se le realizó arteriografía coronaria y se le diagnosticó “enfermedad de los tres vasos” por lo que se decidió su revascularización mediante puentes aorto-coronarios. Se programó su intervención de forma electiva y se medicó preoperatoriamente de forma mediata con diazepam por vía oral (10 mg) la noche previa a la intervención.

Ya en el quirófano, se le administraron 10 mg de midazolam y 100 mcg de fentanilo por vía IM 30 min, antes de iniciar los procedimientos de monitorización cruenta. En general se monitorizó la tensión arterial invasiva por canulación de la arteria radial, la frecuencia cardiaca, el trazo electrocardiográfico (derivación D II), segmento ST, pulsioximetría, capnografía, temperatura nasal y rectal, así como la presión venosa central mediante cateterización de la vena yugular interna derecha. La inducción anestésica se realizó con tiopental a dosis de 5 mg.kg, fentanilo calculado a razón de 150 mcg.kg para toda la intervención (un quinto de la dosis en la inducción, un quinto para la máquina de circulación extracorpórea-CEC- y el resto para el mantenimiento anestésico) y pancuronio a 0.1 mg.kg, El mantenimiento anestésico se logró con isoflurano entre 0.2 y 0.8 % en mezcla de aire-oxígeno ($FiO_2 = 0.5$), fentanilo y pancuronio según necesidades quirúrgicas, infusión de dopamina a dosis “renal” y nitroglicerina a $0,1-0,3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Como la paciente tenía el antecedente de estar medicada con ASA y anticoagulantes orales hasta dos días antes de la intervención, se decidió incorporarla al protocolo de antifibrinólisis con aprotinina, para lo cual se prepararon 2 millones de UIK de la misma (protocolo de dosis altas) y se administró una dosis de prueba de 10 000 KIU (1.4 mg), administradas por vía intravenosa en 5 minutos una vez concluida la inducción anestésica, entonces se esperaron 10 minutos de

control; al no producirse efectos adversos con la administración del antifibrinolítico se procedió a administrar la dosis total del mismo en un periodo de 20 minutos.

Concluyendo la misma se comenzó a observar la aparición de habones en las áreas expuestas del enfermo, que se asoció con hipotensión arterial (cifras sistólicas de 80 mm Hg) y taquicardia. Se procedió a cerrar el vaporizador del agente anestésico, se disminuyó la dosis de nitroglicerina (NTG) y se administraron dos dosis de hidrocortisona de 200 mg cada una.

Fue necesario emplear 0.1 mg de fenilefrina en tres ocasiones y utilizar expansores - OH etil almidón- para contrarrestar la hipotensión arterial, se adelantó la heparinización, la canulación de los grandes vasos y se entró rápidamente en CEC. Se realizó la revascularización con corazón latiendo y se colocaron dos puentes con vena safena: de aorta a la arteria coronaria descendente anterior, y de aorta a la coronaria derecha. El tiempo total de CEC fue de 40 minutos. Se emplearon, además, 2 gm de metilprednisolona durante la misma.

La paciente salió de la derivación cardiopulmonar con apoyo de dopamina a $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ y NTG a $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

Fueron necesarias altas dosis de plasma fresco (1250 ml), plaquetas (250 ml), y glóbulos (1250 ml) para corregir una hipovolemia relativa con hemodilución posterior. En la Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos (UCIQ) la paciente evolucionó satisfactoriamente siendo trasladada a las 72 horas.

Paciente 2:

Paciente MMH de 32 años de edad, femenina, blanca, con 57 Kg. de peso, con antecedentes de haber padecido fiebre reumática cuando niña, que le dejó como secuela una estenosis mitral con repercusión hemodinámica, un tiempo de aceleración pulmonar limítrofe en 100 msec medido por ecocardiografía, con una fibrilación auricular crónica con respuesta ventricular adecuada, medicada con clortalidona, digoxina y ASA, que se anuncia de forma electiva para sustitución quirúrgica de la válvula. En los análisis complementarios preoperatorios se encontró un tiempo de coagulación activado por kaolín-TCAK- prolongado (control= 3.5, paciente= 47). El resto de los complementarios se encuentra dentro de rangos normales. Se medicó la noche anterior al procedimiento con 10 mg de diazepam oral y ya en el quirófano, es sedada con 5 mg de dihidrobenzoperidol, 2,5 mg de midazolam, 50 mcg de fentanilo por vía IV, 15 minutos antes de comenzar el acto anestésico. Antes de la inducción anestésica se

monitorizó la tensión arterial invasiva mediante la canulación de la arteria radial izquierda, el trazo electrocardiográfico, la frecuencia cardíaca, el segmento ST, la pulsioximetría y con posterioridad a la inducción e intubación orotraqueal, la temperatura nasal y rectal, la capnografía y se cateterizó la vena yugular interna derecha para realizar la medición continua de la presión venosa central. La inducción anestésica se realizó con 10 mg de midazolam, 6 mg de vecuronio y 1mg de fentanilo. El mantenimiento se hizo con isoflurano a dosis de 0.8-1.5 % en mezcla de aire-oxígeno ($FiO_2 = 0.5$), fentanilo (se empleó un total de 50 mcg.kg) y vecuronio 3 mg/dosis cada 30 minutos, además se empleó de inicio una infusión con dopamina a $2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ y NTG a $0.1-0.3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Al existir los antecedentes de tratamiento con antiagregantes plaquetarios hasta dos días antes de la intervención y ante un TCAK prolongado, se decidió utilizar un protocolo de antifibrinólisis con aprotinina a altas dosis, una vez concluida la inducción anestésica y la instrumentación de la paciente, se administró una dosis de prueba de 10000 KIU (1,4 mg) i.v., en un período de 5 minutos y se esperaron 10 minutos de control; al no producirse efectos adversos con la administración del antifibrinolítico se procedió a administrar la dosis total del mismo (2 millones de UIK) en un periodo de 20 minutos, finalizada la administración del fármaco se observó una hipotensión arterial marcada con tensiones arteriales sistólicas entre 70-80 mm Hg, que no respondió a las medidas iniciales de suspender el agente inhalatorio y la NTG, aumento de la velocidad de infusión de Ringer lactato, y colocar en Trendelenburg la mesa quirúrgica. Llamaba la atención la coexistencia de rubicundez facial que era independiente a la posición de la mesa. Se interpretó como una reacción anafiláctica a la aprotinina, entonces se intentó corregir la hipotensión con varias dosis de fenilefrina (0,1 mg), se administraron 500 mg de hidrocortisona y 40 mg de difenhidramina y se adelantó la entrada en circulación extracorpórea. Durante la misma se asociaron 2 gr de metilprednisolona. Se realizó comisurotomía de la válvula en un tiempo de paro anóxico hipotérmico de 20 minutos y se logró la salida de la CEC a los 57 minutos de su inicio, con apoyo de dopamina a $3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, NTG a $0.1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, se administró volumen para corregir una hipovolemia relativa con hemodilución secundaria a los fluidos transfundidos (en total se utilizaron 1000 mL de plasma, 1000 mL de glóbulos, y 500 mL de OH etil almidón) quedando con un balance total final de +1870 mL, con esto se logró una hemodinámica estable, que permitió el traslado de la paciente a la UCIQ, donde evolucionó favorablemente.

DISCUSIÓN

La aprotinina posee propiedades antigénicas debido a que es un polipéptido polibásico, derivado del pulmón bovino.

En un metaanálisis de un ensayo clínico controlado que incluyó 2285 pacientes en EE.UU, se encontró una incidencia de reacción anafiláctica menor del 0,1 % en los pacientes sin exposición previa al fármaco en contraste con el 2,8 % en aquellos que ya habían sido expuestos. Aparentemente el riesgo de una reacción anafiláctica no sólo está relacionada con la exposición previa sino también con el tiempo transcurrido entre las dos exposiciones. Por ello se ha recomendado reservarla sólo para aquellos pacientes de alto riesgo de sangramiento y en el caso de deber administrarla con un intervalo menor de seis meses, se ha sugerido no utilizar dosis de prueba pues se han producido reacciones anafilácticas a la misma y en cambio debe esperarse a que el paciente esté listo para iniciar la circulación extracorpórea para el comienzo de la infusión, de modo que en caso de una catástrofe cardiovascular pueda ser apoyado por la máquina rápidamente¹⁰.

El problema de la determinación de cuándo el beneficio esperado justifica el riesgo potencial y el costo de su uso, no está del todo resuelto. El ácido epsilon amino caproico, mucho más barato, potencialmente menos peligroso, pero con un efecto antifibrinolítico menos marcado, puede ser la respuesta para los protocolos rutinarios en pacientes de riesgo bajo o moderado de sangramiento perioperatorio; sin embargo, los efectos marcados sobre la respuesta inflamatoria, la reducción del sangrado perioperatorio, independientemente de la duración de la derivación cardiopulmonar, la reducción del estrés oxidativo sistémico por un efecto antioxidante primario ¹¹ y la protección plaquetaria, hacen de la aprotinina el fármaco antifibrinolítico de elección para pacientes cardiovasculares seleccionados con alto riesgo de sangramiento, como

pueden ser: las reintervenciones de cirugía cardíaca a corazón abierto, en los casos de revascularización coronaria primaria con hemostasia deficiente, cuando no hay disponibilidad de sangre por grupos o subgrupos raros, en las operaciones de trasplantes, en las intervenciones aórticas extensivas, como la operación de Ross, en los pacientes que rehúsan las transfusiones alogénicas como los testigos de Jehová, en presencia de sepsis o endocarditis, para el implante o explante de los dispositivos mecánicos de asistencia ventricular y de apoyo vital extracorpóreo (ECMO, ECLS, etc.), después de haber usado terapia antiagregante plaquetaria preoperatoria hasta recientemente (ASA, FANS, etc.) ¹¹, en los pacientes cardiovasculares con insuficiencia renal diálisis-dependiente, y otras circunstancias, sin olvidar el riesgo potencial de que ocurra una reacción anafiláctica, difícilmente predecible en una situación de emergencia o con los medios que existen a nuestra disposición.

Así, nosotros concluimos que la dosis de prueba de aprotinina de 10000 KIU (1,4 mg) administrada por vía endovenosa en 5 minutos por lo menos 10 minutos antes de la dosis de carga en pacientes no expuestos anteriormente a la misma, probablemente no garantiza que no se produzcan reacciones anafilácticas graves en los pacientes que reciban una intervención cardiovascular, en protocolo antifibrinolítico con aprotinina a dosis alta.

REFERENCIAS

1. Royston D., Bistrup B.P., Taylor K.M., Sapsford N.M. Effects of aprotinin on need for blood transfusion after repeated open-heart surgery. *Lancet* 1987;2:1289-91.
2. Liu JL, Stammers AH, Zheng H, Mills NJ, Nichols JD, Kmiecik SA, et al. The effect of controlled aprotinin administration through cardiotomy suction during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol* 2002 Sep;34(3):203-8.
3. Wei M, Kuukasjarv P, Laurikka J, Pehkonen E, Kaukinen S, Honkonen EL, et al. Cardioprotective effect of pump prime aprotinin in coronary artery bypass grafting. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16(1):37-42
4. Isgro F, Stanisch O, Kiessling AH, Gurler S, Hellstern P, Saggau W. Topical application of aprotinin in cardiac surgery. *Perfusion* 2002 Sep;17(5):347-51
5. Englberger L, Markart P, Eckstein F, Immer F, Berdat P, Carrel T. Aprotinin reduces blood loss in off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002 Oct;22(4):545
6. Englberger L, Kipfer B, Berdat PA, Nydegger UE, Carrel TP, Aprotinin in coronary operation with cardiopulmonary bypass: does "low-dose" aprotinin inhibit the inflammatory response? *Ann Thorac Surg* 2002 Jun;73(6):1897-904.
7. Pecquet C. Facteurs de risque d'allergie au latex. Méthodes diagnostiques des réactions allergiques à l'aprotinine. *Ann Fr Réanim* 2002;21 Suppl 1:123-8.
8. Diefenbach C, Abel M, Limpers B, Fatal anaphylactic shock after aprotinin reexposure in cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995;80:830-1.
9. Dewatcher P, Mouton C, Masson C, Anaphylactic reaction to aprotinin during cardiac surgery [letter]. *Anaesthesia* 1993;48:1110-1.

10. Milano CA, Patel VS, Smith PK, Smith MS. Risk of anaphylaxis from aprotinin re-exposure during LVAD removal and heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002 Oct;21(10):1127-30.
11. Broche F, Romero A, Olembe E, Cespedes E, Pena M, Romay C, et al. Aprotinin mediated antioxidant effect in Cardiosurgery with mechanical cardiorespiratory support (CMCS). *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2002 Aug;43(4):429-36