

# Utilización de aprotinina en el trasplante cardíaco

ALBERTO DOMENECH\*, CLAUDIO MOYANO, NORBERTO VULCANO, JUAN C. VAZQUEZ, MARCOS BUJAS, DANIEL NAVIA, ENRICO N. BERTOLOZZI, JOSE A. NAVIA

Equipo de Trasplante Cardíaco y Cardiopulmonar Adultos. Instituto del Corazón del Hospital Italiano de Buenos Aires

\* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 1/96 Aceptado: 7/96

Dirección para separatas: Dr. Alberto Domenech, Pavón 4245, (1253) Buenos Aires, Argentina

Δ Miembro Titular SAC

## Antecedentes

En presencia de superficies no endoteliales la sangre activa mecanismos que a su vez desencadenan la cascada de la coagulación y de la fibrinólisis. Esto sucede en la circulación extracorpórea, no pudiendo la heparina administrada en la misma inhibir totalmente estos acontecimientos. La aprotinina es un inhibidor de las proteasas séricas y plasmáticas, como la plasmina y la kaliceína. Estas intervienen activamente en los mecanismos antes descriptos. Por otra parte, el trasplante cardíaco es una cirugía con importantes factores de riesgo de sangrado posquirúrgico, como son: la anticoagulación oral a la cual están sometidos los pacientes en lista de espera; la congestión hepática por insuficiencia cardíaca derecha; el elevado índice de cirugías cardíacas previas y las suturas de considerable extensión.

## Material y método

Se analiza una población de 23 pacientes con trasplante cardíaco, 12 de los cuales recibieron 2.500.000 UI de aprotinina (grupo AP) y 11 sin ésta (grupo C).

## Resultados

El grupo AP tuvo menor índice de sangrado, así como también menor consumo de hemoderivados (en ambos  $p < 0,05$ ). En el grupo AP no fue necesario reoperar por sangrado a ningún paciente, mientras que en el grupo C se reexploraron 2. No se encontraron diferencias significativas en las determinaciones de laboratorio de control de coagulación.

## Conclusiones

La aprotinina es efectiva para reducir el sangrado posoperatorio y el consumo de hemoderivados en pacientes sometidos a trasplante cardíaco. No se evidenciaron efectos adversos atribuibles a la droga. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (4): 447-451.

*Palabras clave* Aprotinina - Trasplante cardíaco - Fibrinólisis - Sangrado posquirúrgico

Desde su utilización por primera vez en mayo de 1953, la circulación extracorpórea (CEC) ha mostrado que produce alteraciones en la homeostasis que es necesario bloquear, de manera de lograr la menor injuria posible en la cirugía a corazón abierto.

Uno de estos cambios se localiza en los mecanismos de coagulación. Como se sabe, el contacto de la sangre con superficies no endoteliales desencadena trombogénesis, la cual es sólo parcialmente inhibida por la heparinización sistémica. Los factores XI y XII son activados en presencia de kaliceína, desencadenando la ruta intrínseca de la coagulación. A su vez,

el factor XII activa el complemento por la vía clásica, y por la alternativa mediante C3b. Además, las células endoteliales activadas generan activador del plasminógeno tisular (t-PA), el cual transforma al plasminógeno en plasmina, la enzima activa de la fibrinólisis. (1) La CEC activa también el sistema plaquetario, aunque de una manera aún no bien conocida, pero se supone que la trombina ya activada es un potente agonista de las plaquetas. (2)

Han sido numerosos los esfuerzos tendientes a impedir que estos acontecimientos sucedan. Para ello se ha experimentado con diversas drogas que actua-

rían en los variados pasos de la coagulación, como el ácido epsilon-amino caproico, (3) la desamino-arginin-vasopresina (desmopresina), (4) y también la aprotinina. (5)

La aprotinina (AP) es una proteína bovina de bajo peso molecular con una actividad inhibitoria importante sobre las proteasas séricas humanas, tales como la tripsina, la plasmina y la kalicreína, las cuales, como se describió previamente, activan los mecanismos de la fibrinólisis. (6) Además, la AP tiene la capacidad de proteger la agregación plaquetaria inhibiendo la liberación de beta-tromboglobulina, y también de preservar a los receptores de adhesividad plaquetaria, como la glicoproteína Ib (Gp Ib). (7, 8)

Se utilizó en la década del '70 en el tratamiento de la pancreatitis aguda, con la intención de bloquear la actividad de la tripsina liberada, cayendo luego paulatinamente en desuso, debido a los pobres resultados obtenidos.

A fines de los '80 y principios de los '90 se comenzó a administrar en las cirugías de trasplante (Tx), en especial de hígado y de corazón. (9, 10) En este último son varios los factores de riesgo que pueden incrementar el sangrado posoperatorio. Por un lado son pacientes crónicamente tratados con anticoagulación oral. Tienen además congestión hepática por insuficiencia cardíaca derecha, y por ende, déficit de factores de coagulación. Muchos llegan al Tx habiendo tenido cirugías previas, lo cual aumenta el riesgo de sangrado. Por último, en la cirugía del Tx cardíaco se realizan al menos cuatro suturas de considerable longitud que pueden ser potencialmente focos de sangrado.

## MATERIAL Y METODO

Entre julio de 1988 y diciembre de 1994 se efectuaron 41 Tx cardíacos y cardiopulmonares (36 y 5 respectivamente) a 40 pacientes. A partir de diciembre de 1991 se comienza a utilizar en forma rutinaria aprotinina en la CEC de ambos tipos de Tx. Se evalúan 15 pacientes consecutivos tratados con esta droga (grupo AP), *versus* un grupo control histórico de 11 pacientes sin este tratamiento (grupo C).

Los criterios de exclusión fueron:

- 1) Tx realizado con asistencia circulatoria mecánica avanzada (Abiomed, Bomba Centrífuga, ECMO).
- 2) Retrasplante.
- 3) No salida de CEC o fallecimiento en el transcurso de las primeras 24 horas del Tx.

Por estas causas se excluyeron 13 pacientes (14 trasplantes), quedando 12 pacientes en el grupo AP y los mismos 11 en el C.

Esta población de 23 pacientes tuvo las siguientes características demográficas: edad: de 24 a 59 años,  $\bar{x}$  49 años en el grupo AP y  $\bar{x}$  50 en el C; sexo

**Tabla 1**  
Características generales de ambas poblaciones

	Grupo aprotinina	Grupo control
N°	12	11
Edad (años)	49	50
Sexo masculino	9	11
Miocardopatía idiopática	7	5
Miocardopatía isquémica	4	6
Miocardopatía valvular	1	-
Tiempo de isquemia	172'	177'
Tiempo de CEC	138'	140'
Cirugía previa	4	2

CEC: circulación extracorpórea.

masculino: 20/23 (87%), 9/12 en el grupo AP y 11/11 en el C.

El diagnóstico fue: miocardopatía dilatada idiopática en 12 pacientes (52%), 7 en el grupo AP y 5 en el C; miocardopatía dilatada isquémica en 10 pacientes (44%), 4 en el grupo AP y 6 en el C, y miocardopatía valvular en un paciente (4%) del grupo AP.

El tiempo de isquemia total promedio fue de 175 minutos, 172 en el grupo AP y 177 en el C.

El tiempo de CEC global fue de 139 minutos, 138 en el grupo AP y 140 en el C.

En relación con cirugías cardíacas previas, 6 pacientes habían tenido al menos una: 4 en el grupo AP y 2 en el C. Además, el 82% de los pacientes estaba recibiendo al momento del Tx anticoagulación oral.

Los datos de ambos grupos se resumen en la Tabla 1.

La forma de administración de la droga fue mixta: 2.000.000 de unidades internacionales (UI) de aprotinina en el cebado de la CEC, y 500.000 UI por vía endovenosa lenta por catéter venoso central. La aprotinina viene en frasco conteniendo 500.000 UI de la droga en 50 mililitros de solución salina al 0,9%.

La anticoagulación sistémica se realizó en todos los casos con heparina sódica a razón de 3 mg por kg de peso, diluida en 10 ml de solución fisiológica, inyectada en todos los casos por el cirujano a través de

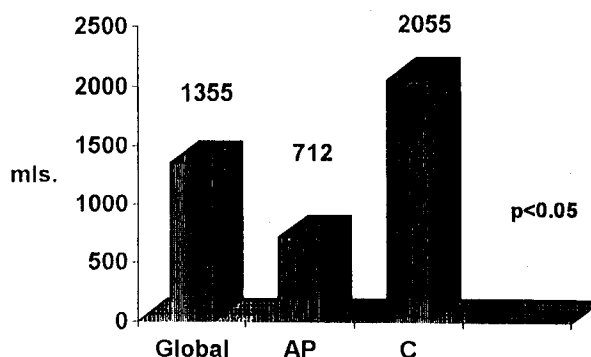


Fig. 1. Sangrado posoperatorio promedio global y de cada grupo.

**Tabla 2**  
Causas de muerte perioperatoria

Grupo aprotinina	Grupo control
1 Sepsis ( <i>Candida albicans</i> )	1 Sepsis (absceso pulmonar)
1 Falla primaria de injerto	

la orejuela de aurícula derecha. La reversión de esta anticoagulación se realizó con sulfato de protamina, en una relación del 70% de la dosis de heparina utilizada.

Salvo los primeros 5 pacientes del grupo control, en el resto de los casos se administró solución cardiopléjica sanguínea anterógrada y retrógrada en la mesa del receptor, mientras que la detención cardíaca del donante se efectuó con solución cardiopléjica cristalóide.

Se determinó en todos los casos el tiempo de protrombina, el KPTT, el fibrinógeno y el recuento de plaquetas. Los productos de degradación del fibrinógeno se pudieron determinar solamente en el grupo AP, por lo cual su valor no se usó para el análisis.

Para la evaluación de las poblaciones y los resultados se utilizó la prueba de Student para datos independientes, siendo dicha evaluación retrospectiva.

**RESULTADOS**

La mortalidad hospitalaria global fue de 3 pacientes (13%); 2 en el grupo AP y 1 en el C. La causa de muerte se muestra en la Tabla 2. Ninguna de éstas tuvo relación con sangrado o fenómenos tromboembólicos posoperatorios.

El tratamiento inmunosupresor instituido fue azathioprina, corticoides pre e intraoperatorios, agregando ciclosporina oral al restituirse el tránsito intestinal. En los primeros 2 pacientes del grupo C se administró ciclosporina endovenosa pre y posoperatoria inmediata: en ambos casos fue necesaria hemodiálisis. A partir de entonces se modificó el

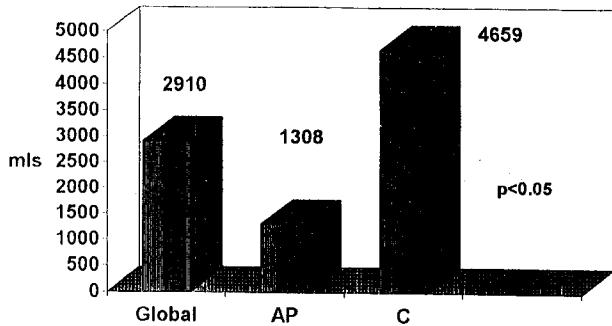


Fig. 2. Consumo de hemoderivados global y de cada grupo (en ml).

protocolo inmunosupresor por el ya descrito. No se efectuó inducción en ningún caso. Los episodios de rechazo moderado (tipo III de la clasificación de la ISHLT) fueron tratados con pulsos de metilprednisolona, revirtiendo en todos los casos. La incidencia de esta complicación fue del 17,4% (4 pacientes), dos en cada grupo, apareciendo dentro del primer trimestre de la cirugía.

Dos pacientes debieron ser reoperados por sangrado posquirúrgico: ambos en el grupo C. Dicha complicación no se presentó en el grupo AP. En ambos casos no se encontró el sitio de hemorragia, siendo ésta en napa. Un tercer paciente debió ser reintervenido tardíamente, por presentar taponamiento cardíaco posbiopsia endomiocárdica al 14º día.

Además de los 2 pacientes ya descritos que requirieron hemodiálisis (ambos en el grupo C), uno más en el grupo AP la necesitó, pero fue en la etapa final de una falla primaria del injerto, falleciendo posteriormente. No se observó mayor incidencia de insuficiencia renal atribuible a la administración de la aprotinina.

Con relación al sangrado posoperatorio, el promedio global fue de  $1.355 \pm 536$  ml;  $712 \pm 333$  ml en el grupo AP y  $2.055 \pm 2.288$  ml en el grupo C ( $p < 0,05$ ) (IC 95%: -4.526 a -43) (Figura 3).

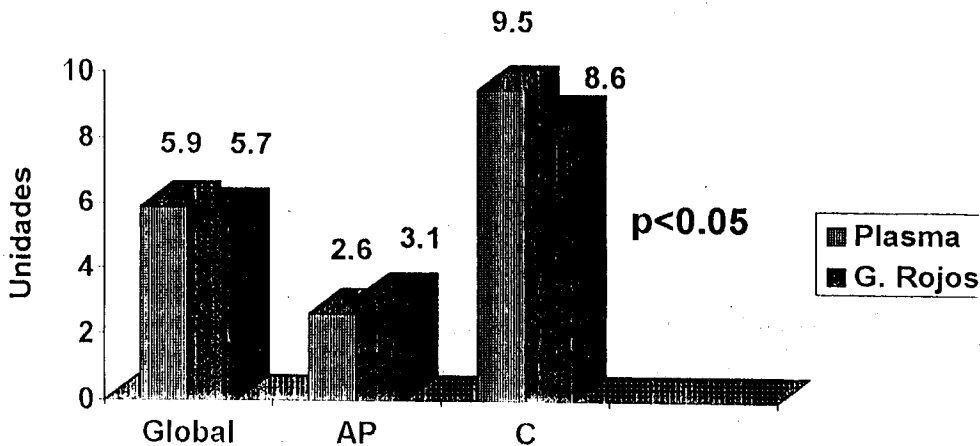


Fig. 3. Consumo de hemoderivados global y en cada grupo, discriminado en unidades de plasma y glóbulos rojos.

**Tabla 3**  
Valores promedio de laboratorio obtenidos durante las primeras 6 horas del posoperatorio

	Grupo aprotinina	Grupo control
Quick	60,1%	53,6%
KPTT	34"	46"
Fibrinógeno (mg/l)	212	259

El promedio del consumo de hemoderivados global fue de  $2.910 \pm 1.605$  ml;  $1.308 \pm 770$  ml para el grupo AP, *versus*  $4.659 \pm 2.406$  ml en el C ( $p < 0,05$ ) (IC 95%: -4.871 a -1.830) (Figura 2).

El promedio de unidades de plasma utilizadas fue: global: 5,9 por paciente; 2,6 en el grupo AP y 9,5 en el C ( $p < 0,05$ ) (Figura 3).

Con respecto a unidades de glóbulos rojos sedimentados, el global fue de 5,7 por paciente: 3,1 para el grupo AP y 8,6 para el C ( $p < 0,05$ ) (Figura 3).

La Tabla 3 muestra los valores promedio de laboratorio: Quick, KPTT y fibrinógeno, no existiendo entre los dos grupos diferencias estadísticamente significativas.

## DISCUSION

Desde las primeras publicaciones de Royston y Bidstrup en 1987 acerca de los efectos beneficiosos de la aprotinina en la prevención del sangrado posoperatorio en la cirugía cardíaca con CEC, numerosos autores se abocaron a la tarea de evaluar dicha droga en los pacientes sometidos a Tx cardíaco, los cuales por diferentes razones, todas ellas de peso, presentan mayor riesgo de hemorragia durante las primeras horas luego de la cirugía. (10-13)

Los datos aportados en el presente trabajo demuestran una significativa disminución de este sangrado en una población a la cual se administró aprotinina en el cebado de la CEC, más una dosis extra por vía endovenosa, *versus* un grupo control histórico que no la recibió. No se pudieron objetivar variaciones significativas en los controles de laboratorio de la coagulación. De todos modos, esto fue limitado por la metodología, ya que al grupo control no se le efectuaron determinaciones específicas (salvo fibrinógeno total) para evaluar la acción de la aprotinina: PDF, tromboxano A2, alfa 2-antiplasmina, etc.

El grupo AP presentó además menor utilización de hemoderivados, lo cual trae importantes beneficios en términos de costo, de prevención de enfermedades transmisibles por la hemotransfusión (Chagas, hepatitis B y C, SIDA, CMV) cuya incidencia es mayor en pacientes inmunosuprimidos y, por último, se evita la hipersensibilización por hemotransfusión.

En esta serie de pacientes no se presentaron efec-

tos colaterales causados por la droga, como reacciones anafilácticas, insuficiencia renal aguda o fenómenos tromboembólicos.

## SUMMARY

### THE USE OF APROTININ IN HEART TRANSPLANTATION

#### Background

As it is known, in presence of none endothelial surfaces, blood activates mechanisms which at the same time stimulates the coagulation and fibrinolysis path. This occurs during extraorporeal circulation where, the administrated heparin cannot completely inhibit this effects. Aprotinin is a seric and plasmatic protease inhibitor, like plasmin and kalikrein. It plays an active part in coagulation mechanism. On the other side, heart transplant surgery has high risk factors of post-operative blood loss, like: oral anticoagulation administrated to waiting list patients; hepatic congestion for right ventricular failure; high frequency of previous open heart surgery and the long extension sutures to be done.

#### Method

We analized a population of 23 heart transplanted patients; 12 received 2,500,00 IU aprotinin (AP group), and 11 without this drug (C group).

#### Results

The AP group showed less blood loss, as well as less homologous blood requirements (in both  $p < 0.05$ ). In this group reoperation for blood loss was not necessary, but in the C group 2 patients were re-explored. No significant differences were found in coagulation controls. No drug adverse effects were found.

#### Conclusions

Aprotinin is effective in reducing bleeding and transfusion requirements, without increasing the incidence of adverse effects.

**Key words** Aprotinin - Heart transplantation - Fibrinolysis - Post-operative blood loss

## BIBLIOGRAFIA

1. Henry Edmunds Jf L. Why cardiopulmonary bypass makes patients sick: strategies to control the blood-synthetic surface interface. *En: Karp RB, Laks H, Wechsler AS. Advances in Cardiac Surgery, Vol 6. Chigago, Mosby-Year Book, 1995; 131-167.*
2. Coughlin SR, Vu TKH, Hung DT y col. Characterization of a functional thrombin receptor. *J Clin Invest 1992; 89: 351-355.*
3. Vander Salm TJ, Ansell JE, Okike ON y col. The role of epsilon-amino caproic acid in reducing bleeding after cardiac operation: a double blind randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg 198; 95: 538-540.*

4. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM y col. Treatment with demopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery: a double-blind randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 314: 402-406.
5. Royston D, Taylor KM, Bidstrup BP, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeated open heart surgery. *Lancet* 1987; 1: 1289-1291.
6. Havel M, Teufelsbauer H, Knobl P, Dalmatiner R, Jaksch J, Zwolfer W y col. Effect of intraoperative aprotinin administration on postoperative bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 968-972.
7. Nagaoka H, Innami R, Murayama F y col. Effects of aprotinin on prostaglandin metabolism and platelet function in open heart surgery. *J Cardiovasc Surg* 1991; 32: 31-37.
8. van Oeven W, Harder M, Roozendaal KJ, Eijnsman L, Wildevur CR. Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 788-797.
9. Grosse H, Lobbes W, Frambach M, von Broen O, Ringe B, Barthels M. The use of high dose aprotinin in liver transplantation: the influence on fibrinolysis and blood loss. *Thrombosis Research* 1991; 63: 287-297.
10. Chartrand C, Dumont L, Stanley P. Value of fibrin sealant in heart transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21 (2): 3347-3348.
11. Props JW, Siegel LC, Feeley TW. Effect of aprotinin on transfusion requirements during repeat sternotomy for cardiac transplantation surgery. *Transplant Proc* 1994; 26 (6): 3719-3721.
12. Havel M, Owen AN, Simon P, Teufelsbauer H, Zwoelfer W, Lacsokovics A y col. Decreasing use of donated blood and reduction of bleeding after orthotopic heart transplantation by use of aprotinin. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 348-349.
13. Concha M, Muñoz I. Experience with low-dose aprotinin. *En: Blood conservation with of aprotinin*. Philadelphia, Hanley & Belfus Inc, 1995; 293-312.
14. Radovancevic B, Radovancevic R, Bracey A, Vaughn W, McAllister H, Frazier O. Factors influencing bleeding and blood use after transplantation. Meeting ISHLT, Boca Ratón, 1994; resumen N° 99.