

# Influencia de la aprotinina en el sangrado postoperatorio de la artroplastia total de rodilla

E. López-Anglada, J. Paz-Aparicio, D. Bertrand, J. Gosálbez, D. Núñez-Batalla y J. Paz-Jiménez

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología-I del Hospital Universitario de Asturias (HUCA).

**Objetivo.** Estudiar el efecto de la administración de aprotinina sobre el sangrado postoperatorio de la artroplastia total de rodilla.

**Material y método.** Estudio retrospectivo sobre 64 pacientes divididos en un grupo de casos (30 pacientes) que recibió una dosis de aprotinina de  $2 \times 10^6$  unidades inhibidoras de kalicreína (KIU), y un grupo de control (34 pacientes) que no recibió ninguna dosis del fármaco. Se estudiaron la hemoglobina, el hematocrito y el número de plaquetas en hemogramas preoperatorio y postoperatorio (entre las 6 y 12 horas y a las 24 horas de la intervención). Se registró el volumen de sangre obtenido por los drenajes de Redon. Se contabilizó el número de concentrado de hematíes transfundidos en cada caso.

**Resultados.** Los pacientes a los que se administró aprotinina tuvieron un menor descenso de los valores de hemoglobina y hematocrito y un menor volumen de sangre recogido en los drenajes de Redon que el grupo control. Durante el postoperatorio se transfundió a menos pacientes del grupo de casos que del grupo de control. Las diferencias entre los valores estudiados de ambos grupos resultaron estadísticamente significativas.

**Conclusión.** La administración de aprotinina contribuye a reducir el descenso de hemoglobina y hematocrito, así como las pérdidas en los drenajes y la administración de hemoderivados en el postoperatorio de la artroplastia total de rodilla.

**Palabras clave:** aprotinina, hemostasia, rodilla, artroplastia.

Muchos procedimientos de Cirugía Ortopédica y Traumatología están asociados a pérdidas de sangre importante que implican la necesidad frecuente de transfundir concen-

**Correspondencia:**

E. López-Anglada  
C/ Álvarez Lorenzana 9, 3.<sup>o</sup> A.  
33006 Oviedo. Asturias.  
Correo electrónico: elanglada@terra.es

Recibido: noviembre de 2003.

Aceptado: enero de 2004.

## Effect of aprotinin on postoperative bleeding in total knee replacement

**Aim.** To study the effect of the administration of aprotinin on postoperative bleeding in total knee replacement (TKR).

**Materials and methods.** A retrospective study was performed on 64 patients divided into a treatment group (30 patients) that received a dose of aprotinin of  $2 \times 10^6$  inhibitory units of kallikrein and a control group (34 patients) that did not receive any drug. Different variables were studied: hemoglobin, hematocrit, and platelets in preoperative and postoperative (6-12 hs and 24 hs) hemograms. The volume of blood in Redon high-vacuum drainage was registered. The number of packed red blood cell concentrate (pRBC) units transfused were also registered.

**Results.** The patients that received aprotinin had a smaller decrease of hemoglobin and hematocrit than the patients in the control group. The volume of blood collected in the Redon drainage for these patients was also smaller than in the control group. During the postoperative period fewer patients in the treated group received transfusions than in the control group. The differences in the variables studied in both groups were statistically significant.

**Conclusion.** The administration of aprotinin helps reduce the fall in hemoglobin and hematocrit, the blood losses into drainage and the administration of transfusions during the postoperative period in TKR.

**Key words:** aprotinin, hemostasis, knee, arthroplasty.

trados hemáticos y derivados de sangre homóloga al paciente<sup>1</sup>. Entre estos procedimientos merecen destacarse las artroplastias de cadera y de rodilla, las artrodesis raquídeas complejas y las intervenciones para exéresis de tumores.

Uno de los objetivos principales en el manejo de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía es la reducción de pérdidas sanguíneas y la disminución consiguiente de la necesidad de transfusión de sangre alogénica<sup>2</sup>.

A pesar de los progresos realizados no deja de ser importante la cantidad de complicaciones que pueden asociarse a las transfusiones (transmisión de agentes infecciosos,

reacciones inmunológicas inmediatas, reacciones inmunológicas tardías y reacciones no inmunológicas<sup>3</sup>.

Se deben aplicar técnicas complementarias a la cirugía que permitan un menor empleo de hemoderivados homólogos, tanto disminuyendo el sangrado perioperatorio como maximizando el aprovechamiento de los hemoderivados administrados. Estas medidas pueden afectar a diferentes niveles, integrando tanto un replanteamiento de las indicaciones de transfusión, como programas de transfusión autóloga, técnicas de hipotensión controlada, sistemas de recuperación de sangre o empleo de diferentes fármacos para minimizar las pérdidas sanguíneas<sup>4</sup>. Uno de estos fármacos es la *aprotinina*.

La aprotinina es una sustancia inhibidora de las proteasas de amplio espectro, con una gran variedad de efectos sobre el sistema de la coagulación, función plaquetaria e inflamación<sup>5</sup>, que se encuentra en los mastocitos de los mamíferos y en muchas otras especies animales.

El mecanismo exacto mediante el cual la aprotinina ejerce su función hemostática no es del todo conocido, y presenta múltiples interrogantes difíciles de responder en la actualidad<sup>5,6</sup>.

La aprotinina está indicada para reducir la hemorragia y las necesidades transfusionales durante el perioperatorio de intervenciones de cirugía cardíaca en particular<sup>7,8</sup>, y en general en pacientes con alto riesgo de pérdida hemática importante.

Otro aspecto importante es el hecho de que la utilización de la aprotinina no está exenta de riesgos o efectos secundarios, y que su utilización persigue un objetivo que quizás podría obtenerse mediante la aplicación de métodos alternativos más seguros<sup>9</sup>.

Los efectos adversos más importantes atribuidos a la aprotinina son la posibilidad de desencadenar fenómenos trombóticos<sup>8,10,11</sup>, alteraciones de la función renal<sup>5</sup> y reacciones alérgicas<sup>12-14</sup>. Generalmente, se tolera bien, pero al administrarse por una vía periférica se puede producir de forma ocasional tromboflebitis localmente.

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de la utilización de la aprotinina sobre el sangrado postoperatorio de la artroplastia total de rodilla.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Selección de pacientes

Para la realización del estudio se contó con un grupo de 64 pacientes, 18 varones y 46 mujeres de edades comprendidas entre los 42 y los 85 años, a los que se realizó una artroplastia total de rodilla.

De este grupo, 30 pacientes (21 mujeres [70%] y 9 hombres [30%]) constituyen el grupo de casos a los que se les administró el fármaco. Éstos tenían una media de edad

de  $72,1 \pm 7,6$  años, con un rango de 42 a 85 años. Los pacientes del grupo de casos se obtuvieron de modo prospectivo a partir de los sucesivos ingresos para la realización de artroplastia total de rodilla en el hospital a partir del 27 de julio de 2001 hasta el 28 de febrero de 2003.

Los restantes 34 pacientes, intervenidos entre el 27 de julio de 2000 y el 26 de julio de 2001, son el grupo control (25 mujeres [73,5%] y 9 hombres [26,5%]). En el grupo control, la media de edad fue de  $69,2 \pm 7,9$  años, con un rango de 45 a 82 años. No se encontró significación estadística para la diferencia de edades y sexos entre ambos grupos. Para los controles se optó por seleccionar un grupo de pacientes coetáneos del archivo de historias clínicas del Hospital Central Universitario de Asturias (HUCA). De este modo, los pacientes del grupo de controles fueron elegidos al azar entre los intervenidos de artroplastia total de rodilla con una técnica anestésica y quirúrgica semejante a la del grupo de casos durante el año anterior al del inicio del estudio (período 27 de julio de 2000 a 26 de julio de 2001).

En la actualidad el equipo de anestesistas del quirófano de Cirugía Ortopédica y Traumatología optan por la utilización de la aprotinina de forma sistemática en las artroplastias totales de rodilla y de cadera, siempre que las características del paciente y su estado general sean los adecuados para su administración, por el importante beneficio que supone la reducción del sangrado postoperatorio. Con el presente estudio se ha pretendido no modificar en ningún momento el tratamiento médico y quirúrgico y las atenciones de enfermería recibidas por cada uno de los pacientes incluidos en el mismo, respecto a los que son habituales en este tipo de procedimiento. Por este motivo los pacientes del grupo de control se eligieron entre los intervenidos de artroplastia total de rodilla durante el período inmediatamente anterior al inicio de la utilización sistemática de aprotinina en este tipo de intervenciones en nuestro hospital.

### Administración de aprotinina

La técnica anestésica practicada fue de tipo locoregional en todos los pacientes del presente estudio, y fue llevada a cabo por los anestesistas habituales del quirófano de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

Tras realizarse la técnica anestésica el grupo de casos recibió la administración del fármaco diez minutos antes de iniciar la dosis terapéutica de aprotinina; se procedió a inyectar vía intravenosa una dosis de prueba de 1 ml equivalente a 10.000 unidades de inhibición de kalicreína (KIU), con la finalidad de descartar cualquier tipo de reacción adversa al fármaco. A continuación, y después de comprobar que no se produjeron reacciones adversas a los 10 minutos de administrar al paciente la dosis de prueba, se inició la administración del fármaco, consistente en 2.000.000 KIU en inyección intravenosa lenta. De este modo 1.000.000 KIU se perfunden antes de que se instaure la isquemia mediante manguito neu-

mático en el miembro intervenido, y 1.000.000 KIU restante se administra una vez establecida la isquemia. El volumen aportado equivale a la suma del contenido de 4 frascos de 50 ml de preparado, cada uno de los cuales contiene 500.000 KIU de aprotinina. Acabada esta dosis el paciente no recibe más cantidad de aprotinina en el tiempo que dura la intervención y su estancia en el hospital. El grupo control no recibió ninguna dosis del fármaco.

El tiempo quirúrgico medio en el grupo de casos fue de  $86,5 \pm 7,2$  minutos, con un máximo de 120 y un mínimo de 60 minutos. El tiempo quirúrgico medio en el grupo de controles fue de  $92,1 \pm 18,9$  minutos, siendo el tiempo máximo 145 y el mínimo 50 minutos. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo quirúrgico entre un grupo y otro.

### Manguito de isquemia

A todos los pacientes incluidos en el estudio les fue practicada isquemia en el miembro inferior objeto de intervención, mediante un manguito neumático colocado en el muslo con una presión de inflado de entre 300 y 400 mmHg después de exprimir la extremidad con una venda elástica de Esmarch.

El tiempo de isquemia medio en el grupo de casos fue de  $76,4 \pm 19,6$  minutos, con un máximo de 120 y un mínimo de 48 minutos y en el grupo de controles fue de  $84,7 \pm 19$  minutos, con un máximo de 120 y un mínimo de 45 minutos. No se apreció diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de isquemia de un grupo y otro.

En todos los casos se realizó un vendaje compresivo del miembro intervenido, que junto con los drenajes de Redon, se retiró al tercer día postoperatorio.

### Implante

En todos los pacientes incluidos en el estudio la intervención consistió en una artroplastia total primaria de rodilla. El implante no fue el mismo en todas las intervenciones, pero sí se tuvo en cuenta que fuera cementado tanto el componente femoral como el tibial de la prótesis en todos los pacientes a los que se estudió.

### Parámetros analizados

Para el estudio se consideraron los valores de hemograma, hematocrito y plaquetas obtenidos en cada paciente en tres momentos diferentes. Una primera muestra constituye la extracción preoperatoria, que pretende mostrar la situación basal de cada paciente antes de ser operado. La segunda muestra presenta la situación entre las 6 y las 12 horas tras la intervención, período en el que rutinariamente se hace un hemograma de control en la sala de despertar o de reanimación del Servicio de Anestesiología para decidir el traslado a la planta de hospitalización del paciente interve-

nido y realizar una transfusión si fuera necesario. La última muestra se realiza a las 24 horas de la intervención. Se pretendía comprobar si existían diferencias entre los hemogramas postoperatorios obtenidos en un grupo y otro.

Se contabilizó la cantidad de concentrado de hematíes administrado a cada paciente. Los criterios para la realización de transfusiones a los pacientes intervenidos fueron los habituales para pacientes quirúrgicos del servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, que se resumen como una combinación de los siguientes aspectos: a) concentración de hemoglobina postoperatoria por debajo de 8 g/dl; b) situación hemodinámica del paciente, y c) si el volumen de sangre y exudado recogido en los drenajes de Redon durante las primeras 12 horas son superiores a 500 cc.

También se contabilizaron los volúmenes de sangre y exudados recogidos en los drenajes de Redon. En todos los casos los drenajes se mantuvieron hasta el tercer día después de la intervención.

Para el estudio estadístico se empleó el paquete informático SPSS 11.01 para Windows. Se realizó una estadística descriptiva de todas las variables analizadas. Se establecieron como significativos los valores de  $p < \alpha = 0,05$ . Las variables cualitativas se compararon mediante tablas de contingencia aplicando la prueba  $\chi^2$  y la exacta de Fisher. Para las variables numéricas se aplicó la prueba de la «t» de Student de muestras relacionadas. Para comparar grupos se utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney.

## RESULTADOS

### Hemoglobina, hematocrito y plaquetas

El hemograma preoperatorio del grupo de casos mostraba una cifra de hemoglobina media de  $14,4 \pm 1$  g/dl, con un hematocrito medio de  $43\% \pm 3,2\%$  y una cifra media de plaquetas de  $259.367 \pm 60.585$ . En el grupo de controles el hemograma preoperatorio presentaba una cifra de hemoglobina media de  $14,3 \pm 1,2$  g/dl, un hematocrito medio de  $42,2\% \pm 3,4\%$  y una cifra media de plaquetas de  $230.588 \pm 51.112$ . No se encontró significación estadística para las diferencias de hemoglobina y hematocrito del hemograma preoperatorio entre los dos grupos (tabla 1).

Sin embargo, se halló significación estadística para la diferencia entre el número de plaquetas en el grupo de casos y en el de controles ( $p \leq 0,04$ ). Este hecho afectó al estudio como se indicará más adelante.

En el hemograma realizado entre las 6 y las 12 horas después de la intervención, el grupo de casos presentaba una hemoglobina media de  $12,1 \pm 1$  g/dl, con un hematocrito medio de  $35,7\% \pm 3,2\%$  y unas plaquetas de  $215.467 \pm 58.265$ .

Este mismo hemograma de los controles presentaba una hemoglobina media de  $11,4 \pm 1,4$  g/dl, un hematocrito me-

**Tabla 1.** Valores medios de hemoglobina, hematocrito y número de plaquetas recogidos en los hemogramas preoperatorios, a las 6-12 horas y a las 24 horas de la intervención

	Hemoglobina (g/dl)			Hematocrito (%)			Plaquetas (n.º)		
	Preoperatorio	6-12 h	24 h	Preoperatorio	6-12 h	24 h	Preoperatorio	6-12 h	24 h
Casos	14,4 ± 1	12,1 ± 1	12 ± 1,1	43 ± 3,2	35,7 ± 3,2	35,2 ± 3,6	259.367 ± 60.585	215.467 ± 58.265	220.600 ± 64.290
Controles	14,3 ± 1,2	11,4 ± 1,4	10,7 ± 1,3	42,2 ± 3,4	33,7 ± 4,2	31,5 ± 4,2	230.588 ± 51.112	185.097 ± 57.528	218.559 ± 78.946
p<	0,9	0,03	0,001	0,3	0,03	0,001	0,04	0,04	0,9

dio de  $33,7\% \pm 4,2\%$  y una cifra media de plaquetas de  $185.097 \pm 57.528$ . En este segundo hemograma se apreció significación estadística para la diferencia de hemoglobina ( $p \leq 0,03$ ) y hematocrito ( $p \leq 0,03$ ), pero no en la diferencia en el número de plaquetas (tabla 1).

En el hemograma realizado a las 24 horas de la intervención el grupo de casos tenía una cifra media de hemoglobina de  $12 \pm 1,1$  g/dl, un hematocrito medio de  $35,2\% \pm 3,6\%$  y una cifra media de plaquetas de  $220.600 \pm 64.290$ .

En el hemograma a las 24 horas de los controles la hemoglobina media era de  $10,7 \pm 1,3$  g/dl, con un hematocrito medio de  $31,5\% \pm 4,2\%$  y una cifra media de plaquetas de  $218.559 \pm 78.946$ . Se encontró diferencia estadísticamente significativa para el valor de hemoglobina en uno y otro grupo ( $p \leq 0,001$ ) y hematocrito ( $p \leq 0,001$ ), pero no para la diferencia en los valores de plaquetas (tabla 1).

Como se señala a continuación, cuando se hace este hemograma ya hay dos casos y 16 controles que han recibido transfusiones de sangre.

## Drenajes

En 54 pacientes (84,3% del total), 26 casos (86,6% de los casos) y 28 controles (82,3% de los controles) se dejaron dos drenajes con sistema de aspiración por vacío preformado en planos profundos (drenaje de Redon). En 10 pacientes (15,6%), 4 casos (13,3% de los casos) y 6 controles (17,6% de los controles) se dejó sólo un drenaje aspirativo en planos profundos. Las diferencias encontradas en los volúmenes recogidos entre los dos grupos según el número de drenajes no fue significativa.

El volumen medio recogido en los redones del primer día del grupo de casos fue de  $317,3 \pm 212,1$  cc. El volumen medio recogido el primer día para el grupo de controles fue de  $588,8 \pm 284,7$  cc. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los resultados de ambos grupos con un nivel de significación de  $p \leq 0,001$ . El segundo día se recogieron  $66,3 \pm 65,5$  cc como media en el grupo de casos, y  $74,1 \pm 59$  cc en el grupo de controles. El tercer día el volumen medio recogido en los drenajes del grupo de casos fue de  $23,6 \pm 42,5$  cc y en el grupo de controles esa misma medida fue de  $25,7 \pm 59$  cc. No se halló significación estadística entre las diferencias de los volúmenes recogidos en los dos grupos en el segundo y el tercer día.

El volumen medio total recogido en los drenajes durante los tres días que permanecieron en los pacientes del grupo de casos fue de  $406,3 \pm 257,2$  cc. En el grupo de controles el volumen medio recogido fue de  $682,8 \pm 370,6$  cc (tabla 2). La diferencia entre ambos volúmenes fue significativa ( $p \leq 0,001$ ).

## Concentrados de hematíes

Fue necesario transfundir a dos pacientes del grupo de casos (6,6%). A uno de los pacientes (3,3% de los casos) se le transfundió un concentrado, y al otro (3,3% de los casos) se le transfundieron dos. Los 28 restantes no recibieron transfusiones de sangre. El número medio de concentrado de hematíes transfundidos en el grupo de casos fue de  $0,1 \pm 0,4$ . Se transfundió a 20 de los pacientes del grupo de controles (58,8%). De estos 20 pacientes, 6 (17,6%) recibieron un concentrado, 10 (29,4%) recibieron dos, 3 (8,8%) recibieron tres concentrados y hubo un paciente (2,9%) que precisó cuatro concentrados. Hubo 14 de los controles que no requirieron administración de hemoderivados. En el grupo de controles se transfundió una media de  $1,1 \pm 1,1$  concentrado de hematíes.

En el grupo de los casos los dos pacientes transfundidos recibieron la transfusión en las 24 primeras horas tras la intervención. En el grupo de los controles, 13 (65% de los pacientes transfundidos) se transfundieron en las primeras 24 horas; 4 (20% de los controles transfundidos) recibieron la transfusión después de las primeras 24 horas y tres pacientes (15% de los transfundidos) se transfundieron antes y después de las primeras 24 horas. En total 16 pacientes del grupo de controles recibieron transfusiones de sangre antes de las 24 horas del postoperatorio.

Se encontró significación estadística para la diferencia entre el número de concentrado de hematíes transfundidos en cada grupo.

**Tabla 2.** Volumen medio recogido en los drenajes de Redon

	Día 1	Día 2	Día 3	Total 1+2+3
Casos (cc)	317,3 ± 212,1	66,3 ± 65,5	23,6 ± 42,5	406,3 ± 257,2
Controles (cc)	588,8 ± 284,7	74,1 ± 59	25,7 ± 59	682,8 ± 370,6
p <	0,001	0,6	0,8	0,001

## DISCUSIÓN

El sangrado perioperatorio es una de las preocupaciones a las que se enfrenta el cirujano durante la intervención, y también en el postoperatorio inmediato, cuando el paciente se recupera de la anestesia y de la agresión que la propia intervención supone. Esta preocupación es particularmente importante en aquellas cirugías en las que el riesgo de hemorragia es potencialmente más elevado<sup>1</sup>, tales como la artroplastia total de rodilla<sup>15</sup>.

En la actualidad existe una tendencia a disminuir el empleo de sangre homóloga mediante la utilización de técnicas diversas que van desde la predonación de sangre autóloga a la administración de fármacos hemostáticos, pasando por la aplicación de los más rigurosos criterios a la hora de decidir si la realización de una transfusión es realmente necesaria o no, incluso llegando a la aceptación de unas cifras menores de hemoglobina y hematocrito como válidas antes que proceder a transfundir<sup>3,5</sup>.

Por otro lado, la utilización de medicamentos como la aprotinina y otros agentes hemostáticos pueden contribuir a que este sangrado sea menor o más fácil de controlar, pero eso no supone que el cirujano esté por ello autorizado a descuidar la intervención, puesto que es bien sabido que la pérdida de sangre perioperatoria depende además de otros factores, como la experiencia del cirujano, su habilidad, la técnica quirúrgica empleada y el tipo de prótesis utilizada (cementada o no cementada)<sup>9</sup>.

En este estudio obtenemos algunos datos que nos ayudan a evaluar cuál es el efecto de la utilización de la aprotinina en las intervenciones de artroplastia total de rodilla de nuestro centro.

No existen por el momento en la literatura suficientes referencias acerca del empleo de aprotinina en intervenciones de artroplastia total de rodilla<sup>8,16</sup>, y entre los trabajos que hay, la metodología aplicada en cada uno de ellos difiere, de modo que no es fácil hacer una comparación entre los resultados de aquellos y los obtenidos en el presente estudio. Sí existe mayor número de aportaciones sobre la utilización de aprotinina en otras disciplinas de la cirugía ortopédica como la cirugía de resección tumoral y las artroplastias de cadera<sup>17,18</sup>, intervenciones que difieren bastante de la que nos ocupa al no emplearse de forma sistemática el torniquete neumático para la realización de isquemia, que reduce de forma notable el sangrado intraoperatorio.

### Hemoglobina y hematocrito

La comparación estadística entre los hemogramas preoperatorios de ambos grupos señala que no hay diferencias significativas entre ambos. Este dato permite considerar que las muestras de las que se parten son comparables desde el punto de vista de los valores de hemoglobina y hematocrito.

En el segundo hemograma, realizado entre las 6 y las 12 horas de la intervención, se aprecia cómo el grupo de casos experimenta una disminución respecto a los valores preoperatorios de la hemoglobina del 15,6% frente a una disminución en el grupo de controles del 20,2%. En este hemograma el hematocrito de los casos disminuye un 16,8% en relación al valor inicial, mientras que el de los controles baja un 20,2%.

Existe por tanto en este primer hemograma postoperatorio una diferencia de 4,5% entre las cifras de hemoglobina de casos y controles y de 3,3% en los valores de hematocrito, de modo que en ambos casos la disminución de hemoglobina y hematocrito fue menor en los pacientes intervenidos que recibieron aprotinina que en los que no la recibieron. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa, como se indicó previamente en el apartado de resultados.

En el hemograma a las 24 horas de la intervención la disminución en la concentración de hemoglobina de los casos es de un 16,2% respecto al valor preoperatorio, mientras que en el de los controles es de un 25,6% en relación con la primera muestra antes de la operación. Paralelamente, los hematocritos de este hemograma muestran una disminución respecto a los del preoperatorio de un 18,1% en el grupo de casos y de un 25,4% en el de los controles.

Analizando estos datos se aprecia cómo en el grupo de casos se pierde tan sólo un 0,5% de hemoglobina y un 1,3% de hematocrito en el período que va desde las 6-12 horas de postoperatorio hasta el hemograma hecho a las 24 horas de la intervención, mientras que en este mismo período de tiempo los controles pierden un 5,4% de hemoglobina y un 5,2% de hematocrito.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que cuando se realiza el hemograma a las 24 horas de la intervención, ya hay dos pacientes del grupo de casos y 16 del grupo de controles que han recibido transfusiones de sangre. Por este motivo pensamos que los resultados obtenidos en el hemograma realizado a las 24 horas de la intervención pueden verse afectados por este hecho. Así, las diferencias reales de la disminución de hemoglobina y hematocrito entre uno y otro grupo puede que sean en realidad mayores que las obtenidas en nuestro estudio, que se ven suavizadas por la presencia de un importante grupo de controles que han recibido una transfusión frente a un grupo mucho menos numeroso de casos en la misma situación.

Con todo, a las 24 horas de la intervención hay unas pérdidas de hemoglobina y hematocrito del 9,4% y el 7,3%, mayores en el grupo de controles respecto al de casos (tabla 3).

Se aprecia globalmente en estos resultados un descenso menor de las concentraciones de hemoglobina y valores de hematocrito en el grupo de pacientes que recibió la aprotinina, frente a los valores que presentan los controles en las primeras 24 horas del postoperatorio. Por esto puede decirse que la aprotinina ejerce un efecto hemostático cuando se administra a pacientes que se intervienen de artroplastia total

**Tabla 3.** Variaciones en porcentaje de las cifras de hemoglobina y hematocrito respecto al hemograma preoperatorio

Casos	%Hb	ΔHb	%Hto	ΔHto	Controles	%Hb	ΔHb	%Hto	ΔHto
Hem. preoperatorio	100	0	100	0	Hem. preoperatorio	100	0	100	0
Hem. 6-12 h	84,37	-15,63	83,16	-16,84	Hem. 6-12 h	79,8	-20,2	83,16	-20,2
Hem. 24 h	83,81	-16,19	81,88	-18,12	Hem. 24 h	74,4	-25,6	81,88	-25,47

Δ: incremento.

de rodilla, y que el efecto se mantiene en las primeras horas del postoperatorio inmediato.

Estos resultados son comparables a los obtenidos por otros autores como Murkin et al<sup>17</sup> en revisiones de artroplastia total de cadera o artroplastia bilateral de cadera y Janssens et al<sup>18</sup>, que estudiaron el efecto hemostático de la aprotinina administrado a pacientes intervenidos de artroplastia total de cadera. En todos estos casos se observó que las concentraciones de hemoglobina postoperatoria se mantuvieron por encima de los valores de los controles en el grupo de pacientes a los que se les administró el fármaco.

### Plaquetas

Los valores preoperatorios de plaquetas mostraban una diferencia significativa entre ambos grupos. Esta diferencia antes de llevar a cabo la administración del medicamento imposibilitó realizar una comparación fiable entre los resultados postoperatorios de ambos grupos, por lo que no se pudo comprobar el efecto que según algunos autores tiene la aprotinina sobre las plaquetas<sup>7</sup>.

### Drenajes de Redon

La comparación entre los volúmenes recogidos en los drenajes de Redon es particularmente significativa. Se puede considerar que constituyen una muestra muy gráfica de la magnitud del sangrado postoperatorio de los pacientes intervenidos. En el primer día (24 primeras horas) se registró un volumen medio un 46,1% mayor en el grupo que no recibió la aprotinina frente al grupo al que se administró el fármaco. En el segundo día el grupo de controles perdió un volumen medio un 10,5% mayor que en el primer grupo. El tercer día el volumen del grupo de controles fue un 8% mayor que en el grupo de casos.

Se aprecia cómo, a pesar de que en todas las medidas las pérdidas son menores en el grupo de casos frente al de controles, esta diferencia es especialmente notable en el volumen recogido las 24 primeras horas. El resto de días ambos grupos presentan volúmenes poco significativos tanto desde el punto de vista clínico, como estadístico (como ya se apuntó en el apartado de resultados), aunque se aprecia cómo las pérdidas medias contabilizadas son siempre menores en el grupo aprotinina que en el de los controles.

Analizando el total de pérdidas tenemos que el grupo que recibió la aprotinina tuvo un 40,8% menos de pérdidas

medias globales en los drenajes que el grupo de controles.

El uso de la aprotinina está muy extendido en cirugía cardíaca y en los trasplantes y resecciones hepáticas, donde se utiliza para disminuir el sangrado y las necesidades transfusionales. Se han publicado diversos estudios aleatorizados en los que se demuestra una reducción en las pérdidas de sangre de los drenajes torácicos (cifrada según estudios entre el 35% y el 81%), de la cantidad total de sangre que es necesaria transfundir (reducciones estimadas entre el 35% y el 97%) y de la proporción total de pacientes que precisan de dicha trasfusión (entre el 40% y el 88%) en el postoperatorio de intervenciones de cirugía torácica y del hígado<sup>6,9,10</sup>.

### Concentrados de hematíes

La proporción de pacientes del grupo de casos que recibió transfusión de hematíes fue del 6,6% (dos pacientes de un grupo de 30) frente a un 58,8% del grupo de controles (20 pacientes de un grupo de 34). Esta diferencia entre la cantidad de hemoderivados administrada a uno y otro grupo parece estar directamente relacionada con la administración o no de aprotinina al grupo de casos, ya que fue ésta la única actuación distinta llevada a cabo entre los dos grupos.

Estos resultados concuerdan con los reflejados en otras publicaciones<sup>17,18</sup>, en los que además se hace hincapié en que los menores requerimientos transfusionales del grupo de casos respecto al de controles no resultó en anemia, dado que durante todo el postoperatorio las cifras de hemoglobina y hematocrito fueron siempre mayores en los pacientes que fueron medicados con aprotinina. Este hecho se puso también de manifiesto en nuestro estudio.

### Complicaciones

Durante la realización del estudio y seguimiento de los casos no se produjo ninguna notificación sobre complicaciones graves o efectos adversos atribuibles a la administración del fármaco.

### Complicaciones vasculares

No se observaron casos de trombosis venosa profunda ni tromboembolismo en ninguno de los dos grupos de pacientes. Tampoco se presentaron casos de tromboflebitis en las zonas próximas a las vías de administración intravenosa de medicación. En uno de los trabajos publicados en los que se estudiaba el efecto de la aprotinina en la artroplastia total

de rodilla, los autores se vieron obligados a interrumpir el estudio porque en un paciente con antecedentes de enfermedad vascular periférica se dio una trombosis arteriovenosa con isquemia aguda del miembro intervenido que precisó la amputación del mismo. Aunque no se logró establecer una relación causa-efecto entre la administración de la aprotinina, el tipo de cirugía realizada y la complicación que se presentó, dados los antecedentes de ese paciente, los autores del artículo recomendaron precaución cuando se trata de aplicar un torniquete de isquemia en combinación con este tipo de medicación antifibrinolítica<sup>8,10</sup>. Es muy importante alcanzar un nivel adecuado de aprotinina en plasma para disminuir el riesgo de aparición de esta tendencia trombótica. Es conocido que las concentraciones plasmáticas necesarias para inhibir la tripsina, la plasmina o la kalicreína son diferentes (desde 50 KIU/ml para la plasmina hasta 200 KIU/ml para la kalicreína)<sup>6</sup>. De este modo, si administramos dosis por las que únicamente se alcancen valores inhibidores de la plasmina, la acción de la aprotinina será exclusivamente antifibrinolítica; si las dosis son mayores y los valores sanguíneos del fármaco suficientes, se producirá una inhibición de la kalicreína que bloqueará el sistema de contacto, y, por tanto, inhibirá la vía intrínseca de la coagulación, actuando de esta manera como protector frente al riesgo de desarrollar una trombosis venosa profunda<sup>19</sup>.

### Función renal

En dos de los controles se apreció elevación transitoria de las cifras de creatinina, pero ninguno de los pacientes del estudio desarrolló un cuadro de insuficiencia renal. Como se señaló, algunas publicaciones hacen referencia a posibles interferencias de la aprotinina con la función del riñón. Se trata de un efecto transitorio y reversible de escasa importancia clínica en pacientes en los que la función renal está conservada previamente, pero que puede ser importante en otros casos con nefropatías, como por ejemplo la diabética<sup>5</sup>. En nuestro caso, ninguno de los pacientes a los que se les administró aprotinina presentó valores de los parámetros de función renal fuera de lo aceptable para la normalidad, a pesar de que contábamos con 5 casos y 7 controles afectos de diabetes correctamente tratada y controlada, así como 6 casos y 6 controles con antecedentes de cardiopatía leve.

### Reacciones alérgicas

Se dio rash cutáneo en dos de los casos y en uno de los controles, fuera de las primeras 72 horas del postoperatorio, lo cual fue atribuido en ambos al contacto con las sábanas del hospital, que se lavan con detergentes industriales en la lavandería del centro. En ambos casos cedió el cuadro con la administración de un antihistamínico y mediante el empleo en sus camas de sábanas hipoalergénicas. En ninguno de los pacientes se produjo reacción alérgica atribuible a la administración de la dosis de prueba de aprotinina ni a la

administración de la dosis terapéutica de la misma<sup>5,9</sup>. Tampoco hubo en el estudio pacientes a los que se hubiera administrado este fármaco en alguna ocasión anterior, susceptibles de haber presentado alguna complicación anafiláctica al administrarlos el medicamento<sup>12-14</sup>.

Las conclusiones que se obtienen del presente estudio son: a) la administración de aprotinina se asocia con un menor descenso de hemoglobina y hematocrito de los hemogramas obtenidos a las 12 y a las 24 horas de la intervención; este efecto fue mayor en las primeras 12 horas postintervención que en las 12 horas siguientes; b) los pacientes tratados con aprotinina sufrieron menores pérdidas de sangre y exudados recogidos en los drenajes de Redon que los pacientes a los que no se les administró el medicamento; esta diferencia fue mucho mayor en las primeras 24 horas tras la intervención que en los dos días siguientes, y c) los pacientes a los que se administró aprotinina tuvieron durante el postoperatorio menores requerimientos de hemoderivados que los pacientes a los que no se les administró el medicamento.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración de: Dr. E. Fernández Bustillo (Departamento de Estadística del HUCA); Dra. C. Díaz Fernández, Dra. J. Fernández Fernández, Dra. C. García García, Dra. M.J. Rodríguez Dintén (Servicio de Anestesiología y Reanimación del HUCA).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Capdevila X, Calvet Y, Biboulet P, Biron C, Rubenovitch J, D'Athis F. Aprotinin decreases blood loss and homologous transfusions in patients undergoing major orthopedic surgery. *Anesthesiol*. 1998;88:50-7.
2. Sculco TP. Blood management in orthopedic surgery. *Am J Surg*. 1995;170 (Suppl):60-3.
3. Llau JV, Aguilar G, Mínguez MF, Reina C, Belda FJ, Gomar F. Técnicas de ahorro de sangre en cirugía ortopédica. *Rev Esp Cir Osteoart*. 1998;33:39-53.
4. Nelson CL, Fontenot HJ. Ten Strategies to Reduce Blood Loss in Orthopedic Surgery. *Am J Surgery*. 1995;170 (Suppl): 64-8.
5. Llau Pitarch JV, Díaz Álvarez A, Polonio Enríquez F, Castro Santamaría M, Ruiz Moyano J, García Enguita MA, y Grupo Español del Empleo de Aprotinina en la artroplastia de cadera (GEEEAAC). Reducción de las necesidades transfusionales con aprotinina en cirugía ortopédica. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2000;47:309-16.
6. Royston D. Haemostatic drugs in trauma and orthopedic practice. En: Smith CE, Rosenberg AD, Grande CM, editors. *Massive transfusion and control of hemorrhage in the trauma patient*. ITACCS [on line] enero 2003. Available from: <http://www.itaccs.com/programs/Trans.pdf>
7. Carr ME, Carr SL, Roa V, McCardell KA, Greilich PE. Aprotinin counteracts heparin-induced inhibition of platelet contractile force. *Thromb Res*. 2002;108:161-8.
8. Thorpe CM, Murphy WG, Logan M. Use of aprotinin in knee replacement surgery. *Br J Anaesth*. 1994;73:408-10.

9. Kasper SM, Schmidj, Rutt J. Is aprotinin worth the risk in total hip replacement? *Anesthesiol.* 1994;81:517-8.
10. Ball DA. Aprotinin in knee replacement surgery. *Br J Anaesth.* 1995;74:243-4.
11. Royston D. Aprotinin therapy. *Br J Anaesth.* 1994;73:734-7.
12. Diefembach C, Abel M, Limpers B, Lynch J, Rukowski H, Jugert FK. Fatal anaphilactic shock after aprotinin reexposure in cardiac surgery. *Anesth Analg.* 1995;80:830-1.
13. Ceriana P, Maurelli M, Locatelli A, Bianchi T, Maccario R, De Amici M. Anaphilactic reaction to aprotinin. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995;9:477-8.
14. Dietrich W, Spath P, Ebell A, Richter JA. Prevalence of anaphilactic reactions to aprotinin: analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113:194-201.
15. Daniels AU, Tooms RE, Harkess JW. Artroplastia: Introducción y aspectos generales. En: Terry Canale S, editor. *Campbell: Cirugía Ortopédica.* 9th ed. Vol 1. Madrid; 1998; p. 211-31.
16. Engel Jörg M, Hohaus T, Ruwoldt R, Menges T, Jürgensen I, Hempelmann G. Regionel hemostatic status and blood requirements after total knee arthroplasty with and without tranexamic acid or aprotinin. *Anesth Analg.* 2001;92:775-80.
17. Murkin JM, Shannon NA, Bourne RB, Rorabeck CH, Cruckshank M, Wyile G, et al. Aprotinin decreases blood loss in patients undergoing revision or bilateral total hip arthroplasty. *Anesth Analg.* 1995;80:343-8.
18. Janssens M, Joris J, David JL, Lemaire L, Lamy M. High-dose aprotinin reduces blood loss in patients undergoing total hip replacement surgery. *Anesthesiol.* 1994;80:23-9.
19. Royston D. High-dose aprotinin therapy: a review of the first five years' experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1992; 6:76-100.

**Conflictos de intereses.** Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Por otra parte, ninguna entidad comercial ha pagado ni pagará a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estemos afiliados.

#### NOTA ACLARATORIA

Bellovac® ABT, mencionado en el trabajo titulado «Eficacia del uso del drenaje de autotransfusión en la cirugía primaria de prótesis de cadera y rodilla», publicado en *Rev Ortop Traumatol.* 2005;49:187-92, es un producto que pertenece a Astra Tech, Suecia.