

ORIGINALES

Aprotinina y aneurismas toracoabdominales Estudio preliminar

S. Llagostera* - M. Genové**, - J. R. Escudero* - R. Rivero** - M. D. Lloret* - J. Fontcuberta*** - J. I. Casas** - E. Viver*

**Fundación de Gestión Sanitaria
del Hospital de San Pau
Universidad Autónoma de Barcelona (España)**

RESUMEN

La hemorragia y la necesidad de aportar hemoderivados en la cirugía aórtica toracoabdominal comporta una problemática, no tan sólo la derivada de la logística propia del banco de sangre, sino también la derivada de la politransfusión en sí. Se ha efectuado un estudio preliminar mediante una estrategia farmacológica utilizando «aprotinina» (inhibidor de la fibrinólisis) en una serie de aneurismas toracoabdominales comparando su efecto (pérdidas hemáticas totales) respecto a los casos en que no se utilizó, observándose una clara reducción de las necesidades transfusionales en los casos en que fue utilizada la «aprotinina».

SUMMARY

After some preliminary surgical considerations about 18 thoracoabdominal aneurysms, we go into the subject of the task: the hemorrhagic aspect and the role of the Aprotinina against such complication. We state the authors's experience and the results that are achieved, which are beneficial to prevent some blood loses in vascular surgery.

Introducción

Dentro del estudio de la historia natural de los aneurismas aórticos toracoabdominales, se ha

demostrado que tan sólo el 24% de los pacientes tratados de forma conservadora permanecían vivos al cabo de dos años de haber sido diagnosticados, existiendo una mortalidad del 50% relacionada directamente con la ruptura de los mismos (1). Su tratamiento quirúrgico ha alterado favorablemente el pronóstico. Etheredge et al. (2), efectuaron en 1955 la primera reparación con un homoinjerto. Algo más tarde, DeBakey et al. (3), desarrollaron la técnica de utilizar una prótesis a modo de «bypass» paralelo al aneurisma, pero los resultados no empezaron a ser satisfactorios hasta la introducción de la técnica de inclusión de Crawford (4).

A pesar del progreso constante tanto en la técnica quirúrgica como en la anestésica, la alternativa quirúrgica se asocia todavía a una morbi-mortalidad significativa y dentro de ella existe la problemática derivada del uso extensivo de hemoderivados en estas intervenciones lo que conlleva a la práctica una difícil solución.

La hemorragia y la necesidad de aportar hemoderivados en la Cirugía Vascular y fundamentalmente en la cirugía de los aneurismas aórticos toracoabdominales, representa no tan sólo un problema sino que también un gran reto.

A pesar de las mejoras de las técnicas quirúrgicas de los programas de autotransfusión (cell-saver), hemodilución intraoperatoria y reposición de sangre de los drenajes, se suelen precisar un gran número de unidades de hematíes en este tipo de cirugía. El problema se magnifica cuando se han infundido gran cantidad de concentrados de hematíes, pues se hace necesario el aporte de plaquetas y/o plasma.

El uso de hemoderivados somete al paciente al riesgo de reacciones transfusionales, de aloinmunización contra componentes sanguíneos, transmisión

* Servicio de Angiología y Cirugía Vascular.

** Servicio de Anestesia.

*** Unidad de Coagulación.

de enfermedades víricas (hepatitis postransfusional, virus de la inmunodeficiencia humana, HTLV-I, citomegalovirus) (5, 6), o incluso al de la enfermedad del injerto versus huésped postransfusional (7). Por todo lo anterior y ante la escasez de productos hemoderivados, se tiende a restringir su utilización.

Durante estos últimos años están tomando auge una serie de estrategias de tipo farmacológico, con el fin de intentar disminuir la tendencia hemorrágica en estas intervenciones que suponen una gran exposición de superficie cruenta, aparte de las pérdidas propias de la técnica en sí (clampajes y desclampajes, disección extensa del retroperitoneo, etc.).

Uno de los fármacos que mayor interés ha despertado es la *aprotinina*. Se ha utilizado con éxito a altas dosis para reducir por un lado las pérdidas sanguíneas de los enfermos sometidos a «bypass» cardio-pulmonar (8, 9), y por ende el número de reintervenciones (10).

El *Trasylol*® (nombre genérico de la sustancia activa: aprotinina) es un inactivador de la kallicreína descubierto en órganos del ganado por Kraut et al. en 1930 y fue utilizado clínicamente por primera vez en una pancreatitis aguda por E. K. Frey en 1953 (11, 12).

La aprotinina es una *serpina* (inhibidor de serina-proteasas) que inhibe de forma efectiva a la plasmina, kallicreína y otros enzimas como la tripsina y quimotripsina. Es un eficaz antifibrinolítico que preserva a las plaquetas del efecto de las proteasas activadas. En concreto parece ser que protege a la glicoproteína Ib plaquetar de su degradación por la plasmina. Está demostrado ser un fármaco muy útil y que tiene un papel importante en la circulación extracorpórea (CEC), hepatopatías, transplantes cardíacos y hepáticos, y en todas aquellas cirugías que comporten grandes pérdidas hemáticas (13).

El objeto de este estudio preliminar es validar o no su utilidad en la cirugía aórtica toracoabdominal, por lo que se ha estudiado su eficacia en una serie de aneurisma aórticos toracoabdominales, valorando las pérdidas sanguíneas y las necesidades de hemoderivados.

Material y métodos

Desde febrero de 1988 a octubre de 1994 se han intervenido 18 pacientes, afectos de diversas varie-

dades de aneurismas aórticos toracoabdominales según la clasificación de Crawford (4) Tipo I (6), II (4), III (4), IV (3), Micótico (1), siendo la edad media de 61,3 años (30-74). Como antecedentes cabe destacar que la totalidad tenían el hábito tabáquico, y cumplían criterios de limitación crónica al flujo aéreo (LCFA) el 66,6%, HTA (86,6%), cardiopatía isquémica (46,6%) y la insuficiencia renal moderada (20%) fueron los antecedentes patológicos más destacables. En un caso se había efectuado cirugía aórtica previa, y en otro era un aneurisma postdissección aórtica tipo IIIb según la clasificación de DeBakey (3).

La cirugía fue electiva en 17 casos y urgente por hemotórax post-fisuración en un caso.

El standard preoperatorio ha consistido en pruebas de bioquímica general, coagulación, Rx Tórax, ECG, y se ha prestado especial atención a las pruebas funcionales respiratorias y a la medida incruenta por Ecodoppler de la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo, que ha tenido una media del 72% (55-85).

En 10 pacientes se ha utilizado la aprotinina con el fin de disminuir las pérdidas hemáticas. La dosis inicial, equivalente a 2 millones KIU (kallikrein inactivator unit) que corresponde a 280 mg de aprotinina, se administró de forma lenta durante 15-20 min. después de la inducción anestésica. La dosis de mantenimiento ha sido mediante administración continua durante la intervención y hasta que ésta finaliza a razón de 500.000 KIU cada hora.

Todos los pacientes fueron catalogados de ASA IV desde el punto de vista anestésico. La inducción anestésica se ha efectuado preferentemente con etomidato, que es mejor tolerado que el pentotal, la intubación selectiva con O_2 al 100%, y el mantenimiento de la misma mediante una anestesia balanceada con halogenados, y en un caso neuroleptoanalgésia. Las drogas más utilizadas han sido vasodilatadores (solinitrina y nitroprusiato), agentes inotropos, y diuréticos del asa de Henle y osmóticos. Asimismo, a fin de prevenir la intensa acidosis metabólica generada durante el clampaje, se realiza una perfusión continua de 0,05 mEq CO_3HNa 1M/Kg./min.

La utilización de autotransfusor (cell-saver) ha podido ser llevada a cabo en 11 casos-

El abordaje quirúrgico (Fig. 1) ha sido mediante

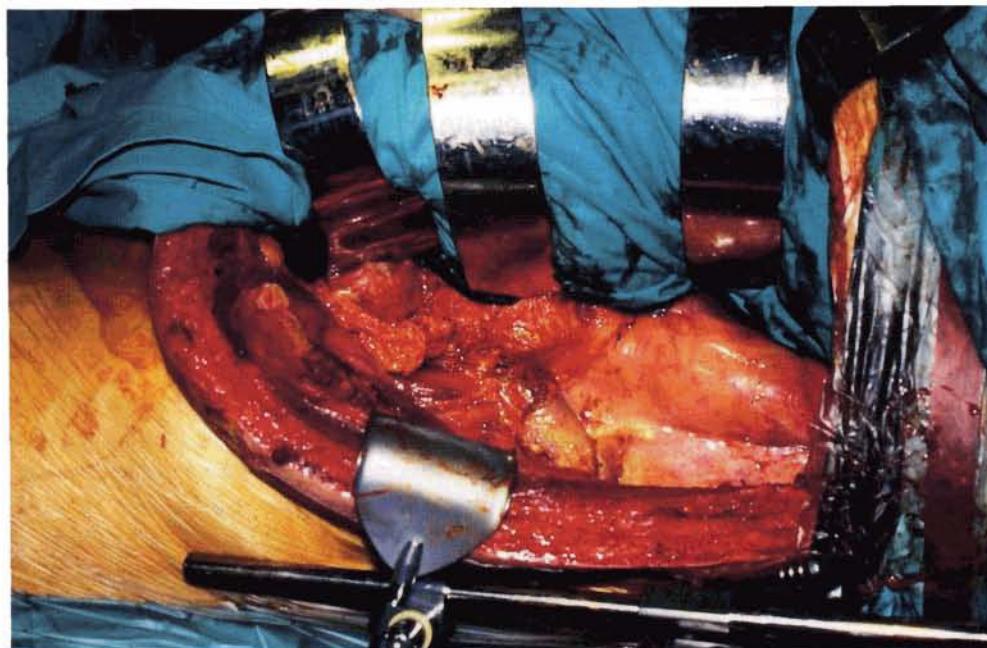


Fig. 1. Campo operatorio.



Fig. 2. Pastilla. Troncos viscerales.

una toracofrenolaparotomía por 5.^º-6.^º espacio intercostal y la frenotomía ha sido circular o radial, dependiendo de los casos en que el abordaje combinado abdominal haya sido retroperitoneal directo o bien transperitoneal con posterior maniobra de Mattox (decolación izquierda).

Se ha efectuado un clampaje directo aórtico, sin ninguna derivación o shunt en 16 casos y en dos casos se ha utilizado una derivación extracorpórea temporal fémoro-femoral. Se ha utilizado la técnica de inclusión descrita por ES. Crawford (4) (Fig. 2). Se han perfundido los riñones con suero Ringer Lactato a 4 °C; las intercostales de T₈-T₁₁, a modo de pastilla, se han incluido en la anastomosis proximal cuando ha sido posible (3 casos).

Resultados

En la tabla aparte se expone de forma global un resumen de los resultados:

Tipo	Pérdidas	Clampage	Paraplejia	Exitus
I (6)	2.720 ml	29'	1 (paresia)	-
II (4)	2.900 ml	41'	1 (28')	1 (intraop)
III (4)	10.000 ml	75'	-	2 (postop)
IV (3)	2.950 ml	40'-	-	-
Micóticos (1)	1.500 ml	40'-	-	-

Resultados globales

La mortalidad operatoria (30 días) ha sido de 3 pacientes siendo la insuficiencia respiratoria (9 casos), insuficiencia renal transitoria (7 casos), paraplejia (1 caso), paraparesia (1 caso) y fallo cardíaco (2 casos) la morbilidad asociada a la cirugía (Tabla I).

Desde el punto de vista del estudio en cuanto a valorar pérdidas hemáticas de las primeras 24 h, la no utilización de aprotinina (8 casos) ha conllevado unas pérdidas medias de 5.083 ml, mientras que

cuando se ha utilizado (10 casos), las pérdidas medias han quedado reducidas a 2.260 ml (Tabla II).

La utilización del autotransfusor (cell-saver) en 11 casos ha puesto asimismo en evidencia una menor necesidad y por ello una menor demanda de hemoderivados procedente de banco de sangre. La cantidad media de concentrados de hematíes precisados cuando no se ha utilizado (7 casos) ha sido de 5,2 mientras que cuando su utilización ha sido llevada a cabo (11 casos) la necesidad media se ha visto reducida a 2,1 concentrados (Tabla III).

La utilización concomitante de aprotinina y autotransfusor (10 casos), ha conllevado que en dos casos, no fuera preciso el aporte de hemoderivados exógenos durante el peroperatorio, si bien un caso precisó transfusión en las siguientes 24 h. Dado el escaso número de casos, no se ha establecido un análisis a fin de valorar una significancia estadística de estos hallazgos.

No se ha constatado ninguna reacción alérgica con la utilización de la aprotinina, ni tampoco ninguna complicación tromboembólica por el hecho de estar inhibiendo la fibrinolisis fisiológica.

**A.A.T.A.
MORBILIDAD - RESULTADOS**

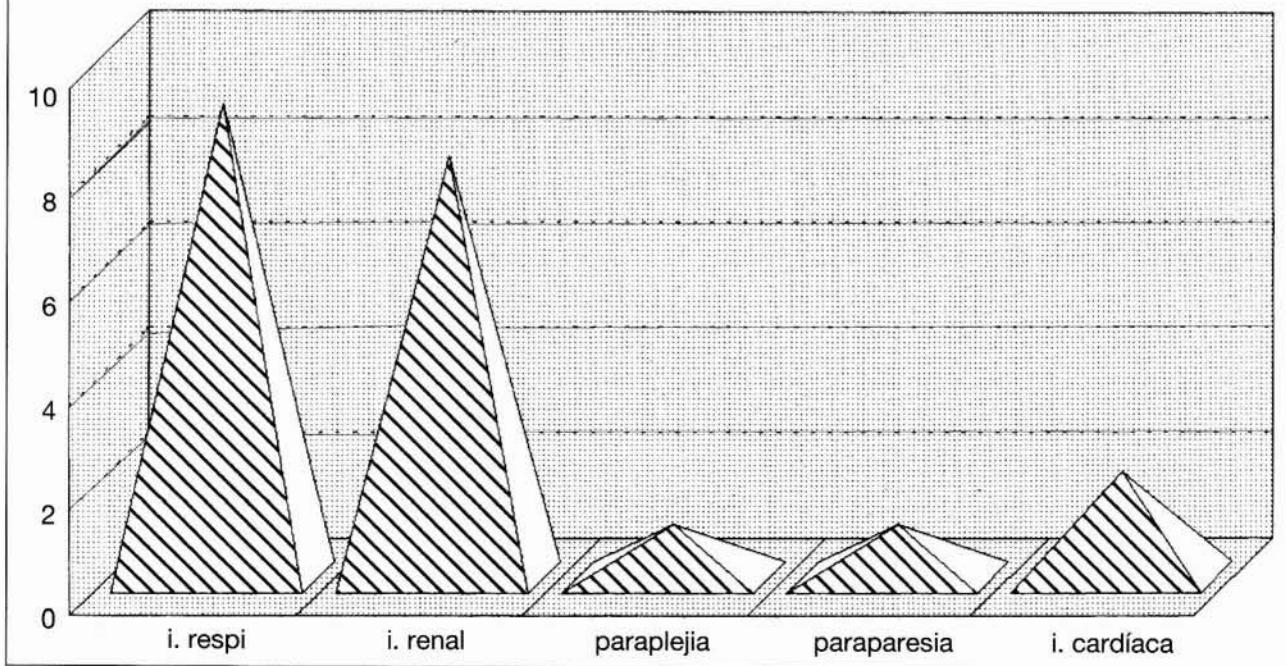
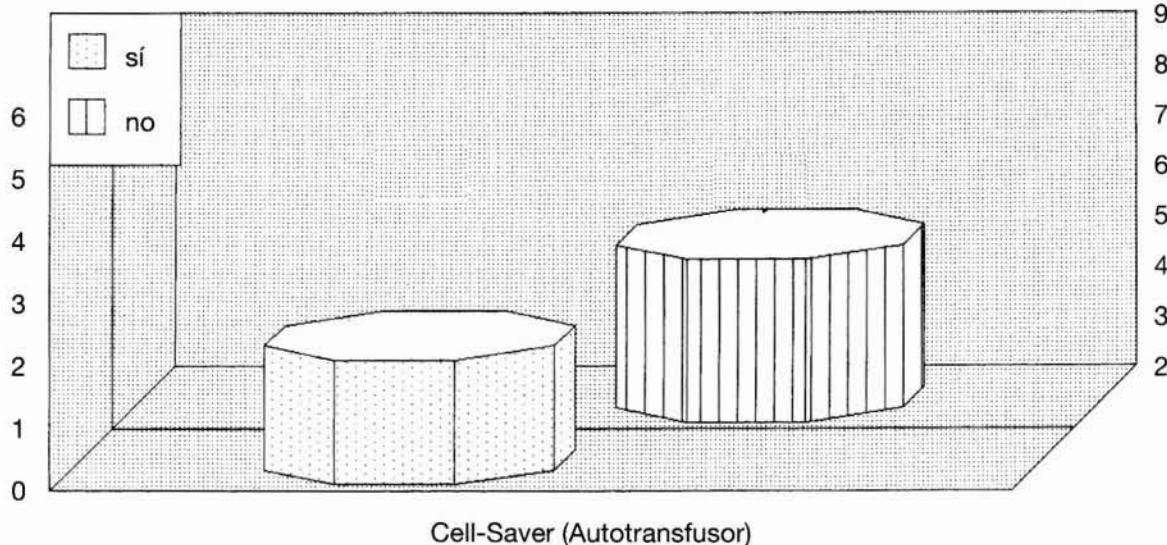


Tabla I

A.A.T.A.
BANCO DE SANGRE - RESULTADOS

hematíes



hematíes

Tabla II

A.A.T.A.
PERDIDAS DE SANGRE - RESULTADOS

ml

ml

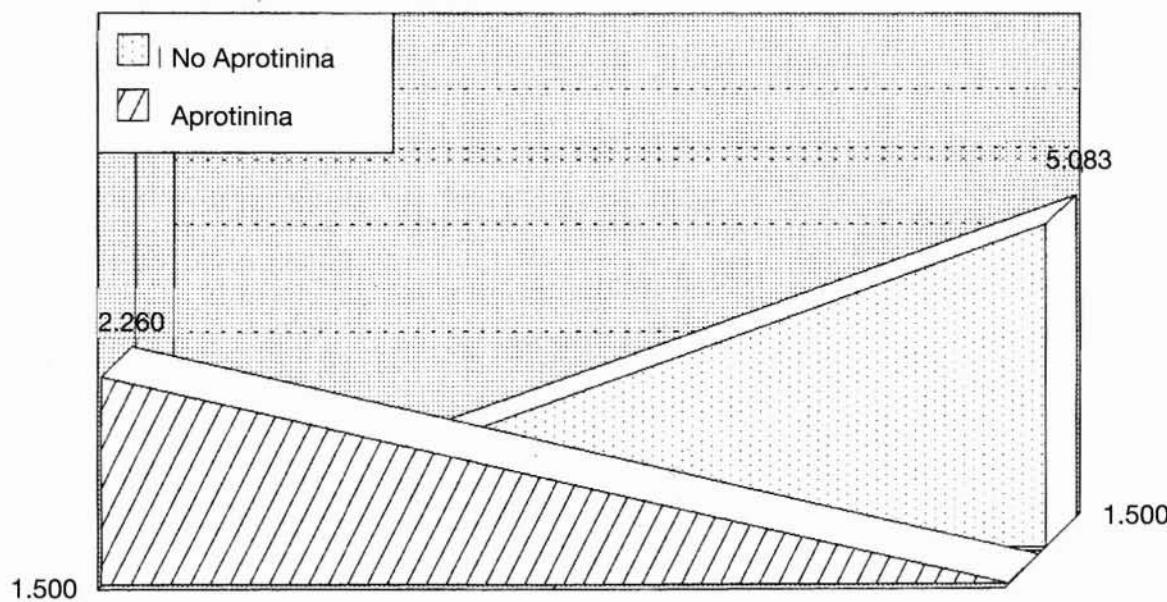


Tabla III

Discusión

La coagulopatía de consumo que se da en una coagulación intravascular diseminada (CID) es relativamente inusual en los casos de cirugía electiva media, si bien es bastante frecuente en ciertos tipos de cirugía aórtica, particularmente si hay «shock» preoperatorio o peroperatorio.

Una vez se generaliza la CID (grandes heridas, clampajes aórticos altos, etc.) resulta en una gran depleción en factores de coagulación y plaquetas y una activación de la fibrinólisis, conllevando un sangrado de zonas que anteriormente no lo eran. El aporte de plaquetas y plasma fresco tan sólo soluciona el problema parcialmente, pues la activación del proceso fibrinolítico persiste dado el aporte continuo de substrato (14).

La inhibición de la fibrinólisis en estos casos supone el reto de poder controlar una parte del sangrado no controlable directamente por el cirujano.

La actividad antifibrinolítica de la aprotinina, en contraste con los antifibrinolíticos sintéticos, está basada en la inhibición de la actividad proteolítica de la plasmina activa, asimismo no sólo protege

el substrato directo de la plasmina (fibrina) contra la lisis, sino también el fibrinógeno, el factor V y VII de la coagulación y también las α_2 -globulinas del suero (Tabla IV) y asimismo una de las formas de acción es reduciendo la inhibición plquetar provocada por la heparinización sistémica en los pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar (15, 16), conllevando una reducción de pérdidas hemáticas en este tipo de intervenciones de un 50% (17), como asimismo se ha visto su utilidad en los transplantes hepáticos, cuando se han comparado un grupo con aprotinina y otro sin, evidiéndose que la incidencia de fibrinólisis mostrada por tromboelastograma fue del 76% en el grupo control versus un 16% en el grupo con aprotinina, y se redujeron las pérdidas hemáticas en un 50% (18).

La inyección intravenosa de aprotinina, es inmediatamente seguida por una rápida caída en la concentración sanguínea debido a la rápida distribución en todo el espacio extracelular.

La eliminación es principalmente a través del riñón. Las reacciones anafilácticas tras su administración son posibles pero raras (<0,1%), y ocurren parti-

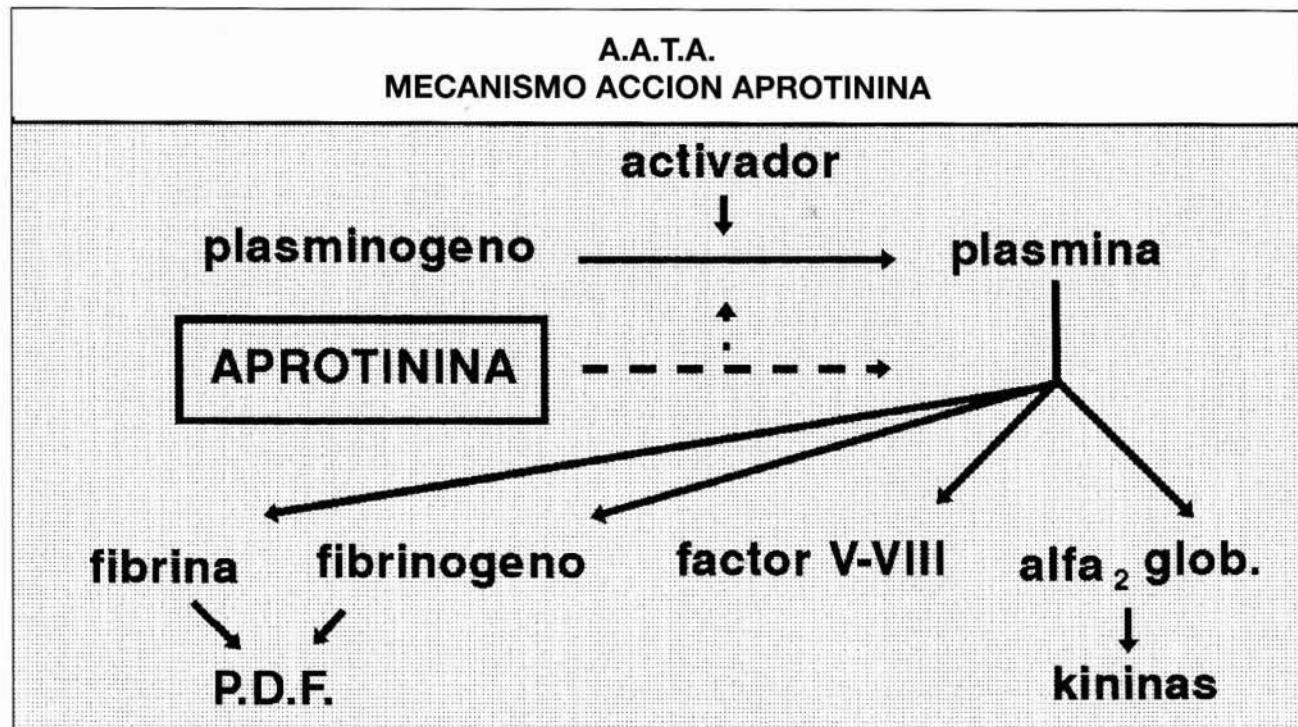


Tabla IV

cularmente en aquellos pacientes en los que se ha administrado de forma intermitente.

Se han encontrado alteraciones en los parámetros de la coagulación en forma de resistencia a la heparina, cuando se ha administrado conjuntamente, si bien se han normalizado al cabo de una hora de haber suspendido la administración de la aprotinina (19).

De esta forma la aprotinina se convierte en el fármaco de elección en los casos de hiperfibrinólisis debido a una desproporción aguda de plasmina-antiplasminas.

La hiperfibrinólisis secundaria combinada con una CID es corregida de una forma más eficaz por un inhibidor específico de la plasmina (aprotinina), más que por grandes volúmenes de plasma y sangre, que no hacen más que proporcionar más substrato a la enzima activada.

Por su capacidad de inhibir directamente la plasmina libre, la aprotinina no puede ser reemplazada por ningún otro fármaco antifibrinolítico como puedan ser el ácido tranexámico o aminocaproico. Dado que inhibe también complejos plasminógeno-estreptokinasa, es el antídoto de elección en la terapia trombolítica cuando una hemorragia se hace incontrolable.

Conclusiones

Así como en Cirugía Cardíaca está aceptada la utilidad de la aprotinina, asimismo, su utilización en cirugía aórtica toracoabdominal parece conllevar una menor cuantía significativa de las pérdidas hemáticas, que junto con la utilización del autotransfusor haría que el apoyo logístico por parte del banco de sangre, con toda la problemática intrínseca y extrínseca que conlleva la transfusión, quede minimizada. Es de esperar que la continuación en el estudio nos lleve a conclusiones más significativas en un futuro.

BIBLIOGRAFIA

- CRAWFORD, DE NATALE, R. W.: Thoracoabdominal aortic aneurysm: observations regarding the natural course of the disease. *J Vasc Surg*, 1986; 3:578-82.
- ETHEREDGE, S. N.; YEE, J.; SMITH, J. V.; SCHONBERG, S.; GOLDMAN, M. J.: Successful resection of a large aneurysm of the upper abdominal aorta and replacement with homograft. *Surgery*, 1955; 38:1.071-81.
- DEBAKEY, M. E.; MCCOLLUM, C. H.; GRAHAM, J. M.: Surgical treatment of aneurysms of descending thoracic aorta: long-term results in 500 patients. *J Cardiovasc Surg*, 1978; 19:571-6.
- CRAWFORD, E. S.: Thoracoabdominal and Abdominal aortic aneurysms involving renal, superior mesenteric and celiac arteries. *Ann Surg*, 1974; 179:763-72.
- WARD, J. W.; HOLMBERG, S. D.; ALLEN, J. R., et al.: Transmission of human immunodeficiency virus (HIV) by blood transfusion screened as negative for HIV antibody. *N Engl J Med*, 1988; 318:473-8.
- COHEN, N. D.; MUÑOZ, A.; REITZ, B. A., et al.: Transmission of retroviruses by transfusion of screened blood in patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med*, 1989; 320:1.127-6.
- VOGELSANG, G. B.: Transfusion-associated graft-versus-host disease in nonimmunocompromised host. *Transfusion*, 1990; 30:101-3.
- VAN OEVEREN, W.; JANSEN, N. J. G.; BIDSTRUP, B. P., et al.: Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1987; 44:640-5.
- BIDSTRUP, B. P.; ROYSTON, D.; SAPSFORD, R. N.; TAYLOR, K. M.: Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose of protinin (trasylool). *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989; 97:364-72.
- SETHI, G. K.; COPELAND, J. G.; GOLDMAN, S., et al.: Implications of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15:15-20.
- AMRIS, C. J.: Inhibition of fibrinolytic and thrombolytic activity by Trasylool. *Scand J Haemat*. 3, 19-32 (1966).
- Inhibitor of proteinases. Trasylool. A Dry Operation. Bayer. Literature Service. 1992.
- VAN OERVEREN, W.; EIJSMAN, L.; ROOZENDAAL, K. J.; WILDEVUUR, C. R.: Platelet preservation by aprotinin during cardiopulmonary bypass (letter). *Lancet*, 1988; 1:644.

14. F. WILLIAM BLAISDELL.: Hemostasis and Thrombosis. *Vascular Surgery. A Comprehensive Review*. 2nd Edition Edited by Wesley S. Moor, M. D. 1986.
15. LINDSAY, C. H. JOHN.: Correspondence. Aprotinin and cardiac surgery. *B M J*, 303:6.808; 991-992. 1991.
16. BOLDT, J.; ZICKMANN, B.; CZEKE, A., et al.: Blood Conservation Techniques and Platelet Function in Cardiac Surgery. *Anesthesiology*, 1991, 75; 3:426-432.
17. BLAUFHUT, B.; GROSS, CH.; NECEK, S., et al.: Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991; 101; 6:958-67.
18. GROSSE, H.; LOBBES, W.; FRAMBACH, M., et al.: The use of high dose aprotinin in liver transplantation: the influence on fibrinolysis and blood loss. *Thrombosis Research*, 1991, 63:3; 287-297.
19. GERSBACH, B.; LAMMLE, B.; SCHUPBACH, P., et al.: Major Coagulation Disorders when using Aprotinin-observation on a Case. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 1991; 39:4, 196-8.