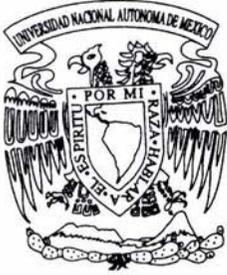


11262



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
MEDICA PROGRAMA DE MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS  
ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD.

SEDE CENTRO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI

COMPARACION DEL EFECTO DE TRES DOSIS DE  
APROTIMINA EN LAS ALTERACIONES DE LA  
COAGULACION, SANGRADO PERIOPERATORIO Y  
USO DE HEMODERIVADOS EN PACIENTES  
PEDIATRICOS SOMETIDO A CIRUGIA DE CORAZON  
CON DERIVACION CARDIOPULMONAR.

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**MAESTRIA EN CIENCIAS**

PRESENTA:

**LUZ ELENA MEDINA CONCEBIDA**

TUTOR:

**DR. GUILLERMO CAREAGA REYNA**



**IMSS**

MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## AUTORIZACIÓN

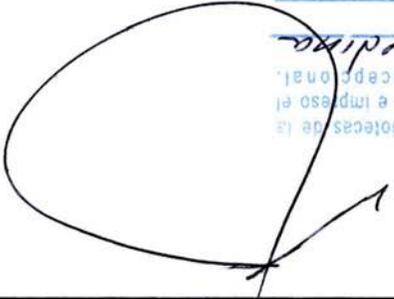


---

**Dr. Guillermo Careaga Reyna**

Tutor académico. Jefe de la División de Cirugía, Hospital de Cardiología CMN SXXI IMSS

AUTORIZO a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: *Juan Carlos Necochea Alva*  
FECHA: *30-06-04*  
FIRMA: *Juan Carlos Necochea Alva*



---

**Dr. Juan Carlos Necochea Alva**

División de Enseñanza e Investigación, Hospital de Cardiología CMN SXXI IMSS



HOSP. DE CARDIOLOGIA  
C.M.N. SIGLO XXI  
COORDINACION CLINICA DE EDUCACION  
E INVESTIGACION EN SALUD

## **Agradecimientos.**

A **Alejandro**, por su gran amor y apoyo incondicional.

A mis hijos **Graciela, Alejandro y Luz Elena** por su ayuda y comprensión

Al Dr. Guillermo Carega Reyna, por su invaluable dedicación y asesoría en la realización de la tesis

A la Dra. Ma del Carmen Martínez y al Dr. Dante Amato por compartir sus conocimientos y experiencias sin límite.

Al Dr. Joseph Javier López Karpovich por su gran capacidad y firmeza para trasmitirme sus conocimientos

Al Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI IMSS, ejemplo en la formación de profesionales de la salud.

## INDICE

ANTECEDENTES.....	4
JUSTIFICACIÓN.....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
OBJETIVO.....	17
HIPÓTESIS.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN.....	53
CONCLUSIONES.....	57
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58

## ANTECEDENTES

Las malformaciones cardíacas congénitas son una de las principales causas de muerte en los niños, estas anomalías ocurren en 1 de cada 100 nacidos vivos y son la forma más común de defectos al nacimiento. De 30,000 recién nacidos con cardiopatía congénita, aproximadamente 25 000 requerirán cirugía cardíaca. <sup>(1)</sup>

El uso de técnicas de soporte como derivación cardiopulmonar (DCP), durante la cirugía de corazón conlleva riesgos y/o complicaciones en diferentes órganos y sistemas. La coagulación es uno de los sistemas que con mayor frecuencia se altera originando mayor sangrado peri operatorio con pérdida de volumen sanguíneo en cantidad variable y como consecuencia una evolución postoperatoria tórpida.

En los pacientes pediátricos de acuerdo a la edad y tipo de cardiopatía existen factores que por sí mismos alteran los sistemas de coagulación y que pueden influir en la presencia de mayor sangrado durante procedimientos quirúrgicos.

En el tipo de cardiopatía la presencia o no de cianosis originan alteraciones de las proteínas que intervienen en la coagulación; en los niños con cianosis el hallazgo más frecuente es la presencia de trombocitopenia relacionada en forma directa con el grado de saturación de oxígeno e inversamente relacionada con la hemoglobina. Dicha alteración se produce por el deterioro que sufre el adenosina-di fosfato (ADP), incrementando la agregación plaquetaria y disminuyendo la vida media de las mismas.

Otro evento importante en los niños cianóticos es la presencia de poliglobulia, a la cual se le define como el incremento del hematocrito por arriba de dos desviaciones estándar del valor normal para su edad. Este aumento en la producción de glóbulos rojos se presenta como mecanismo compensador de la medula ósea ante la presencia de hipoxia.

La producción aumentada de eritrocitos condiciona mayor viscosidad sanguínea activando la fibrinolisis, degranulación de plaquetas y consumo de factores de coagulación.

La inmadurez del sistema de coagulación generalmente se presenta en el recién nacido y es exacerbado por la hipoxia persistente. La principal alteración es la disminución de los factores II, V, VII, X, XI, XII y XIII; dichos factores se normalizan en cuanto a la síntesis y actividad biológica hasta los 6 meses de edad.

En los lactantes, especialmente en menores de 3 meses de edad con insuficiencia cardíaca, hepatomegalia y cianosis se presentan estados de hipo perfusión y daño hepatocelular. La alteración hepática conlleva disfunción en la síntesis de las proteínas que intervienen en la coagulación principalmente a nivel del complejo protrombínico (II, V, II, IX y X).

Las alteraciones de la coagulación que se presentan en las cardiopatías congénitas acianógenas son mínimas y no presentan significado clínico en la mayoría de los pacientes.

Dentro de los factores asociados a la cirugía se encuentran:

1. En el recién nacido y lactante menor, se realizan procedimientos más complejos; mayor tiempo anestésico y quirúrgico que en conjunto con el uso de técnicas de soporte como la derivación cardiopulmonar, hipotermia y paro circulatorio desencadenan trastornos de la coagulación y como expresión clínica mayor sangrado durante y posterior a la cirugía.
2. La cantidad de líquido necesario para el cebado del circuito de la circulación extracorpórea es mayor con relación al volumen intravascular y superficie corporal, esto origina hemodilución de factores, alteración del sistema de coagulación-anticoagulación y mayor respuesta inflamatoria sistémica.
3. Generalmente en los niños la presencia de suturas extra cardíacas se localizan sobre vasos de alta presión.

El estrés secundario a cirugía cardíaca y al empleo de la circulación extracorpórea condiciona lesión endotelial originando una gran variedad de respuestas. Las respuestas pro inflamatorias y pro coagulantes mediadas por las células endoteliales contribuyen a una mayor morbilidad y mortalidad. La respuesta de tipo humoral se inicia en periodos muy cortos de exposición a la DCP y se caracteriza por activación de complemento, calicreína, coagulación y fibrinólisis, dicha respuesta activa a neutrófilos, células endoteliales, linfocitos, monocitos y macrófagos con la subsecuente liberación de citocinas, productos citotóxicos y trombina.

El endotelio presenta actividad biológica altamente activa y juega un papel importante en la permeabilidad de membrana, transporte de lípidos, tono vasomotor, inflamación y estructura de la pared vascular. Estas funciones son altamente sensibles al daño por hipoxia, exposición a citocinas, endotoxinas, manipulaciones quirúrgicas o estados de estrés.

El uso de la derivación cardiopulmonar es un requisito para la cirugía de corazón abierto sin embargo es asociado con una serie de complicaciones que incrementan la morbilidad y mortalidad. Al entrar en contacto la sangre del paciente con el circuito de la circulación

extracorpórea se activa una serie de sistemas entre los cuales se encuentra la coagulación cuyas sus principales alteraciones son:

**Sistema de contacto.** Consiste en 4 proteínas plasmáticas: factor XII y XI, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular. Al entrar en contacto la sangre con las superficies los factores se convierte en su forma activa, así el factor XII activan directamente la vía intrínseca de la coagulación, sistema de complemento y neutrófilos.

**Vía intrínseca de la coagulación;** en presencia de cininógeno de alto peso molecular, el factor XIIa activa el factor XI y a las 4 proteínas de contacto, iniciando así la vía intrínseca para continuar a través del factor IX y X. El factor Xa convierte la protrombina a trombina y ésta cataliza la conversión de fibrinógeno a fibrina. La trombina también es agonista para activar las plaquetas y células endoteliales. Esta vía es la que se estimula con mayor intensidad durante la circulación extracorpórea.

**Vía extrínseca de la coagulación:** durante la cirugía de corazón abierto se produce lesión de la homeostasis originando la expresión del factor tisular. Esta glucoproteína de membrana se encuentra en las células endoteliales y monolitos, rápidamente se une al factor VII y VIIa iniciando la vía extrínseca para continuar con la activación del factor X El factor X es una proteína que interactúa con ambas vías de la coagulación. <sup>(6)</sup>.

**Fibrinólisis:** es el quinto sistema de proteínas plasmáticas que se activan durante la DCP . El estímulo de las células por la trombina produce plasminógeno tisular activado ( tPA), el cual convierte el plasminógeno en plasmina. El tPA primariamente activa el plasminógeno adsorbido dentro de la fibrina. La fibrinólisis es demostrada por la presencia de dímero D en el plasma y ocurre durante y después de la cirugía de corazón. La exposición de la sangre a superficies externas, activa la vía alterna el sistema de complemento convirtiendo C3 a C3b y C3a éste último con capacidad anafiláctica.

La perturbación de las células endoteliales originada por la isquemia, cardioplejia, DCP y reperfusión promueven la formación de anticuerpos contra el plasminógeno tisular interrumpiendo la degradación del mismo. Al presentar alteraciones en la formación plasminógeno-plasmina se originan los productos líticos de fibrina entrando en estado de fibrinólisis <sup>(7,8)</sup>.

Otro mecanismo por el cual los pacientes presentan mayor sangrado es la hemodilución de los factores I, II V, VII, IX, X en 70 % y para la anti trombina III en 50 %.<sup>(2-5)</sup>

La homeostasis es balanceada por factores procoagulantes y anticoagulantes.

El endotelio juega un papel importante tanto en las alteraciones de la coagulación como el proceso de respuesta inflamatoria sistémica. Con la participación de inhibidores fisiológicos o anticoagulantes naturales se lleva a cabo el proceso de regulación con la finalidad de crear un estado de equilibrio y mantener así la sangre fluida dentro de los vasos. Clásicamente se han descrito tres mecanismos de anticoagulación natural que son: el sistema de la antitrombina III (AT-III), el sistema de la proteína C y S y el sistema a cargo del inhibidor de la vía extrínseca o del factor tisular. La AT-III es un inhibidor fisiológico que neutraliza proteínas como la trombina, FXa, FIXa y FXIIa y actúa formando complejos de inhibición 1:1<sup>(61)</sup>

Durante la derivación cardiopulmonar se presenta desregulación en la expresión de la trombomodulina (receptor endotelial de la proteína C) y disminución de las AT-III. La alteración en esta última puede estar influenciada por la presencia de heparina utilizada durante la circulación extracorpórea ya que se activan las proteínas plasmáticas como la AT-III.

La heparina acelera la acción de las AT-III formando los complejos AT-III y heparina los cuales inhiben la trombina soluble, inhiben la unión de trombina a fibrina, pero no previene la activación de ésta por las plaquetas y la conversión de fibrinógeno a fibrina<sup>(62)</sup>. Estos mecanismos de anti coagulación se encuentran alterados en los pacientes con defectos cardiacos y exacerbados por la DCP<sup>(9,10)</sup>.

La citocinas pro inflamatorias inician los proceso de coagulación en forma local en los sitios de inflamación. Por activación del endotelio, se induce la expresión del factor tisular, estimulando las moléculas de adhesión leucocitaria sobre las superficies intravasculares y estimulando la producción del factor activador de plaquetas.

La activación plaquetaria en los sitios de daño tisular origina la liberación de múltiples mediadores que alteran la integridad de los tejidos. Algunas proteínas como la trombina y el factor Xa, presentan propiedades pro inflamatorias. La trombina aparte de su papel en la cascada de coagulación estimula la quimiotaxis de algunas células y algunos mitógenos responsables de la extensión de la lesión.

La trombina juega un papel importante en el las dos respuesta pro-inflamatoria y pro-coagulante principalmente por su efecto a nivel vasomotor. Actúa sobre el fibrinógeno para generar monómeros de fibrina bloqueando la formación de coágulo y liberando pequeños

polipéptidos como el fibrinopéptido A (FPA). Así mismo libera al activador de plasminógeno tisular (t-PA) a través de las células endoteliales activando el sistema fibrinolítico.

La trombina actúa como potente activador de plaquetas originando cambios estructurales en el receptor glucoproteico GP IIb/IIIa permitiendo así la agregación de plaquetas y liberando sustancias activas como serotonina, adenosin-fosfato, y factor 4 de las plaquetas (FP4), los cuales inducen formación de prostaglandinas y tromboxanos A<sub>2</sub>.

La plasmina afecta las plaquetas destruyendo e internalizando los receptores de membrana particularmente la glucoproteína Ib-IX que es el receptor para el factor de Von Willebrand.

La aceleración de la trombina así como la formación de plasmina, monómeros de fibrina y dímero D se encuentran elevados en los pacientes con DCP.

La mayor anomalía asociada con la circulación extracorpórea es a nivel de las plaquetas la cual se presenta tanto en su número como en su función. Esto es debido al secuestro de las mismas por el circuito de la DCP; las plaquetas que se adhieren a la bomba y al oxigenador son destruidas y eliminadas de la circulación. La función plaquetaria se altera por la exposición al difosfato de adenosina liberado por los glóbulos rojos hemolizados en el circuito de la circulación extracorpórea, volviendo a las plaquetas refractarias a una estimulación posterior. Por otro lado, el contacto de las plaquetas con superficies sintéticas, tales como oxigenadores, cánulas, circuitos de la DCP activan los receptores de la agregación plaquetaria <sup>(1)</sup>.

La interacción de todos los factores anteriormente descritos condicionan la presencia de sangrado peri operatorio mayor a lo habitual en los niños sometidos a cirugía correctiva de cardiopatías complejas.

La cuantificación del sangrado peri operatorio se evalúa en mL/kg, y se correlaciona en forma inversa con la edad del paciente. La pérdida puede considerarse excesiva si durante el periodo trans operatorio el sangrado es mayor al 30 % o más del volumen sanguíneo estimado de acuerdo al peso del paciente y en el periodo postoperatorio con una pérdida de 10 % en una hora o el 5 % de su volumen circulante en tres horas consecutivas <sup>(10,11)</sup>.

La pérdida de volumen sanguíneo obliga a la reposición del mismo con productos hemáticos homólogos y/o heterólogos.

La transfusión de hemoderivados conlleva riesgos como son la transmisión de enfermedades principalmente de tipo viral como son la hepatitis B, hepatitis C y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

El riesgo de infección de hepatitis C adquirida por transfusión ha disminuido a partir de la implementación de los programas de protección de donadores en los años 90 s. Este riesgo ha disminuido de 14.6 hasta 0.45 % a 0.001 % por unidad de sangre transfundida. Entre los productos hemáticos, el plasma fresco congelado se asocia con un alto riesgo para la transmisión de hepatitis C<sup>(12-14)</sup>.

La alo inmunización al Ag. de histocompatibilidad es una complicación a largo plazo relacionado más frecuentemente a la administración de concentrados plaquetarios.

Existen estrategias para disminuir las pérdidas sanguíneas durante la cirugía y consecutivamente los requerimientos de productos sanguíneos; dichos métodos constan de estrategias farmacológicas y no farmacológicas.

Entre los métodos no farmacológicos se describen el mantener el paciente en normo termia ya que variaciones en la temperatura causan disfunción plaquetaria. Sin embargo los pacientes pediátricos sometidos a cirugía de corazón abierto son sometidos a temperaturas bajas en forma rutinaria con el objetivo de minimizar el daño a órganos al disminuir el metabolismo de los mismos. Para evitar el daño por hipotermia se recomienda que el recalentamiento de los pacientes deba realizarse en forma adecuada no excediendo la velocidad de 1°C por minuto. Otra estrategia utilizada para disminuir las alteraciones hemostáticas consiste en realizar una técnica quirúrgica adecuada y en el menor tiempo posible para evitar tiempos anestésicos quirúrgicos y estancias prolongadas del paciente en la derivación cardiopulmonar. La hemodilución normovolémica con substitutos sanguíneos así como la autodonación y auto transfusión son prácticas que con mayor frecuencia se utilizan en los adultos.

De las estrategias farmacológicas se encuentra el empleo de fármacos como son:

- a).-Prostaciclina y derivados: la prostaglandina I<sub>2</sub>, son inhibidores de la activación plaquetaria con una vida media corta de 3 minutos. Su uso es con el objetivo de disminuir las alteraciones de dichas estructuras.
- b).- Desmopresina cuyo mecanismo de acción es liberar factores de sus sitios de reserva a nivel de células endoteliales, como el factor VIII y plasminógeno tisular activado. Otro efecto que se le ha atribuido es que incrementa la expresión del receptor plaquetario GP IIb/IIIa.
- c).- Fármacos antifibrinolíticos, cuyo origen puede ser natural o sintético. Los de orígenes sintéticos son el ácido tranexámico y el ácido  $\epsilon$  aminocaproico, y de origen natural se encuentra el ácido p-aminocaproico.

la aprotinina; ambos actúan formando complejos reversibles con el plasminógeno evitando la activación de la plasmina <sup>(14-17)</sup>.

Entre los fármacos estudiados se encuentran la aprotinina, ácido tranexámico y ácido ε aminocaproico. Dichos estudios reportan beneficio con el empleo de estas drogas sobre la disminución del sangrado y uso de hemoderivados en pacientes de alto riesgo. <sup>(18-21)</sup>

## **APROTIMINA**

La aprotinina fue aislada por Kraut y col. <sup>(23)</sup> en 1930 quienes la descubrieron como una sustancia que inhibía enzimas con gran especificidad por el sustrato, más tarde Kunitz y col. lo identificaron con capacidad para inhibir la tripsina por lo cual se le conoce de manera genérica como inhibidor de Kunitz.

Es un polipéptido inhibidor de proteasas séricas extraída de los pulmones de bovinos, su punto isoeléctrico es de 10.5, compuesto por una sola cadena de 58 aminoácidos con 3 puentes de disulfuro, su peso molecular es de 6 512 Daltons. La molécula tiene una longitud de 20 Å y un diámetro de 19 Å, es relativamente estable frente a ácidos y altas temperaturas e inestable frente a álcalis fuertes.

Es una molécula dializable y soluble en agua, filtrada por los glomérulos y reabsorbida en forma activa por los túbulos proximales, se almacena en los fagolisosomas. Presenta una distribución rápida extracelular, no penetra en la célula ni atraviesa la barrera hematoencefálica, después de la administración endovenosa se encuentra la concentración del mismo en plasma alcanzando equilibrio a los 30 minutos. Después de esta fase de distribución, se observa una vida media de 150 minutos y un volumen de distribución del 60 % del peso corporal. La fase de eliminación terminal presenta una vida media de 10 horas aproximadamente. Tiene una afinidad elevada por el tejido renal y permanece en él hasta el 80%.

Su farmacocinética es de tipo competitivo y lineal, su volumen de distribución es de 60% del peso corporal, su eliminación es básicamente renal y solo del 2 al 9% se elimina en forma intacta. La cuantificación de aprotinina por métodos biológicos se efectúa valorando mol a mol la capacidad para inhibir unidades de calicreína.

Una unidad inhibidora de calicreína (1 KIU) es aquella cantidad de aprotinina capaz de inhibir al 50 % la actividad de 2 unidades biológicas de calicreína.

Su mecanismo de acción es dependiente de la dosis, inhibe un gran número de proteasas, incluyendo la tripsina humana, plasmina, calicreína tisular y plasmática formando complejos reversible de enzima-inhibidor.

Los efectos de la aprotinina se han estudiado en varios sistemas del organismo.

### Hematológico.

#### 1).-Sistema de coagulación

Fase de contacto: la inhibición de la calicreína por la aprotinina bloquea el mecanismo de retroalimentación positivo que activa la vía intrínseca de la coagulación a partir del factor XII. Disminuye la liberación del factor XII al 50 %, el factor XIa en un 20% y el IXa hasta en un 80%. La actividad en esta fase de contacto también se demuestra por una disminución de las concentraciones de trombina y de los complejos trombina- antitrombina los cuales se presentan en forma más marcada al finalizar la DCP. <sup>(69)</sup>

El efecto sobre la fibrinólisis, es por bloqueo de sustancias que la favorecen. Los mecanismos propuestos son: como inactivador de calicreína, hace descender la activación de la fase de contacto, por lo cual disminuye de manera indirecta la síntesis de bradicinina y con ello el activador más potente de la fibrinólisis. Otros efectos descritos son como inhibidor de plasmina, incrementa la alfa2 antiplasmina así como la actividad del inhibidor activado de plasminógeno, disminuye la liberación del activador plasminógeno tisular ( t-PA). La urocinasa que tiene efecto fibrinolítico es inhibida igualmente con dosis altas de aprotinina.

Esta función de la aprotinina sobre la fibrinólisis se expresa con una disminución de los niveles de los productos de degradación de la fibrina y dímero-D.

A nivel de plaquetas ha demostrado ser eficaz para preservar la función plaquetaria más no el número de ellas. Sus efectos sobre la disfunción plaquetarias son varias : reduce la formación de trombina, su efecto antiplasmina preserva la superficie adhesiva de las plaquetas mediante la glucoproteína GP Ib, disminuye la liberación de plaquetas inducida por el tromboxano A2 y previene la disfunción de las mismas inducida por la heparina .

2).- El endotelio juega un papel importante en el control de la coagulación y anticoagulación a través de la expresión de proteínas en las superficie como es la trombomodulina, en estudios realizados por Bold y col <sup>(9,10)</sup> el uso de aprotinina reduce la concentraciones de trombomodulina en los paciente pediátricos operados de corazón abierto sin embargo no altera el sistema de proteína C y S.

3).- Leucocitos: disminuye los efectos que origina la DCP sobre los leucocitos. Los mecanismos descritos para ello son la inhibición en la expresión y actividad de las moléculas de adhesión tanto a nivel de neutrófilos como del endotelio vascular. La disminución de la liberación de productos citotóxicos como son los radicales libres de oxígeno, enzimas como la elastasa leucocitaria se ha reportado disminuida con el uso de aprotinina.

4).-Fibronectina; durante la DCP se observa una disminución de los niveles de fibronectina. Esta depleción aguda causa una menor capacidad fagocítica y opsónica en las funciones del sistema retículo endotelial. El uso de aprotinina preserva los niveles adecuada de fibronectina.

Circulación pulmonar. En pacientes con hipertensión pulmonar reduce el tono vascular normalmente alto, principalmente en paciente con cirugía de Fontan y Glenn.

Corazón; la aprotinina agregada a la solución de cardioplegia preserva la función bioquímica del miocardio la cual es mediada a través de suprimir la expresión y liberación del factor de necrosis tumoral alfa, y preservación de los fosfatos de alta energía.

Sistema nervioso central; en modelos animales se ha demostrado una reducción en la presencia de edema cerebral ya que preserva los fosfatos de alta energía como el ADP y ATP <sup>(22-26)</sup>.

Respuesta inflamatoria sistémica: incrementa la liberación de citocinas anti-inflamatorias como son la interleucina 10 (IL-10) y del inhibidor de IL-1, reduce la producción de citocinas pro-inflamatorias como IL-6 y 8. La reducción en la producción de citocinas endógenas origina un incremento en la producción de óxido nítrico a través de inhibir la expresión de la enzima oxido sintetasa.

La aprotinina inhibe la expresión de L-selectina, molécula de adhesión leucocitaria con papel importante en la respuesta inflamatoria sistémica <sup>(27-29,68)</sup>.

La cantidad de aprotinina es expresada en mg/mL, o bien por su actividad biológica expresada como inactivador de caliceína en unidades (KIU) donde 1 mg.= 7143 KIU.

Las concentraciones séricas reportadas para tener efecto sobre las diferentes vías de coagulación y el sistema fibrinolítico varían de 50 a 250 KIU/mL <sup>(30)</sup>.

La forma en que se ha administrado dicha droga tanto en los pacientes adultos como en los niños operados de cirugía a corazón abierto es: primera dosis posterior a la inducción de la anestesia, una segunda dosis durante la circulación extracorpórea seguido por infusiones continuas hasta terminar la cirugía con el objetivo de mantener el balance de la coagulación y anti-coagulación en el paciente.

El efecto de la aprotinina agregada a la circulación extracorpórea no es alterada por el uso de hemofiltración Su función sobre las estructuras plaquetarias es aun controversial, y se encuentra relacionada con las dosis utilizadas. Ante la presencia de alteración plaquetaria previa a la cirugía, el uso de este fármaco durante la circulación extracorpórea preserva la función de las plaquetas. <sup>(31-35, 65,66)</sup>

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad es debido a que es una proteína de origen animal con capacidad antigénica.

Los efectos secundarios descritos son varios; entre ellos se han reportado cambios hemodinámicos los cuales se clasifican de acuerdo a las maniobras requeridas para la restauración de los parámetros hemodinámicos a valores normales. Las alteraciones que se presentan son: hipotensión arterial (disminución de la presión arterial mayor al 20% de la basal), cambios en la frecuencia cardiaca (aumento del latido cardiaco en 20% de la basal), incremento en la presión inspiratoria mayor de 5 cmH<sub>2</sub>O o reacciones en piel.

Son moderadas si dichos parámetros se reestablecen a rangos normales posterior a 15 minutos de iniciadas las maniobras como son el uso de vasopresores o volumen, y severos cuando a pesar de las maniobras persiste con inestabilidad hemodinámica. La frecuencia de esta complicación es baja, se ha reportado en adultos de 2.7% y en niños de 1.2%.

La formación de anticuerpo IgG e IgE se observa entre la segunda y sexta semana de exposición hasta los 48 meses <sup>(36)</sup>. Las reacciones de anafilaxia reportada por Jerrold y col. <sup>(37)</sup> varía de 0.1% para los que no se han expuesto al fármaco, de 2.7% para los que se han re-expuestos en forma general, 5% cuando su exposición fue menor de 6 meses y 0.9% cuando es mayor de 6 meses.

El efecto de la aprotinina sobre la función renal ha sido estudiado por varios autores principalmente en adultos. En pacientes con función renal normal se ha encontrado aumento del flujo urinario, elevación de la creatinina sérica y disminución de la depuración de creatinina hasta en un 50 %.

La incidencia de disfunción renal se presenta principalmente en pacientes mayores de 65 años de edad. Sin embargo la presencia de dicha alteración no contraindica el uso del fármaco ya que puede administrarse corrigiendo la dosis de acuerdo a su función renal. <sup>(38-40)</sup>

Una de las principales desventajas del uso de la aprotinina con relación a otros fármacos antifibrinolíticos es su alto costo sin embargo es importante realizar evaluación de costo

beneficio con relación a cada unidad hospitalaria y determinar los factores que presentan impacto en este rubro y sobre la salud de los pacientes. <sup>(41-43)</sup>

Las dosis utilizadas en los adultos son iguales para todos independientemente del peso, la dosis bajas generalmente se encuentran entre 500 000 y 1000 000 KIU, las dosis altas son de 2 000 000 KIU. La infusión continua de 500 000 KIU/hora hasta el término de la cirugía <sup>(44-46)</sup>.

El uso de aprotinina en niños sometidos a cirugía de corazón abierto ha sido estudiada por varios autores desde 1980, sus efectos sobre la activación hemostática, función plaquetaria, disminución del sangrado peri operatorio así como los requerimientos en la transfusión de hemoderivados continúan siendo controversiales.

Los resultados difieren entre los autores debido a factores importantes como son: utilización de diferentes dosis de aprotinina, tipo y cantidad de volumen administrados durante la DCP, muestra heterogénea en cuanto a tipo de cardiopatía, criterios para la clasificación del los grupos por peso, los requerimientos de transfusión relacionados con la edad, diferentes diseños de estudio utilizados para el uso de aprotinina en niños y muestra pequeñas. <sup>(47-54)</sup>

Considerando la amplia información mostrada en la literatura al igual que la presencia de resultados controversiales con relación al efecto de la aprotinina en las alteraciones de coagulación sangrado perioperatorio y uso de hemoderivados en los niños sometidos a cirugía de corazón abierto, decidimos realizar un ensayo clínico ya que el determinar la dosis a la cual se obtiene mejor respuesta permitirá el uso de esta herramienta terapéutica con el objetivo de minimizar factores que incrementen la morbi mortalidad en los niños.

## JUSTIFICACIÓN

Dentro de las principales complicaciones en el periodo perioperatorio de cirugía de corazón abierto en niños es la presencia de mayor sangrado el cual compromete su estabilidad. El origen de dicho sangrado es multifactorial, dentro de los mas importantes factores etiológicos se encuentra las alteraciones de la coagulación y a las alteraciones plaquetarias secundarias a la derivación cardiopulmonar.

En nuestra población del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI del IMSS, el sangrado perioperatorio que necesita el manejo con hemoderivados oscila 60 a 70 %.

Considerando la importancia que tiene la corrección de defectos cardiacos en la población pediátrica con el objetivo de mejorar su calidad de vida y en base al gran apoyo científico con resultados controversiales que evalúan el uso de aprotinina como droga antifibrinolítica para disminuir el sangrado perioperatorio, realizamos este ensayo clínico para evaluar tres dosis de aprotinina y sus efectos sobre el sistema de coagulación, fibrinólisis, sangrado perioperatorio y uso de hemoderivados en los niños sometidos a cirugía de corazón abierto.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿La respuesta sobre alteraciones de la coagulación, sangrado peri operatorio y requerimiento de hemoderivados durante la cirugía de corazón abierto en niño esta relacionada con las dosis administradas de aprotinina?

## **OBJETIVOS.**

### **General.**

Evaluar por medios clínicos y paraclínicos el efecto de la aprotinina con 3 dosis diferentes sobre la coagulación, sangrado peri operatorio y requerimientos de hemoderivados de los pacientes pediátricos sometidos a cirugía de corazón abierto.

### **Específicos.**

- Comparar el efecto de 3 dosis diferentes de aprotinina sobre las alteraciones en el sistema de coagulación en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía de corazón abierto.
- Evaluar el sangrado peri operatorio en cirugía de corazón abierto con el uso de 3 diferentes dosis de aprotinina en niños.
- Determinar el requerimiento de hemoderivados en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de corazón y su relación con el uso de aprotinina a 3 dosis diferentes.

## HIPÓTESIS

### General

El efecto de la aprotinina sobre la coagulación, sangrado peri operatorio y requerimiento de hemoderivados se encuentra relacionado con las dosis administradas en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de corazón abierto.

### Específicas

- Los efectos de la aprotinina sobre el sistema de coagulación son dependientes de las dosis administradas durante la cirugía de corazón abierto en niños.
  
- La disminución del sangrado peri operatorio se encuentra relacionado con las dosis de aprotinina utilizadas en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía de corazón con derivación cardiopulmonar.
  
- El requerimiento de hemoderivados varía y está relacionado con las dosis de aprotinina administrada en la población pediátrica sometido a cirugía de corazón abierto

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **Diseño del Estudio**

Ensayo clínico controlado, aleatorizado y cegado en forma simple de cuatro grupos independientes

### **Variables.**

Independiente:

Administración de aprotinina en tres diferentes dosis.

Dependientes:

- 1.-Alteraciones de sistema de coagulación
- 2.-Sangrado perioperatorio
- 3.-Requerimiento de hemoderivados.

De confusión:

- 1.-Tipo de cardiopatía (acianógena, cianógena)

### **Definición de variables.**

#### **Administración de Aprotinina.**

La aprotinina es una proteína inhibidora de proteasas de origen animal.

Administración endovenosa de aprotinina en los grupos de estudio en diferentes dosis.

#### **ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN.**

Trastornos del sistema de coagulación que se evalúan a través de varias pruebas de laboratorio.

**Tiempo de Protrombina (TP);** valora la vía extrínseca es decir el factor VII, vía común, factor II, V, X y la formación del coágulo. Su medición se realiza en plasma y a través de método automatizado en el aparato ACL 7000 de Instrumentation Laboratory (IL)

Valores normales 13-15.5 segundos.

**Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP);** Evalúa la vía intrínseca de la coagulación que consiste en los factores de contacto: XII, Fletcher, Fitzgerald, XI, los factores del complejo Xasa: IX y VIII; factores de la vía común II, V y X. Su medición se realizó en plasma y con sistema automatizado en el aparato ACL 7000 de Instrumentation Laboratory.

Valores normales de 25 a 35 segundos

**Tiempo de Trombina (TT);** permite conocer la actividad de la ultima fase de la coagulación es decir el sistema de trombina que convierte el fibrinógeno a fibrina y polimerización de esta última. Su medición se realiza en plasma a través de sistema automatizado en el aparato ACL 7000 de I.L. Valores normales 14 a 20segundos

**Fibrinógeno;** concentración en sangre de esta proteína evaluada con el método de Clauss, ACL 7000 de I. L.. Valores normales son 200 a 400 mg/dL.

**Plaquetas;** concentración sérica de dichas células, cuantificadas por método de automatizado (Coulter), su evaluación solo es cuantitativa. Valores normales de 150 000 – 450 000 /L.

**Antitrombina III (ATIII);** glucoproteína encargada de regular la fase de contacto y un potente inhibidor de la trombina. Se expresa por su actividad con valores normales de 80 a 130 %.

**Dímero D;** producto de degradación del coágulo, específico de la fibrina. Valores normales son menores de 500 µg/ml.

#### **Sangrado peri operatorio.**

Pérdida de sangre durante y después de la cirugía.

El sangrado excesivo se definió como la pérdida en una hora del 10 % del volumen sanguíneo estimado de acuerdo a la edad, o del 5 % en 3 hrs. consecutivas durante y después de la cirugía. El volumen sanguíneo normal estimado de acuerdo a la edad es; recién nacido prematuros 90-105 mL/kg., recién nacido a término 78-86 mL/kg, 1 mes al adolescente 78-82 mL/kg y en el adulto 68-88 mL/kg. Se cuantificó la presencia de sangrado en mL./k./h. durante la cirugía y en las siguientes 24 hrs. de postoperatorio.

#### **Requerimiento de hemoderivados:**

El uso fraccionado de productos sanguíneos se basó en los resultados de exámenes de laboratorio y a la presencia de sangrado.

- a).-Paquete globular, su administración estuvo indicado de acuerdo al valor del hematocrito y en base al tipo de cardiopatía y estado hemodinámico del paciente. En pacientes posoperados de cardiopatía acianógena y con disfunción miocárdica leve el hematocrito ideal se consideró entre los valores de 30-35 %. En pacientes posoperados de cardiopatía cianógena y disfunción miocárdica severa el nivel del hematocrito ideal fué de 40 %. La dosis utilizadas son a razón de 10-15 mL/k. La velocidad de infusión varía de 2-3 h.
- b).- TP y TPT prolongados indican depleción de factores de coagulación por lo cual se administró plasma fresco congelado a razón de 10mL/k./dosis
- c).- Fibrinógeno bajo menor de 100 mg./dL, se indicaran crioprecipitados 1Ud/cada 5 kg
- d).-Las indicaciones para la administración de concentrados plaquetarios: pos operado de cardiopatía cianógena con plaquetas menor de 100 000/L; pacientes con cifra menor de 50 000 con presencia de sangrado y por último pacientes con plaquetas de 20 000 o menos ya que el riesgo de sangrado es alto. Las dosis son de 1 Ud/ 5 k. de peso o 4 Ud/m<sup>2</sup>sc.

#### **Tipo de cardiopatía congénita (cianógena y acianógena).**

Clasificación clínico fisiológica: cardiopatía congénita acianógena es el defecto intracardiaco que se caracteriza por presentar comunicaciones con cortocircuito de izquierda a derecha del corazón o con cortocircuitos arteriovenosos sin presencia de cianosis. Cardiopatía congénita cianógena, son los defectos intracardiacos que se caracterizan por la falta de oxigenación sanguínea a nivel de los pulmones y que clínicamente se manifiesta con cianosis.

#### **Tiempo Anestésico.**

Es el tiempo en el cual el paciente se encuentra bajo efectos de medicamentos anestésicos con el objetivo de mantener al paciente bajo relajación y sin manifestaciones de dolor y estrés.

#### **Tiempo de Derivación Cardiopulmonar:**

La DCP es el aparato por el cual la sangre se desvía del corazón y pulmones a circuitos fuera del organismo. Su unidad de medición es en minutos y es el cual el paciente se encuentra perfundido a través de la DCP

#### **Tiempo de isquemia.**

Tiempo de pinzamiento aórtico requerido para realizar la corrección del defecto, se cuantificó en minutos

#### **Sistema de heparinización y reversión con protamina**

Administración endovenosa de heparina para mantener al paciente anticoagulado durante la circulación extracorpórea y evitar la formación de trombos. La dosis utilizada varia de 250 a 400 Ud/Kg. para mantener el tiempo de coagulación activado de 400 segundos. La reversión de dicho efecto se realizó con la administración protamina una vez que el paciente va a ser desconectado del aparato de circulación extracorpórea, la dosis administrada de protamina se relacionó con las dosis de heparina utilizada y en base al tiempo de coagulación activado a razón de 125 Ud. de heparina se administró 1mg.de protamina.

#### **Grados de hipotermia:**

Temperatura corporal menor a lo normal a nivel central. Disminución progresiva la temperatura corporal a través de la aplicación de bolsas con hielo alrededor de la cabeza y piel. Se clasificó en 3 grados, hipotermia leve con temperatura corporal central de 33° a 35° C, hipotermia moderada de 32-25° C e hipotermia severa 20° C.

## UNIVERSO DE TRABAJO.

Se incluyeron un total de 66 niños programados en forma electiva para cirugía de corazón abierto en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo comprendido del 1 de marzo de 2001 al 30 de enero de 2003. Todos los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión así como con el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores y fueron manejados según las consideraciones éticas vertidas en la Declaración de Helsinki <sup>(57)</sup> y sus modificaciones recientes así como de acuerdo a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos <sup>(58)</sup>.

El protocolo de investigación fue sometido a la evaluación por el Comité de Ética e Investigación del mismo Hospital con número de registro 050911/11.

Los pacientes fueron divididos en forma aleatoria a través de urna en 4 grupos, el grupo I correspondió al grupo control al cual se le administró solución salina como placebo en la misma cantidad que la aprotinina; grupo II administración de dosis bajas de aprotinina (20 000 Ud. KIU/k), grupo III dosis medias de aprotinina (50 000 Ud. KIU/k) y el grupo IV administración de dosis altas de aprotinina (75 000 Ud. KIU/k). Se administraron dos dosis, una después a la inducción de la anestesia, la segunda en el cebado de la DCP. Se continuó con infusión continua de aprotinina en los tres grupos con la misma dosis de 20 000 Ud/K/h desde el inicio de la derivación cardiopulmonar hasta terminar la cirugía. El cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el Normograma Linear para comparar tres o más grupos de tratamiento por análisis de varianza <sup>(47,56)</sup>. El estudio pudo realizarse gracias al apoyo de la Unidad de Investigación del HC del CMN Siglo XXI del IMSS, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), y con el financiamiento de la Coordinación de Investigación del IMSS a través del Fondo para el Fomento de la Investigación. No. de proyecto: FP 0038/1116

**Criterios de Inclusión.**

- 1.-Edad 6 meses a 15 años
- 2.-Cirugía electiva de corazón abierto.
- 3.-Pacientes que en el preoperatorio no presenten alteraciones en las pruebas de coagulación y que su hematocrito sea menor de 55.
- 4.-Pacientes cuyos padres o tutores autoricen por escrito ingresa al estudio.

**Criterios de no Inclusión.**

- 1.-Pacientes con antecedente de ingesta de antiagregantes plaquetarios dos semanas previas a la cirugía.
- 2.-Patología hepática y renal agregada
- 3.-Antecedentes de exposición previa al fármaco.
- 4.-Pacientes que bajo consentimiento informado no acepten participar en el estudio.
- 5.-Hematocrito mayor de 55
- 6.-Antecedente de transfusión de hemoderivados dos semanas previas
- 7.-Realización de plasmaféresis dos semanas previas

**Criterios de exclusión.**

- 1.-Recolección de datos incompletos.
- 2.-Procesamiento inadecuado muestras
- 3.-Pacientes que ameriten reoperación y cuyo origen del sangrado sea problemas técnicos quirúrgicos y no de la coagulación.
- 4.-Defunción durante el procedimiento quirúrgico que no sea secundario a sangrado.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Las cirugías fueron realizadas por el mismo personal médico de cirujanos, anestesiólogos y perfusionistas. Previa comunicación verbal con los padres o tutores de los niños para la explicación del protocolo y bajo consentimiento informado y firmado por escrito se procedió a registrarlo e iniciar la recolección de datos.

A los niños incluidos en el estudio se les realizaron exámenes preoperatorios para determinar el estado de coagulación así como pruebas de funcionamiento renal y hepático.

La formación de los grupos se realizó a través de aleatorización previo al ingreso de quirófano.

La premedicación y técnica anestésica se realizó con fentanyl a dosis de 1-2  $\mu\text{g}/\text{k}$ ., midazolam 50  $\mu\text{g}/\text{k}$ . y atropina a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Para la inducción de la misma se utilizó isoflurane a razón de 0.5 a 1.0 vol. %. El mantenimiento anestésico se obtuvo con fentanyl y propofol. La relajación se mantuvo con vecuronio a la dosis de 100- 200  $\mu\text{g}/\text{k}$ .

Posterior a la monitorización de línea arterial y catéter central a los pacientes que quedaron integrados en los grupos II, III y IV se les administró la dosis de prueba para la aprotinina a razón de 10 000 Ud. KIU/ k para evaluar la presencia de reacciones secundarias, en caso de no presentarse éstas se continuó con la administración del resto de la dosis para completar la primera de ellas, en los pacientes que se presentaron efectos secundarios agudos se suspendió temporalmente la administración de la droga, para posteriormente continuarla administrando hasta completar la dosis.

El cebado de los circuitos de la derivación cardiopulmonar, uso de heparina y protamina fue similar en todos los grupos. Los circuitos utilizados son de tamaño pediátrico, tipos de oxigenadores de membrana y flujos de 2.4 L/min/m<sup>2</sup> en normotermia y a 1.2 L/min/m<sup>2</sup> si los pacientes son sometidos a hipotermia. El cebado del circuito en todos los pacientes se utilizó una unidad de paquete globular y plasma fresco congelado así como solución salina.

La administración endovenosa de heparina fué a razón de 250 a 400 Ud/k, previa a que el paciente sea instalado en la derivación cardiopulmonar.

Durante la estancia del paciente en la circulación extracorpórea se monitorizo su efectividad a través de la medición del tiempo de coagulación activado (TCA) para mantenerlo en 400- 650 segundos en promedio.

Cuando el paciente va ha ser retirado de la D.C.P. se realizó la reversión de la heparina con la

administración de protamina a razón de 1 mg. por cada 125 U. de heparina utilizadas.

Los pacientes fueron sometidos a hipotermia con el mismo sistema y la monitorización se realizó con la toma de la temperatura a nivel central (rectal o esofágica).

La segunda dosis se administró en el circuito de la circulación extracorpórea y se inicia la infusión continua directamente en el circuito de la DCP, una vez que el paciente fue retirado de ella, la infusión del fármaco se paso directamente al paciente a través de una línea venosa central hasta terminar la cirugía a razón de 20,000 KIU /k/h. Esta maniobra de infusión continua de aprotinina fue similar en los 3 grupos de estudio, en el grupo control se administró placebo (sol. fisiológica en la misma cantidad de volumen con relación al peso). La toma de muestras sanguíneas se realizó del catéter de aurícula derecha, en cantidad de 3 a 5 mL de sangre para la determinación de las pruebas de coagulación en tres tiempos los cuales fueron, prequirúrgico, al terminar la DCP y 10 minutos posterior a la reversión de la heparina con protamina, y el 3er momento fue al terminar la cirugía. Todas las muestras se centrifugaron durante 20 minutos y se congelaron a  $-70^{\circ}\text{C}$ , solo para la evaluación de las plaquetas se procesaron en el mismo momento. Las muestra fueron procesadas en el ACL 7000 de Intrumentation Laboratory y cada prueba se realizo con el mismo lote de reactivos y en el mismo día

La cuantificación del sangrado perioperatorio se determinó en mL/k./h. Los momentos en los cuales se determinó son durante la cirugía y 24 h. del postoperatorio.

Los hemoderivados que se transfundieron se clasificaron en base al tipo de éste y al número de dosis utilizadas de cada uno de ellos durante y 24 h posteriores a ella.

La evaluación de la función renal se realizó antes y después de la cirugía.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Debido a la presencia de varias variables confusoras, se estandarizaron las técnicas de anestesia, DCP, heparinización, reversión de heparina con protamina, y sistema de enfriamiento para llevar a los pacientes a los diferentes grados de hipotermia.

Se realizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la distribución de los datos la cual se muestra en forma libre, por lo cual se realiza estadística descriptiva en base de medianas y rangos e I C 95 %.

La estadística analítica consistió  $X^2$  o prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas. El análisis de variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kruskal Wallis y U de Mann Whitney.

En todos los casos se consideró  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

El periodo de estudio comprendió de enero de 2001 a noviembre de 2003, se incluyeron en el estudio un total de 66 niños. Previa aleatorización se formaron cuatro grupos. El grupo I o grupo control al cual se le administró sol salina como placebo quedó integrado por 18 pacientes, los otros grupos son los testigos con la siguiente relación de dosis de aprotinina , grupo II 20,000 Ud/k (dosis baja), grupo III 50 000 Ud/k (dosis media) y el grupo IV 75 000 Ud/k ( dosis alta) , estos tres últimos grupos se formaron por 16 pacientes cada uno. La distribución con relación sexo el mayor porcentaje correspondió al masculino (52%) y al femenino (42%). En ninguna de las variables se encontró diferencia estadística. Tabla

I

Tabla I. Características demográficas de los 4 grupos.

GRUPO	EDAD ( meses)**	PESO (kg)**
I n= 18 (Control)	50 (41-60 )	17 (15-20)
II n=16 (Dosis bajas)	62 (45-84)	18 (14-20)
III n=16 (Dosis medias)	26 (20-54)	12 (9-18)
IV n=16 (Dosis altas)	28 (26-59)	13 (12-17)
p*	0.051	0.053

\*Kruskal Wallis, \*\* medianas e I.C. 95%

### Diagnósticos.

La tabla II muestra los diagnósticos por grupo siendo la comunicación interventricular la más frecuente en 20/ 66 casos y de estos el 50 % con hipertensión pulmonar severa. En segundo lugar se encuentra la Tetralogía de Fallot 11/66 casos y que corresponde al (16.6 %) presentando una distribución similar en los cuatro grupo. El tercer lugar por orden de frecuencia se encuentra la doble vía de salida del ventrículo derecho 10/66 casos (15.1 %). El resto de diagnósticos se muestran en la tabla II

Tabla II. Principales diagnósticos por grupo.

DIAGNOSTICO	GPO I (control)	GPO II (Dosis bajas)	GPO III (Dosis medias)	GPO IV (Dosis altas)	TOTAL
C I V	5	4	6	5	20
T de F	2	3	3	3	11
D V S V D	4	2	1	3	10
CANAL A V	0	3	2	1	6
A.T. Y E.P.	0	1	0	3	4
ES. AO.	3	0	0	0	3
D V A P T	0	1	2	0	3
EST. MITRAL	2	0	0	1	3
V U	2	1	0	0	3
TGV. E.P.	0	1	1	0	2
ENF. EBSTEIN	0	0	1	0	1
TOTAL	18	16	16	16	66

CIV(comunicación interventricular), T de F (tetralogía de Fallot, DVSVD( doble vía de salida de ventrículo derecho), CANAL AV( canal aurículo ventricular), AT Y EP, (atresia tricuspídea y estenosis pulmonar), Es Ao ( estenosis aórtica) DVAPT ( drenaje venoso anómalo pulmonar total), EST MIT ( estenosis mitral), VU ( ventrículo único) TGV EP ( transposición de grandes vasos con estenosis pulmonar ),ENF. EBSTEIN (enfermedad de Ebstein).

### **Tipo de cardiopatía y características generales transoperatorias de los cuatro grupos**

La cardiopatía cianógena se presentó en mayor frecuencia 34/ 66 (51.5 %) que la acianógena correspondiendo 32/66 pacientes para esta última (48.5 %).

Del total de las cirugías, 56 / 66 (85%) perteneció a cirugía correctiva, cirugía de Fontan en 9 pacientes (13.5%) y cirugía de Senning solo a un paciente (1.5%).

El análisis de las variables transoperatorias no mostró diferencia estadística significativa en ninguna de ellas. (Tabla III)

Tiempo de coagulación activado (TCA): los valores son: grupo I mediana de 560 seg. con IC 95 % de 491-608 seg., grupo II 706 seg con I.C. 95 % 628-775, grupo III mediana de 677 seg, IC de 95% 599-757 seg. y para el grupo IV mediana de 679 seg., IC 95 % 649-768 seg.; se observaron diferencias significativas en todos los grupos comparados con el grupo control,  $p = 0.003$ ,  $0.001$  y  $0.000$  para los grupos II, III y IV.

Solo 3 pacientes estuvieron con paro circulatorio; un paciente correspondió al grupo control, otro del grupo III y el 3er niño del grupo IV,  $p = 0.474$ , el tiempo de dicha maniobra fue de 15, 25 y 34 minutos respectivamente.

Tabla III. Datos generales perioperatorios por grupo (porcentajes, medianas)

CARACTERISTICA	GPO I Placebo n = 18	GPOII Dosis bajas n = 16	GPO III Dosis medias n= 16	GPO IV Dosis altas n= 16	P*
Cardiopatías cianógenas (%)	8 (44%)	9 (56%)	8 (50%)	9 (56%)	0.8* *
DCP (minutos)	108	124	125	139	0.36
P.Ao (minutos)	48	65	69	70	0.52
Hipotermia C°	27	25	25	23	0.14

DCP (derivación cardiopulmonar), P Ao. (pinzamiento aórtico),

\* U de Mann Whitney, \*\* X<sup>2</sup>

## SANGRADO PERIOPERATORIO

El sangrado fue evaluado en mL/k/h en los cuatro grupos y se dividió en dos tiempos; durante la cirugía y las siguientes 24 h posteriores a ella. La distribución de los datos no fue normal por lo cual los valores se expresan en medianas e I.C. 95 %.

En los tres grupos donde se utilizó aprotinina tanto a dosis bajas, medias y altas al compararlos con el grupo control se encontró diferencia estadísticamente significativa durante la cirugía y en las siguientes 24 h como se observa en la tabla IV.

TABLA IV. Característica del sangrado por grupo y en los diferentes tiempos.

SANGRADO (ml/k/h)	GRUPO I* n=18 (placebo)	GRUPO II * n=16 Dosis bajas	GRUPO III * n =16 Dosis Medias	Grupo IV* n=16 Dosis altas	Valor de p**
TRANSOPE RATORIO	6 5-7	4 3-5	4 3-5	4 3-5	I vs II= 0.002 I vs III=0.001 I vs IV=0.003
POSOPERAT ORIO	22 18-28	11 8-12	14 12-18	12 11-16	I vs II=0.010 I vs III=0.020 I vs IV=0.003

\*Medianas e. I.C. 95 %, \*\* U de Mann- Whitney

## PRUEBAS DE LABORATORIO

Se evaluaron en tres tiempos; el primero correspondió al valor basal antes de iniciar la cirugía, segundo tiempo al finalizar la DCP y 15 minutos posterior a la reversión de la heparina con protamina y el tercer tiempo al terminar la cirugía.

Los valores de medianas e I.C. 95 % se describen en las tablas V-VII.

Las figuras 1-7 describen las prueba en los tiempos correspondientes

### VALORES BASALES (primer tiempo).

**Tiempo de Protrombina (TP):** Los valores basales de los cuatro grupos se encuentran dentro de rangos normales, sin mostrar diferencia estadística  $p = 0.186$ .

**Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP):** toda la población de estudio mostró TTP normal  $p = 0.174$ .

**Tiempo de Trombina (TT):** en el primer tiempo las cifras se encuentran dentro de rangos normales,  $p = 0.205$ .

**Fibrinógeno:** en los cuatro grupos al inicio del estudio se encontraron valores normales de esta proteína,  $p = 0.057$ .

**Plaquetas:** la evaluación cuantitativa en todos los grupos al iniciar el estudio mostró cifras normales,  $p = 0.903$ .

**Antitrombina III:** el porcentaje de actividad de esta proteína fue normal en toda la población de estudio  $p = 0.296$ .

**Dímero D:** la presencia de dímero D fue normal en todos los pacientes de los cuatro grupos con  $p = 0.341$ .

A nivel basal todos los pacientes de los cuatro grupos se encuentran con valores dentro de los rangos normales en todas las pruebas de laboratorio sin presentar diferencia estadística. Los datos se muestran en la tabla V.

Tabla V. Valores basales de las pruebas de laboratorio en los cuatro grupos  
Medianas e I.C. 95%

PRUEBA Valor normal	GRUPO I Control n=18	GRUPO II Dosis Bajas n = 16	GRUPO III Dosis Medias n = 16	GRUPO IV Dosis Altas n = 16
TP 13-15.5 seg	14 14-15	14 13-16	16 14-16	15 13-15
TTP 25-35 seg	33 31-39	32 28-39	38 35-40	34 34-40
TT 14-20 seg	15 14-25	20 19-23	19 18-23	19 15-19
FIBRINOGENO 200-400 mg/dL	230 206-255	277 249-306	211 200-237	239 204-273
PLAQUETAS 150000-450 000 U/L	294 500 243641-308427	271 000 227957-306667	290 500 233614-340010	289 500 254051-330323
AT III 80-130%	100 95-110	100 93-112	117 101-124	106 99-116
DÍMERO D < 500 µg/mL	220 207-323	257 241-423	213 200-318	222 221-310

## VALORES AL TERMINAR LA DCP (segundo tiempo).

**Tiempo de Protrombina (TP):** los cuatro grupos presentaron prolongación del TP sin encontrar diferencias entre ellos,  $p = 0.893$ .

**Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP):** se observó que los valores del TTP se encuentra muy prolongados en toda la población de estudio independientemente de la administración del medicamento,  $p= 0.116$  seg.

**Tiempo de Trombina (TT):** al terminar la circulación extracorpórea, los grupos presentaron tiempo de trombina mayores a los valores normales,  $p = 0.134$ .

**Fibrinógeno:** esta proteína al igual que las anteriores disminuyó, la diferencia se presentó entre el grupo I vs grupo II, siendo en este último mayor,  $p = 0.011$ .

**Plaquetas:** dichas estructuras presentaron cifras menores de 100 000 U U/ L en tres grupos a excepción del grupo IV, por lo cual la diferencia significativa se presentó entre el grupo I vs. grupo IV,  $p= 0.042$ .

**Antitrombina III:** la disminución en la actividad de esta proteína se presentó tanto en el grupo control como en los grupos testigos, los valores de los grupos III y IV se encuentran dentro del valor normal sin encontrar diferencias  $p=0.243$ .

**Dímero D:** se presentaron cifras muy elevadas de dímero D principalmente en el grupo I, y disminuyo en forma inversa a la dosis administrada presentando diferencia estadística entre los grupos con aprotinina vs. con el grupo control,  $p = 0.000$

Al finalizar la circulación extracorpórea todos los factores de la coagulación mostraron disminución; el TP, TPT y TT se encuentran valores mayores a los normales, sin encontrar diferencia estadística entre los grupos. Por lo cual la administración de aprotinina no modifica los valores de dichos exámenes. La diferencia encontrada en el fibrinógeno del grupo control con el grupo II probablemente sea secundaria a que desde el primer tiempo, esta proteína mostró valores mas elevados.

Las plaquetas presentan el mismo fenómeno que el resto de las pruebas, sin embargo la disminución es menor para el grupo donde se administró dosis altas del medicamento. La concentración de dímero D se elevó en forma significativa en el grupo control en relación a los grupos testigo en donde la formación de este dímero es menor y guarda relación con las dosis administradas, dichos valores muestran diferencias estadísticamente significativas. Tabla VI

Tabla VI. Valores de las pruebas de laboratorio en los cuatro grupos al finalizar la DCP  
Medianas e I.C. 95%.

PRUEBA Valor normal	GRUPO I Control n=18	GRUPO II Dosis Bajas n = 16	GRUPO III Dosis Medias n = 16	GRUPO IV Dosis Altas n = 16
TP 13-15.5 seg	20 18-22	18 18-21	19 17-24	20 17-23
TTP 25-35 seg	66 60-94	50 45-64	64 53-81	60 56-89
TT 14-20 seg	30 27-39	24 23-27	27 25-59	24 18-54
FIBRINOGENO 200-400 mg/dL	144 126-163	181 160-202	137 118-156	139 123-155
PLAQUETAS 150000-450 000 U/L	91 250 75329-108170	94 000 70405-119569	99 000 86606-124394	111 500 93191-130408
AT III 80-130%	69 65-82	71 61-85	83 70-95	83 75-94
DÍMERO D < 500 µg/mL	2213 1596-3124	726 545-883	461 378-517	659 480-825

## VALORES AL TERMINAR LA CIRUGIA (tercer tiempo).

**Tiempo de Protrombina (TP):** en el tercer tiempo al finalizar la cirugía las determinaciones de los cuatro grupos persisten con cifras mas elevadas de lo normal pero en menor proporción que al terminar la DCP sin mostrar diferencia estadística entre ellos,  $p = 0.943$ .

**Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP):** las cifras del TTP, al igual que el TP, se encontraron mayores que al inicio del estudio. Los valores del grupo control con relación a los demás son menores, pero aun fuera de rango normal sin presentar cambios significativos,  $p = 0.181$  seg.

**Tiempo de Trombina (TT):** al terminar el procedimiento quirúrgico, el tiempo de trombina se encuentra aun prolongado en tres grupos, solo en el grupo IV las cifras son menores mostrando  $p = 0.014$ .

**Fibrinógeno:** en el ultimo tiempo de evaluación, esta proteína continua mostrando valores mas bajos que al inicio del estudio pero mayores que los presentados al terminar la circulación extracorpórea, la diferencia continua entre los mismos grupos que en el tiempo previo, grupo I vs. grupo II  $p = 0.001$ .

**Plaquetas:** cuantitativamente las cifras encontradas de las plaquetas se elevaron con relación al termino de la circulación extracorpórea observando mayor recuperación en el grupo IV por lo cual la diferencia se presentó entre el grupo I vs grupo IV,  $p = 0.006$

**Antitrombina III:** la actividad de esta proteína muestra recuperación; la diferencia mayor se presentó al comparar el grupo control con el grupo IV,  $p = 0.008$ .

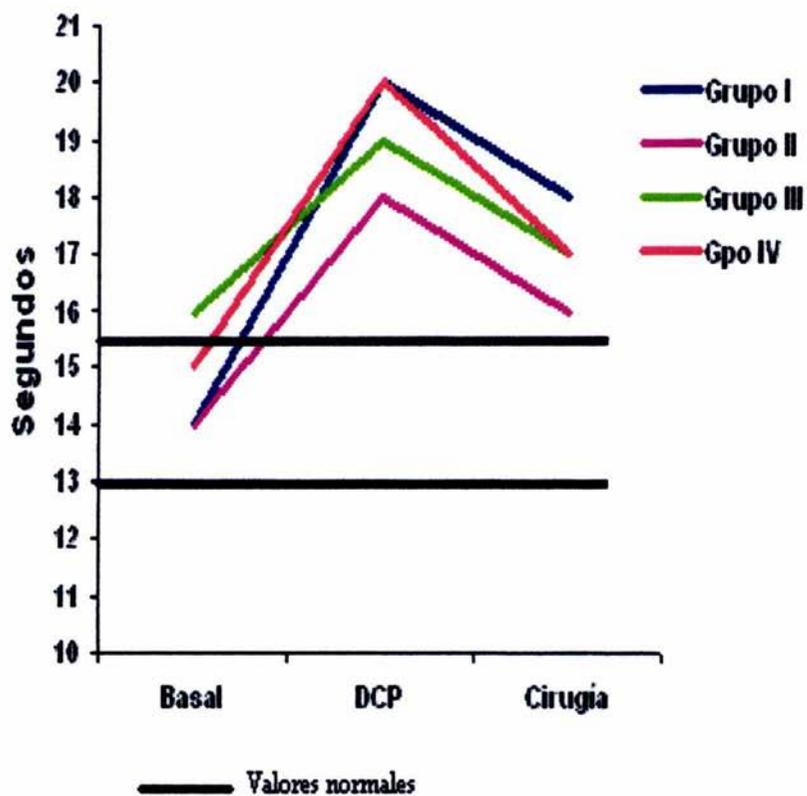
**Dímero D:** en los grupos I y II persiste la fibrinólisis expresada por cifras aun elevadas de dímero D al terminar la cirugía; La diferencia estadística se presentó al comparar el grupo control con los grupos III y IV,  $p = 0.000$  para ambas comparaciones. Tabla VII

Las diferencias estadísticas al terminar la cirugía se encontraron en las siguientes pruebas: fibrinógeno grupo I vs grupo II; TT, Plaquetas y AT III del grupo control con el grupo IV y Dímero D entre el grupo I vs grupo III y IV respectivamente.

Tabla VII. Valores de las pruebas de laboratorio en los cuatro grupos al finalizar la cirugía  
Medianas e I.C. 95%.

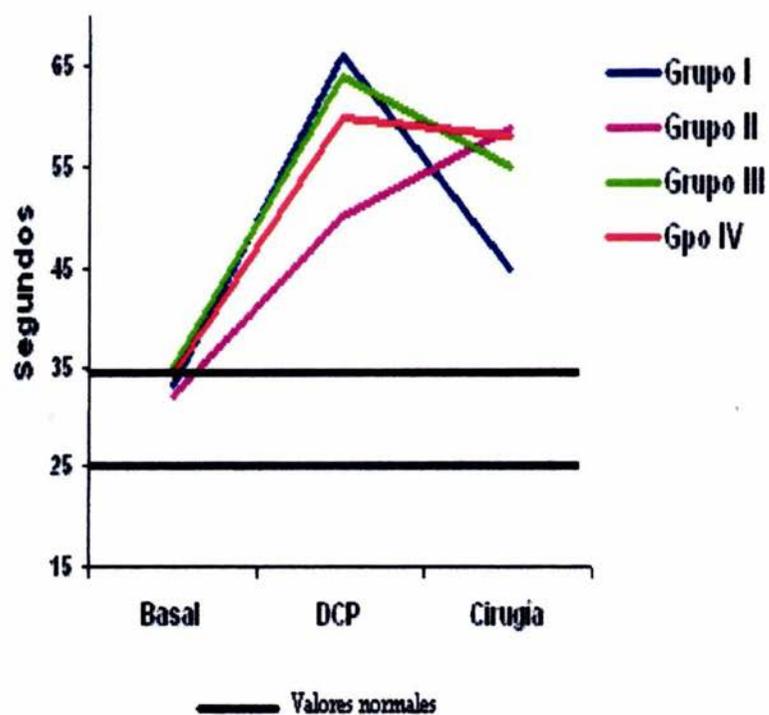
PRUEBA Valor normal	GRUPO I Control n=18	GRUPO II Dosis Bajas n = 16	GRUPO III Dosis Medias n = 16	GRUPO IV Dosis Altas n = 16
TP 13-15.5 seg	17 15-19	16 15-19	17 15-19	17 16-18
TTP 25-35 seg	45 41-63	59 45-72	55 50-74	58 50-61
TT 14-20 seg	27 26-43	24 17-49	24 22-30	23 20-26
FIBRINOGENO 200-400 mg/dL	154 135-174	207 180-233	162 140-183	168 147-189
PLAQUETAS 150000-450 000 U/L	100 000 87914-122866	104 000 91833-133291	110 500 95014-139960	139 000 109545-155329
AT III 80-130%	73 63-97	85 80-94	96 85-105	104 94-110
DÍMERO D < 500 µg/mL	1835 1278-2380	842 624-2037	402 313-776	659 480-825

**Figura 1 Tiempo de Protrombina (TP)**  
Valores normales 13-15.5 s



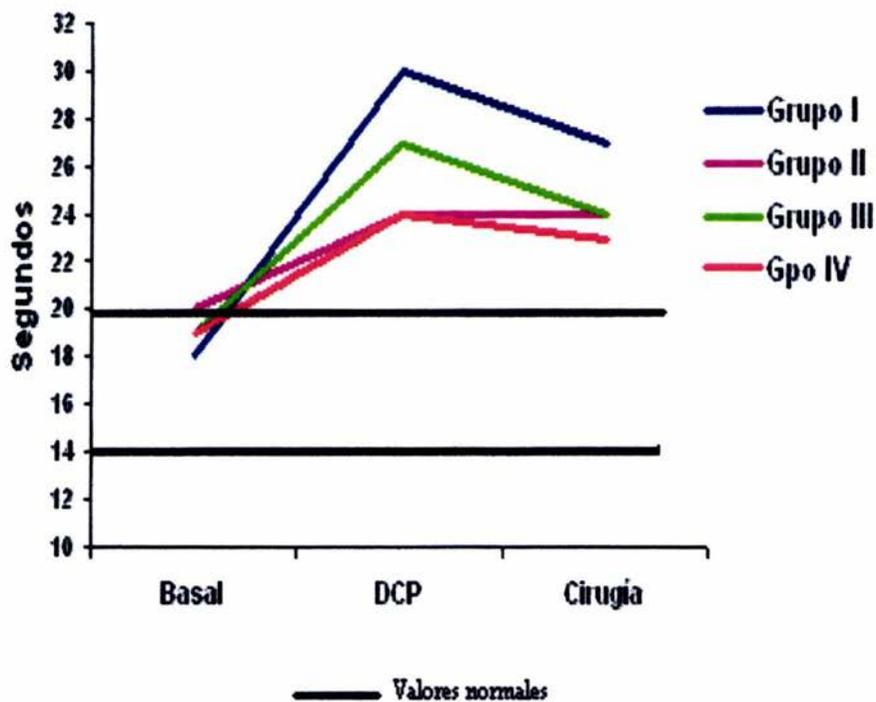
**Figura 2 Tiempo de Tromboplastina Parcial**

Valores normales 25 - 35 s

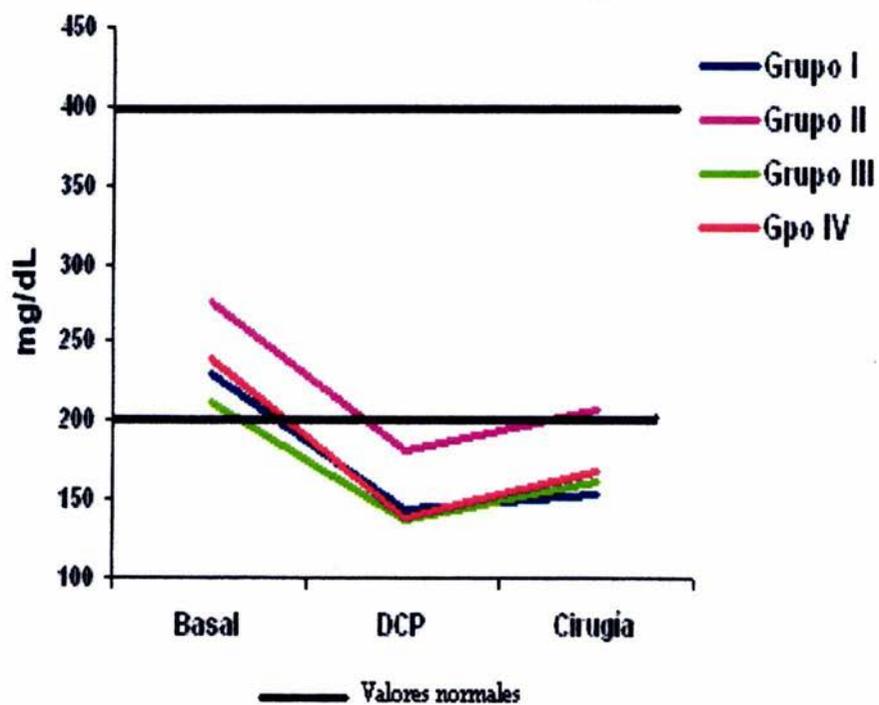


**Figura3 Tiempo deTrombina (TT)**

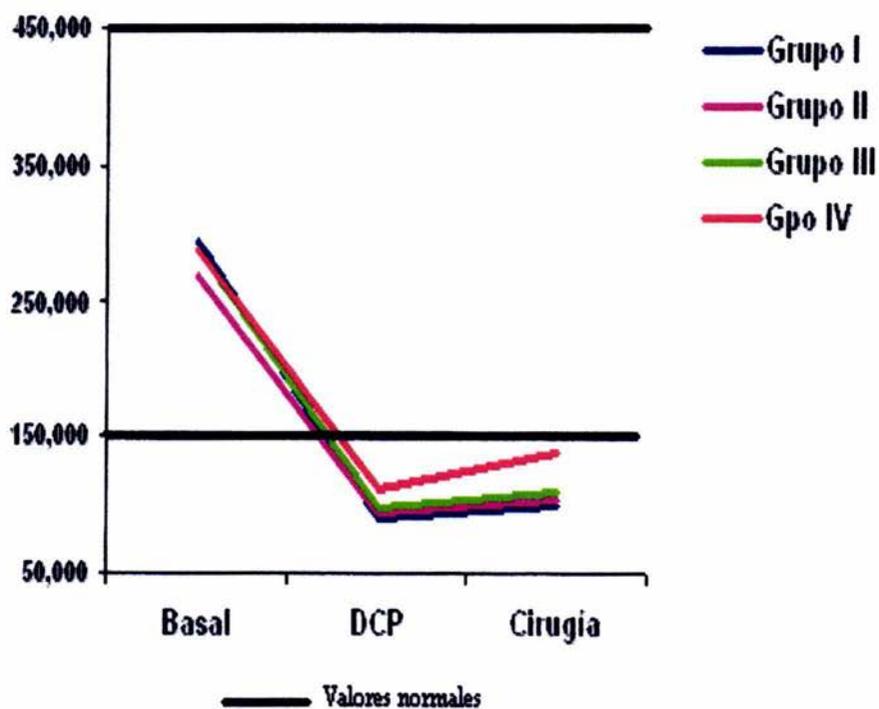
**Valores Normales 14 a 20 s**



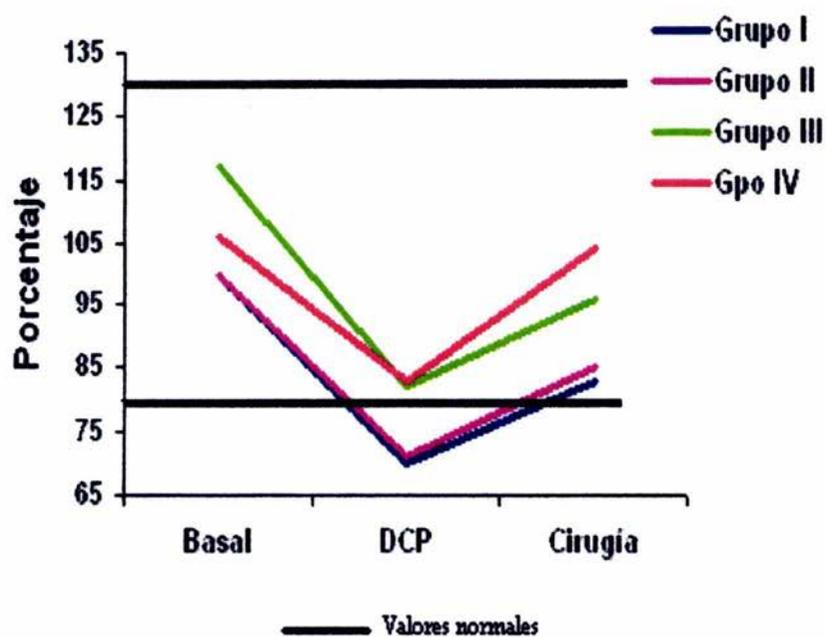
**Figura 4 Fibrinógeno**  
Valores normales de 200 - 400 mg/dL



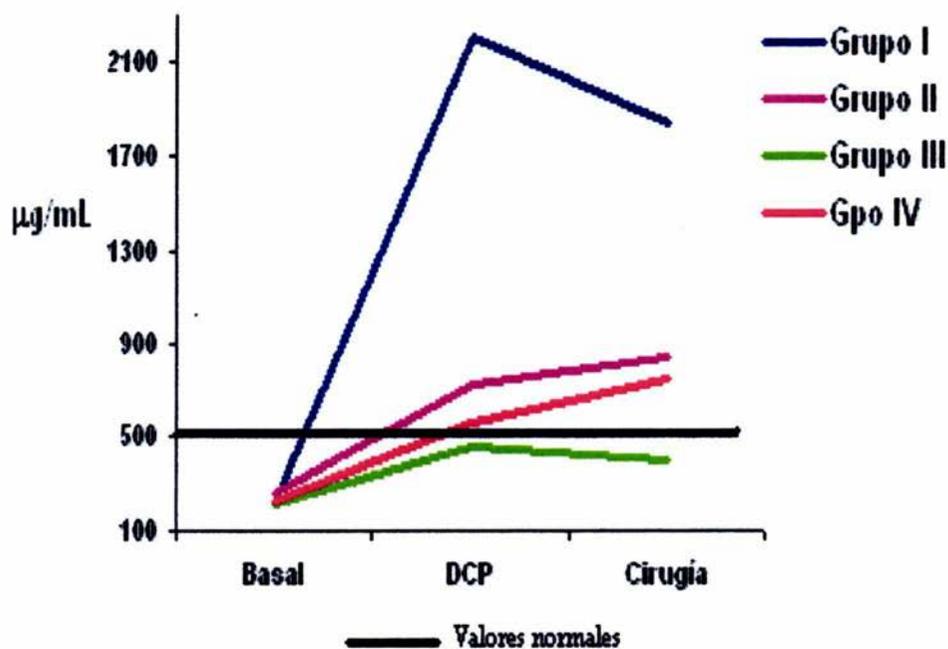
**Figura 5 Plaquetas**  
Valores normales 150 000 - 450 000 U/L



**Figura 6 Antitrombina III**  
Valores normales 80 - 130 %



**Figura 7 Dimero D**  
Valores normales menor 500  $\mu\text{g/mL}$



## HEMODERIVADOS

La administración de hemoderivados para fines de análisis los dividimos en dos tiempos que son: durante la cirugía y posterior a ella que comprendió las primeras 24 h. del posoperatorio. Cada dosis transfundida se contó como una unidad. El número de unidades transfundidas tanto de paquete globular como de plasma fresco congelado durante la cirugía se encuentra igual en los cuatro grupos con un rango de 1 a 4 Ud para cada uno de los productos y con los siguientes resultados; paquete globular  $p = 0.883$ , para plasma fresco congelado  $p = 0.551$ .

En el periodo postoperatorio se presentó diferencia estadística tanto para paquete globular como para el plasma fresco congelado entre el grupo I vs III y I vs IV como se muestra en la tabla VIII.

La administración de crioprecipitados se presentó solo en 3 pacientes dos corresponden al grupo I y uno al grupo II. Los concentrados plaquetarios se administraron en 8 niños, 4 corresponde al grupo control, 2 al grupo II, 1 al grupo III y 1 al grupo IV con valor de  $p = 0.392$  (NS) para ambos productos. Estos hemoderivados solo se administraron en el periodo postoperatorio.

Tabla VIII. Número de hemoderivados administrados

GRUPO	Hemoderivados durante la cirugía				Hemoderivados posteriores a la cirugía			
	P.G.	p	P.F.C.	p	P.G.	p	P.F.C.	p
I Gpo control	I 1-4	--	1 1-4	--	1 1-4	---	1 1-4	--
II (Dosis baja)	1 1-3	0.670	2 1-3	0.528	1 0-2	0.237	1 1-4	0.164
III (Dosis media)	1 1-2	0.281	1 1-3	0.878	0 0-1	0.000	1 0-1	0.001
IV (Dosis alta)	1 1-2	0.597	1 1-2	0.422	1 0-1	0.001	1 0-1	0.001

P.G. (paquete globular), P.F.C. (plasma fresco congelado)

\* Medianas, \*\* U de Mann Whitney

## DONADORES.

Otro rubro evaluado durante este estudio es la exposición a donadores, no siendo este parte del objetivo al iniciar el protocolo, sin embargo dado la relevancia que esto conlleva en la morbilidad se decidió realizar el análisis.

Se dividió en dos tiempos, durante la cirugía y 24 h posterior a ella. Durante la cirugía no se encontró diferencia entre los grupos, en las siguientes 24 horas la diferencia se mostró entre el grupo I vs grupo III y IV. Tabla IX.

Tabla IX. Número de donadores a los que fueron expuestos los niños por grupo.

GRUPO	*Donadores transoperatorios	*Donadores Posoperatorios	Valor **de p
I n=18 (control)	3 2-8	3 1-10	-----
II n=16 (dosis bajas)	3 2-6	2 1-8	NS
III n=16 (Dosis intermedias)	2 2-5	1 0-5	0.000
IV n=16 (Dosis altas)	2 2-5	1 0-6	0.000

\*Medianas con rangos mínimo y máximo

\*\*Prueba U de Mann Whitney

## REACCIONES SECUNDARIAS.

Las reacciones secundarias se presentaron en cuatro pacientes (8%) caracterizadas por hipotensión leve, dos correspondieron al grupo II y dos al grupo IV.

Durante el evento se suspendió transitoriamente la administración del medicamento hasta recuperar la presión arterial a cifras normales para su edad y posteriormente se continuo con la administración del fármaco solo se prolongo el tiempo de la misma. No se presentaron reacciones a nivel de piel u otro órgano.

En nuestra población de estudio no se presentaron fenómenos trombóticos a ningún nivel.

La aprotinina presenta un metabolismo básicamente renal, por lo cual evaluamos la función de este órgano como parte del monitoreo de nuestros pacientes.

La insuficiencia renal aguda se presentó en 21 pacientes (32%) de los cuales 12 correspondieron a insuficiencia renal leve y 9 con insuficiencia renal moderada. En el grupo I, cuatro pacientes presentaron insuficiencia renal aguda (IRA), dos con grado leve y dos con grado moderado. En el grupo II igual número de pacientes (cuatro) con IRA de grado leve. En el grupo IV fue donde se presentaron mayor número de pacientes 9 en total, 6 de grado leve y 3 de grado moderado. No se observa diferencia estadística  $p = 0.259$

Todos los pacientes respondieron en forma adecuada al uso de diuréticos sin ameritar terapias de reemplazo renal.

Tabla X .Pacientes con insuficiencia renal

I.R.A.*	GPO I (Control)	GPO II (Dosis bajas)	GPO III (Dosis Medias)	GPO IV (Dosis altas)	p**
Leve	2	----	3	6	0.259
Moderada	2	0	1	3	---
Total	4	4	4	9	---

\* I.R.A (Insuficiencia Renal aguda)

\*\*  $\chi^2$

## **EVOLUCIÓN**

Seis pacientes (9%) fallecieron después de haber concluido el estudio, tres pacientes del grupo I en el día 5,8 y 9 posterior a su cirugía con diagnóstico de choque cardiogénico y síndrome de disfunción orgánica múltiple en los tres pacientes. En el grupo III murieron dos pacientes, el primero en el día 5 después de la cirugía por arritmias ventriculares y el segundo al día 15 por choque mixto y disfunción orgánica múltiple

En el grupo IV falleció solo un paciente con diagnóstico de choque cardiogénico en el día 3 después de su cirugía.

## DISCUSIÓN

El sangrado perioperatorio se presenta en forma frecuente en la población pediátrica sometida a cirugía correctiva de cardiopatías congénitas complejas. Su etiología es multifactorial, puede ser debido a las anomalías de la coagulación preexistentes junto con las alteraciones originadas por el uso de DCP y al estrés quirúrgico secundario a cirugía mayor como es la cirugía de corazón. Las anomalías hemostáticas que con mayor frecuencia se reportan son: alteración en la función plaquetaria, dilución de factores y activación del sistema de fibrinólisis.

Dentro de las estrategias farmacológicas para minimizar el sangrado perioperatorio, se encuentra el uso de fármacos antifibrinolíticos de los cuales la aprotinina, ha sido considerada desde los años 1960s como posible estrategia terapéutica para minimizar dichos efectos.

Nuestros resultados coinciden con lo reportado por la literatura<sup>(51,53)</sup> en relación al sangrado perioperatorio ya que observamos disminución de éste durante y posterior a la cirugía en los pacientes sometidos a la maniobra terapéutica, sin embargo existen reportes controversiales lo cual puede ser debido a que la población de estudio en los diferentes artículos es heterogénea al igual que las dosis utilizadas con relación a nuestra población estudiada.

La aprotinina es un inhibidor de la vía intrínseca de la coagulación<sup>(70)</sup>, la cual se evidencia por prolongación del tiempo de coagulación activado (TCA) ya que actúa en forma sinérgica con la heparina, evento que se observa en nuestros pacientes donde el TCA se encuentra más elevado en los pacientes donde se administró el medicamento sin mostrar valores significativos. Así mismo el efecto sobre el TTP como marcador de la activación de la vía intrínseca de la coagulación, en nuestros resultados consideramos que la aprotinina no ejerce ningún efecto ya que los pacientes de los cuatro grupos mostraron valores similares.

La activación de la coagulación se inicia también a través del factor VIIa (vía extrínseca) sin embargo para la activación de dicha vía es necesario el factor tisular y la aprotinina no ejerce efecto sobre él.

En el presente estudio las pruebas de coagulación que evalúan la vía extrínseca (TP) como la vía intrínseca (TTP) no mostraron diferencia estadísticas, se observó que dichos tiempos se prolongan en los cuatro grupos al terminar la DCP y persistiendo elevados pero en menor proporción al terminar el procedimiento quirúrgico; consideramos que esto sea secundario en

primer lugar ha la hemodilución y consumo de los factores de coagulación durante la DCP así como al estímulo secundario originado por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que se presenta en estos pacientes.

Con relación al Tiempo de Trombina se encontraron valores normales al finalizar la cirugía en el grupo IV, lo cual puede estar relacionado con la administración del medicamento, disminución de la fibrinólisis menor cantidad en sangre del dímero D y como resultado menor alteración del TT.

El fibrinógeno, sustrato importante para la actividad de la trombina y agregación plaquetaria presenta en nuestro estudio disminución durante la derivación cardiopulmonar en los cuatro grupos, consideramos que se debe a que es una proteína con mayor selectividad para la adsorción, con alteración en su estructura química originando alteración en su actividad; sin embargo el uso de la aprotinina hasta el momento no se ha reportado que modifique los factores que alteran la concentración y actividad del mismo por lo que creemos que dicha diferencia no se encuentra directamente relacionada a la administración del antifibrinolítico, sino a los factores como son la hemodilución, tipo de materiales utilizados en el circuito de la DCP<sup>(60)</sup>

El efecto de la aprotinina sobre las plaquetas ha sido estudiada ampliamente<sup>(63)</sup> refiriendo que su principal efecto es sobre los receptores de membrana plaquetaria principalmente Ib. La capacidad de adhesión plaquetaria esta disminuida en pacientes sometidos a derivación cardiopulmonar secundario a la alteración de la glucoproteína de membrana Ib, receptor necesarios para la actividad del factor de Von Willebrand.

Diferentes autores<sup>(46,51,52)</sup> han evaluado las plaquetas tanto en función como en su preservación en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía de corazón abierto mostrando resultados controversiales Dichos resultados, son probablemente secundarios dada la diversidad de población y con diferentes parámetros a evaluar en cada estudio. En el presente trabajo se evalúa solo cuantitativamente, encontrando diferencias entre el grupo I versus grupo IV, por lo cual podemos comentar que con dosis altas de aprotinina, las cifras de las plaquetas se preservan en rangos mayores; sin embargo en un futuro sería conveniente evaluar los parámetros de preservación y calidad de función de las mismas.

Dentro de los sistemas de anticoagulación natural se ha estudiado a la Trombomodulina <sup>(9,10)</sup> encontrando que en los pacientes en donde se administró aprotinina a pesar de alterar los niveles séricos de la misma no se afectan las concentraciones en plasma de las proteínas C y S. El moderado efecto anticoagulante de la aprotinina han sido demostrados por varios autores, observando que los niveles del complejo trombina- ATIII disminuyen durante la derivación cardiopulmonar, sin embargo la aprotinina no inhibe la elevación de dicho complejo que ocurre posterior al revertir la heparina con sulfato de protamina. La tendencia de que la aprotinina solo muestra efectos anticoagulantes en presencia de heparina al unirse directamente con la trombina e interfiriendo con la capacidad de coagulación del fibrinógeno ha sido demostrada por estudios *in vitro*. <sup>(63-64)</sup>

El presente estudio solo evalúa la actividad sérica de la antitrombina III, uno de los sistemas de anticoagulación natural encontrando que en el grupo de pacientes donde se utilizó dosis altas de la aprotinina se preservan valores normales en la actividad de dicha proteína, manteniendo el sistema de coagulación-anticoagulación.

Estas evidencias probablemente muestren el efecto anticoagulante del medicamento y que no contribuye a mayor sangrado perioperatorio en nuestra población.

El dímero D, uno de los indicadores específicos de la activación de fibrinólisis, en los pacientes sometidos a derivación cardiopulmonar al igual que la literatura encontramos diferencias del grupo control con los grupos donde se administró aprotinina, tanto al terminar la derivación cardiopulmonar como al finalizar la cirugía. La aprotinina es un inhibidor de proteasas en especial de la plasmina, enzima con mayor actividad fibrinolítica y de la calicreína importante en la iniciación de la respuesta inflamatoria sistémica <sup>(63)</sup>.

Los factores de la coagulación se diluyen en forma importante al terminar la derivación cardiopulmonar originando alteraciones en las pruebas de laboratorio que evalúan dicho sistema como se describe en la literatura.

Así mismo podemos comentar que la fibrinólisis continúa después de haber terminado el periodo de DCP, probablemente como efecto secundario al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica originado por el procedimiento quirúrgico.

El mecanismo exacto por el cual la aprotinina reduce el sangrado posterior a la DCP, no es único dado sus múltiples efectos que se le han atribuido sobre el sistema de coagulación con probable modulación de los efectos de la trombina, preservación cuantitativa de las plaquetas,

preservando el sistema de anticoagulación e inhibición de la fibrinolisis.

Diferentes estudios evalúan el uso de hemoderivados en estos pacientes <sup>(16, 18-22, 46, 47,59)</sup>. En nuestro estudio durante la cirugía no se encontró diferencia estadística ya que a todos los pacientes de les administro una unidad de PFC y otra de PG para el cebado del circuito de la DCP; las diferencias estadísticas significativas se encontraron en los grupos donde se utilizo las dosis medias y altas de la aprotinina mostrando menos trasfusión de plasma fresco congelado y paquete globular en las siguientes 24 h posteriores a la cirugía.

Otro aspecto importante evaluado en el presente estudio y que no formó parte del objetivo inicial fue comparar el número de donadores, que como era de esperarse se encuentra menor exposición a donadores en los pacientes del grupo III y IV, la importancia estriba a que el paciente pediátrico teóricamente presenta perspectiva de vida mayor que en el adulto y por lo tanto con nuestros resultados podemos comentar que se tiene menor riesgo en la adquisición de enfermedades transmitidas por productos hemáticos heterólogos.

Las reacciones secundarias manifestadas básicamente por hipotensión leve probablemente fue debido a la infusión rápida del fármaco ya que al suspenderla y prolongar el tiempo de administración del mismo se corrigió dicha alteración.

Los efectos adversos del tipo inmunológico no fue evaluada en nuestros pacientes, dado que estas reacciones se presentan básicamente en los niños que se ha expuesto previamente al fármaco como lo reporta Dietrich y cols.<sup>(36)</sup>, por lo cual sugerimos la continua vigilancia de nuestros niños para evaluar a largo plazo la presencia de dichas alteraciones.

Con relación a la presencia de insuficiencia renal no podemos inferir que esta sea debida al uso del antifibrinolítico ya que se presentó en todos los grupos y en el paciente posoperado de corazón el origen de esta es multifactorial.

En el presente estudio observamos que en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía de corazón abierto, la administración de aprotinina durante la cirugía a dosis altas, origina disminución en las alteraciones de la coagulación, menor sangrado perioperatorio, menor cantidad de transfusión de hemoderivados y menor exposición a donadores.

## CONCLUSIONES

Conforme a nuestros resultados; en la población pediátrica mayor de 6 meses de edad sometida a cirugía de corazón abierto, el uso de aprotinina disminuye la generación y/o actividad de trombina, por lo cual incide en la vía común de la coagulación, preserva cuantitativamente las plaquetas, mantiene la actividad anticoagulante de la AT III y disminuye la fibrinólisis. Como expresión clínica de estos hallazgos se presenta menor sangrado perioperatorio lo cual conlleva a menor uso de hemoderivados y exposición a donadores.

Las dosis recomendadas para obtener dichos efectos son de 50 000 a 75 000 U/k, en dos dosis; la primera administrada posterior a la inducción de la anestesia y la segunda aplicada en el circuito de la derivación cardiopulmonar seguida de infusión continua a razón de 20 000 U/k/h la cual se inicia una vez que el paciente se encuentra en la DCP para concluir al terminar la cirugía.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Davies L. Cardiopulmonary Bypass in infants and children : How is different?. *Journal Cardiothorac Vascular Anest.* 1999;13 (3):330-45
2. Roger Moore. Preoperative Evaluation and Preparation of the Pediatric Patient With Cardiac Disease.En: Carol L Lake Pediatric Cardiac Anesthesia. *Third Edition. Edit. Appleton & Lange A Simon & Schuster Company* 1998; 95-122.
3. Corrigan James Jr ,Moss J Arthur. Hematologic Aspects of Cardiology.En:Moss and Adams *Heart Disease in Infants Children and Adolescents. Fifth Edition Maltimore Vol. II Edit Williams & Wilkins.* 1995;1786-97.
4. Bojar R, Mathinsen Douglas J, Warner Kenneth G. Postoperative Care in the Pediatric ICU. En: *Manual of Perioperative Care in Cardiac and Thoracic Surgery 2da Edition.* 1994; 381- 390.
5. Joanne Guay, Georges E, Mediastinal Bleeding After Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Patients. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1955-60
6. Boyle E, Morgan E, Kovacich. J. Micro vascular Response to Cardiopulmonary Bypass. *J. of Cardiothoracic Vascular Anesthesia.* 1999; 13 (4):S1 30-35
7. Despotis G., Joist J. Anticoagulation and Anticoagulation Reversal with Cardiac Surgery Involving Cardiopulmonary Bypass: An Update. *J. of Cardiothorac Vascular Anesthesia.* 1999; 13 (4): S 1, 18-29.
8. Janvier G, Baquey C, Roth Christian. Extracorporeal Circulation, Hemocompatibility, and Biomaterials. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1926-34
9. JoachiminBold, Christoph Knothe. Thrombomodulin in Pediatric Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:1584-9
10. Joachimin Bold, B. Zickmann. Influence of aprotinin on the thrombomodulin/protein C system in pediatric cardiac operations *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1215-21
11. Philippe de Moerloose, Laboratory Evaluation of Hemostasis Before Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1921-5.
12. Glynn D, Susan L Bratton, Coagulation Tests During Cardiopulmonary Bypass Correlate With Blood Loss in Children Undergoing Cardiac Surgery. *J of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia,* 1999; 13 (4, August): 398-404.

13. Sumazaki Ryo, Yamada-Osaki, Transfusión Trasmite Virus. *The Lancet* 1998;352; 1308-9.
14. Jonas M. Hepatitis C Infection in Children. *The New Engl. J. of Med.* 1999;341 (12); 912-13
15. Vogt M, Lang T, Frosner G. Prevalence and Clinical Outcome of Hepatitis C Infection in Children Who Underwent Cardiac Surgery before the Implementation of Blood-Donor Screening. *The New Engl. J. of Med.* 1999; 314 (12): 866-70.
16. Marc Janssens, Gary Hartstein, Reduction in Requirements for Allogenic Blood Products: Pharmacologic Methods. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1944-50.
17. Engelman R. Pleet B. Rousou J. Influence of Cardiopulmonary Bypass Perfusion Temperature on Neurologic and Hematologic Function After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1547-56.
18. Jean Francois Hardy, Sylvain Bélisle, Reduction in Requirements for Allogeneic Blood Products: Nonpharmacologic Methods. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1935-43.
19. Laupacis A. An Ferguson D. Drugs to Minimize Perioperative Blood Loss Cardiac Surgery Meta-Analyses Using Perioperative Blood Transfusion As the Outcome. *Anesth Analg* 1997; 85: 1258-67.
20. Valter Casati, Davide Guzzom, Hemostatic Effects of Aprotinin, Tranexamic Acid and epsilon-aminocaproic Acid in Primary Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:2252-7.
21. Ze'ev Zonis, Michael Seer, The Effect of Preoperative Tranexamic Acid on Blood Loss After Cardiac Operations in children. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 111: 982-7.
22. Bill I Wong, Richard F. MaLean, Aprotinin and Tranexamic Acid for High Transfusion Risk Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69:808-16.
23. A Carrera, P Fernández, Propiedades farmacológicas de la aprotinina y empleo terapéutico en cirugía cardíaca. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim*, 1993; 40:292-99.
24. Denne C, Stuart N. Aprotinin. An Update of its Pharmacology and Therapeutic Use in Open Heart Surgery and Coronary Artery Bypass Surgery. *Drugs* 1999 Feb; 57(2):233-60.
25. David Royston, Aprotinin Versus Lysine Analogues: The Debate Continues. *Ann Thorac Surg* 1998;65: S9-19.
26. Dhafir nM. Al Khundhairi, Faris Nadeem, Effect of Aprotinin on Plasma Fibronectin

- Levels During Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thoracic Surg* 1997; 63: 64-7.; 6:76-100.
27. Bull D,C Connors R. Albanil A. Aprotinin Preserves Myocardial Biochemical Function During Cold Storage Though Suppression of Tumor Necrosis Factor. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119 :242-5
  28. Hill G, Robbins R. Aprotinin but not Tranexamic Acid Inhibits Cytokine-Induced Inducible Nitric Oxide Synthase Expression. *Anesth Analg* 1997; 84:1 198-202.
  29. Gary Hill, Janice A Taylor, Robbins R. Differing Effects of Aprotinin and E-Aminocaproic Acid on Cytokine- Induce Inducible Nitric Oxid Synthase Expression. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:74-7.
  30. Osamu Shigeta, Hiroshi Kojima, Aprotinin Inhibits Plasmin-Induced Platelet Activation During Cardiopulmonary Bypass. *Circulation* 1997; 96:569-74.
  31. Bruce D Spies, Maintenance of Homeostasis in Coagulation during Cardiopulmonary Bypass. *J of Cradiothoracic and Vascular Anesthesia Vol. 13, (4), Suppl, 1999 (13)4:2-5.*
  32. Marco Rossi, Sergio Storti, Pump-Prime Aprotinin Dose in Cardiac Surgery Appraisal of its Effects on the Hemostatic System. *J of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1997;11 (7) :835-839.
  33. Hans Peter Wendel, Hans-Joachim Schulze, Platelet Protection in Coronary Artery Surgery Benefits of Heparin-Coated Circuits and High-Dose Aprotinin Therapy. *J. of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1999; 13 (4) :388-92
  34. Misericordia Basora, Carmen Gomar, Platelet Function During Cardiac Surgery and Cardiopulmonary Bypass with Low-Dose Aprotinin. *J of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1999; 13 (4):382-7
  35. Michael J Ray, Neville A Marsh, Preoperative Platelet Dysfunction Increases the Benefit of Aprotinin in Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surgery*1997; 63: 57-63.
  36. Wulf D. Incidence of Hypersensitivity Reactions. *Ann Thorac Surg*; 1998; 65:S60-4.
  37. Jerrold L. Hemostatic Agents and their Safety. *J.of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1999; 13 (4) August):S1 6-11.
  38. O' Connors, Christopher J, The Effect of Chronic Renal Failure on Plasma Aprotinin Levels During Cardiac Surgery. *Anesth Analg* 1997;85: 763-65.
  39. O'Connors Christopher The impact of Renal Dysfunction on Aprotinin Pharmacokinetics during Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg* 1999; 89 (5) Nov: 1101-1114.

40. Thoral M, Sudont III, Renal Dysfunction and Intravascular Coagulation with Aprotinin and Hypothermic Circulatory Arrest. *Ann Thorac Surg* 1993;55: 1418-24.
41. De Errico C, Shayevits M, The Efficacy and Cost of Aprotinin in Children Undergoing Reoperative Open Heart Surgery. *Anest Anal.* 1996; 83: 1193-9.
42. Bruce E Miller, Steven R Tososne, Hematology an Economic Impact of Aprotinin in Reoperative Pediatric Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg.* 1998; 66:535-41.
43. Ray Michael J, Brown Kaye F, MEcon. B .Economic Evaluation of High Dose and Low Dose Aprotinin Therapy During Cardiopulmonary Bypass.*Ann Thorac Surg.* 1999; 68:940-5.
44. Francois Forester, Sylvain Bélisle, Low-Dose Aprotinin Is Ineffective to Treat Excessive Bleedingh After Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:452-6.
45. Bidstrup B, Harrison J, Royston D, Aprotinin Therapy in Cardiac Operations: A Report on Use in 41 Cardiac Centers in the United Kingdom. *Ann Thorac Surg.* 1993; 55:971-6.
46. Miyashita T, Hayashi Y, Ohnishi Y, Retrospective analysis of effect of low.dose aprotinina priming on allogenic blood transfusion in repeated cardiac operations. *Perfusion* 1999; 14: 189-94.
47. Joachim Bold, Christoph Knothe, Aprotinin in Pediatric Cardiac Operations: Platelet Function, Blood Loss, an Use of Homologous Blood. *Ann Thorac Surg.* 1993; 55:1460-6.
48. W Dietrich, H Mössinger, Hemostatic activation during cardiopulmonary bypass with different aprotinina dosage in pediatric patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc. Surg* 1993; 105: 712-20.
49. Bold J, Knothe C, Zickmann B, Comparison of two aprotinin regimens in pediatric patients having cardiac operations. *J.Thoracic Cardiovasc Surg* 1993;105: 705-11
50. FransiscoHerynkopf, Fernando Lucchese , Aprotinin in Children Undergoing Correction of Congenital Heart Defects. *J. Thorac Cardiovasc. Surg* 1994;108:517-21 .
51. Patricia A Penkoske ,Lucy E, Aprotinin in Children Undergoing Repair of Congenital Heart Defects. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:S529-32.
52. Micahel JDavis, Allison Allen, Prospective, Randomized, Double-Blind Study of High-dose Aprotinin in Pediatric Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 497-503.
53. Carrel T,Schwanda M,Vogt P. Aprotinin in Pediatric Cardiac Operations:A Benefit in Complex Malformations and with High-Dose Regimen Only.

- Ann Thorac Surg*1998;66: 153-8.
54. Celia C D' Errico, Hamish M, Pro: The Routine Use of Aprotinin During pediatric Cardiac Surgery Is a Benefit. *J of Cardiothorac and Vasc Anest.* 1999; 13 (6):782-84.
  55. Glytn W, Ramamoorthy C, Con: The Routine Use of Aprotinin During Pediatric Cardiac Surgery Is Not a Benefit. *J Cardiothoracic and Vasc Anesthe.* 1999; 13(6):785-88.
  56. Simon J, David F Graham Normograme Linear, *BMJ* 1989;299:663-5
  57. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 1990;108:626-37
  58. *Ley General de Salud de Los Estados Unidos Mexicanos, Título 2º, Capítulo I Ed. Porrúa, 13ª ed. 1996; pp. 411-14.*
  59. Valter Casati, Davide Guzzon. Tranexamic acid compared with High-Dose in Primary Elective Heart Operations: Effects on Perioperative Bleeding and Allogeneic Transfusions *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 Sep; 120(3): 520-7
  60. Uniyal S, Brash JL. Patterns of adsorption of proteins from human plasma onto foreign surface. *Thrombo Haemost* 1982 ; 47: 285-90
  61. Carlos Martínez, Sandra Quintana. Mecanismos de regulación de la hemostasia. En: Carlos Martinez, *Manual de Hemostasia y Trombosis. Editorial Prado Mexico D.F. 1996; 65-76*
  62. Weitz JI Hudoba M. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III independent inhibitors. *J Clinic Invest* 1990;86.385-91
  63. John Francis: Effects of Aprotinin on White Cells and Hemostasis. En : *Roque Pifarre, Blood Conservation With Aprotinin Hanley & Belfus Pfiladelphia* 1995;199-214
  64. Gombotz H, Metzler. Antihrombin III behavior in open heart operations in infancy and early childhood. *Anasth Intenvther Notfallmed* 1986 Feb;21(1):9-12.
  65. Cardigan A, Mackie J. Determination of plasma aprotinin levels by functional and immunologic assays. *Blood Cogulation and Fibrinolysis* 2001, Vol 12. No 1: 37-42
  66. Beath SM, Ntall Ga. Plasma aprotinin concentration during cardiac surgery: full- versus half-dosis regimens. *Anesth analg* 2000 Aug, 91 (2): 257-64
  67. Van Norman GA, P Patel MA. Effects de hemofiltration on serum aprotinin levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vas Anesth* 2000 Jun;14(3):253-6.

68. Asimakopoulos G Taylor KM. *Inhibition of neutrophil L-selectin shedding. A potential anti-inflammatory effect of aprotinin. Perfusion* 2000 Nov; 15 (6).495-9
69. Risch A, Dorscheid E. *The effect of aprotinin and tranexamic acid on fibrinolysis and thrombin generation during cardiopulmonary bypass. Anaesthesist* 2000 Apr;49 (4):279-85
70. De Smet AA, Joen MC *et al: Increased coagulation during cardiopulmonary bypass by aprotinin. J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100:520-527
71. Hunt BJ, Segal H, Yacoub M: *Monitoring heparin by the activated clotting time when aprotinin is used during cardiopulmonary bypass. Thromb Haemost* 1991; 65:1025