

11262



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION

PETROLEOS MEXICANOS
DIRECCION CORPORATIVA DE ADMINISTRACION
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
DE PETROLEOS MEXICANOS

"EFECTIVIDAD DEL USO DE APROTININA EN LA
REDUCCION DE LAS PERDIDAS SANGUINEAS
EN CIRUGIA CARDIACA CON DERIVACION
CARDIOPULMONAR EN PACIENTES DEL HCSAE
DE PEMEX DURANTE EL 2004-2005"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A

DRA. ANA LUZ DE LA SERNA MARTINEZ



ASESORES:

DR. JOSE LUIS REYNADA TORRES

DR. J. D. RENDON MUÑIZ

MEXICO, D. F.

2005

0347862



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.

Dr. Carlos Fernando Díaz Aranda
Director

Hospital Central Sur de Alta Especialidad de
Petróleos Mexicanos

Dra. Judith López Zepeda
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital Central Sur de Alta Especialidad de
Petróleos Mexicanos

Dr. José Luis Martínez Gómez
Jefe del Servicio de Anestesiología del
Hospital Central Sur de Alta Especialidad de
Petróleos Mexicanos



Dr. José Luis Reynada Torres
Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología del
Hospital Central Sur de Alta Especialidad de
Petróleos Mexicanos
ASESOR

Dr. J. D. Rendón Muñiz
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Preventiva del
Hospital Central Sur de Alta Especialidad de
Petróleos Mexicanos
ASESOR



Gracias :

Señor,
por ser mi fuerza interior ,
por guiar mi mente y mis manos cada día;
e iluminar mi camino.

Mamá,
Por que durante estos años, tu has sido
mi razón de ser y hacer cada día,
por estar siempre cerca de mi.
Donde estés, sabes que
Te amo y te llevo SIEMPRE en mi corazón.

Papà,
Por creer en mí,
Por todo el apoyo que siempre
Me has brindado,
Por heredarme lo mejor de ti,
Y sobre todo, por tu infinito
AMOR
Te amo.

Alfredo,
Por tu paciencia, apoyo y amor,
Por ser parte de este trabajo,
y compartir conmigo
Lo bueno y lo malo de cada nuevo día.
Te Amo.

Bety y Rosy,
Por sus palabras de ánimo
Para seguir adelante.

Gracias,

Dr. José Luis Martínez, por creer en mí, por brindarme la oportunidad de crecer y desarrollarme en el que ha sido para mí el mejor lugar para mi formación.

Dr. José Luis Reynada, por su apoyo en la elaboración de este proyecto, por todas sus enseñanzas, consejos, y amistad, siempre lo recordaré.

Dra. Laura Martínez, por su cariño, amistad y confianza. Por estar siempre ahí de manera incondicional, y por todas sus enseñanzas y consejos.

No hay palabras que expresen todo mi cariño y agradecimiento, la voy a extrañar.

A todos mis maestros,

Dr. Bertado, Dra. Ramírez, Dra. Claudia, Dra. Paula, Dra. Romero, Dr. Millán, Dr. Nuche, Dr. Téllez, Dr. Acevedo y Dr. G.Barrios.

Por sus enseñanzas de infinito valor, por regalarme una parte de cada uno de ustedes para mi formación, siempre los recordaré y los llevaré conmigo,

A todos los que en algún momento fueron compañeros y amigos, por los buenos momentos que convivimos durante estos años. A todos muchas gracias.

A los pacientes, libros abiertos, únicos e invaluable. Gracias.

INDICE GENERAL

	Pg
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	3
2.1 TERAPIA ANTIFIBRINOLITICA	3
2.2 CARACTERISTICAS DE LA APROTININA	3
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
IV. JUSTIFICACION	8
V. OBJETIVOS	9
5.1 OBJETIVOS GENERAL	9
5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	9
VI. HIPOTESIS	10
6.1 HIPOTESIS UNIVERSA	10
6.2 HIPOTESIS DE ASOCIACION	10
6.3 HIPOTESIS DE NULIDAD	10
VII. METODOLOGIA	11
7.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACION	11
7.2 CRITERIOS DE INCLUSION	11
7.3 CRITERIOS DE EXCLUSION	11
7.4 CRITERIOS DE ELIMINACION	11
7.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA	12
7.6 DEFINICION DE VARIABLES	12
7.7 MATERIAL Y METODOS	13
VIII. CUADROS Y GRAFICAS	15
IX. ANALISIS Y DISCUSION	36
X. CONCLUSIONES	38
XI. ANEXO	39
11.1 ASPECTOS ETICOS	39
11.2 RECURSOS HUMANOS	40
11.3 RECURSOS MATERIALES	40
11.4 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	41
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	42

I. INTRODUCCION

Los procedimientos quirúrgicos son asociados inevitablemente con sangrado. La pérdida de sangre puede variar ampliamente y depende tanto de factores quirúrgicos como no quirúrgicos. Mientras que una adecuada hemostasia puede ser suficiente en la mayoría de los pacientes, el uso de agentes farmacológicos pro hemostáticos pueden mostrar un beneficio adicional en pacientes con sangrado quirúrgico difuso, o en pacientes con un defecto hemostático específico (1,2).

Los factores quirúrgicos que influyen en la pérdida de sangre consisten en las habilidades quirúrgicas y la experiencia del cirujano, así como el grado de invasividad del procedimiento.

Los factores no quirúrgicos que pueden afectar la pérdida de sangre incluyen la función del sistema hemostático, anomalías vasculares, y presión sanguínea venosa y arterial. La patogénesis del sangrado no quirúrgico es a menudo multifactorial y el mecanismo exacto puede permanecer sin identificar en algunos pacientes.(3).

Cuando el sangrado es resultado de un defecto específico en el sistema hemostático, la terapia debe enfocarse a corregir esta anomalía. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes que experimentan sangrado no quirúrgico no se puede identificar un defecto hemostático único. De esta manera, la transfusión de componentes sanguíneos como concentrados plaquetarios (CP) y Plasma Fresco Congelado (PFC) ha sido el estándar en el manejo de los trastornos del sangrado.

Idealmente, los agentes farmacológicos con mecanismo de acción específica contra algún trastorno de coagulación, deberían usarse en aquellas situaciones donde un defecto específico en el mecanismo de la hemostasia se ha identificado. En la práctica diaria, varios de esos agentes específicos han demostrado ser efectivos en el control del sangrado aún en ausencia de un defecto hemostático específico detectable.

Los procedimientos quirúrgicos típicos que cursan con estados de hiperfibrinólisis son: cirugías que requieren Derivación Cardiopulmonar (DCP) en Bomba de Circulación extracorpórea(BCE), trasplante hepático ortotópico, y algunas cirugías urológicas y ortopédicas mayores.

Con la utilización de Aprotinina, fármaco antifibrinolítico, se logra una reducción del sangrado peri operatorio que va del 29-81% según las series (11,12,13).

En nuestro centro hospitalario, la Aprotinina se ha utilizado desde hace algunos años en pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca, sin embargo, no se ha realizado aún ningún estudio que evalúe y compare los resultados en la reducción de pérdidas sanguíneas y requerimientos de hemoderivados, obtenidos en los pacientes que utilizaron el fármaco VS los que no lo utilizaron.

II. ANTECEDENTES

2.1 TERAPIA ANTIFIBRINOLITICA

La hemostasis es una interacción compleja entre la pared vascular, plaquetas, factores de coagulación endoteliales y subendoteliales, fibrinólisis, enzimas proteolíticas plasmáticas e inhibidores de proteasas. El sistema de coagulación es controlado en varios niveles por inhibidores tales como la proteína C activada y la antitrombina. La fibrinólisis es estrechamente regulada por la presencia de inhibidores del activador del plasminógeno, antiplasmina, y un inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina.

El balance entre esos factores pro y anticoagulantes es esencial para el control hemostático. Trastornos en este sistema balanceado de coagulación y fibrinólisis puede resultar en sangrado severo, o por otro lado, complicaciones trombóticas.

El uso de terapias farmacológicas para reducir la pérdida de sangre y las transfusiones sanguíneas en cirugía ha sido restringida a unos cuantos fármacos. Los agentes antifibrinolíticos (aprotinina, ácido tranexámico y aminocaprílico) tienen la mejor evidencia que apoya su uso, especialmente en cirugía cardíaca, trasplante hepático y en procedimientos quirúrgicos en ortopedia[3,4].

Los fármacos antifibrinolíticos deben idealmente ser utilizados solo en aquellas situaciones donde se detecta hiperfibrinólisis. La plasmina, la enzima final en la cascada fibrinolítica, es una proteasa sérica. Los inhibidores de las proteasas séricas, poseen propiedades antifibrinolíticas. El inhibidor de la proteasa sérica que ha sido estudiado más extensamente como un agente antifibrinolítico es la Aprotinina(5).

Los procedimientos quirúrgicos típicos que cursan con estados de hiperfibrinólisis son: cirugías que requieren Derivación Cardiopulmonar (DCP) en Bomba de Circulación extracorpórea(BCE), trasplante hepático ortotópico, y algunas cirugías urológicas y ortopédicas mayores.

2.2 CARACTERISTICAS DE LA APROTININA

La aprotinina es un polipéptido formado por 58 aminoácidos, inhibidor de las proteasas séricas tales como la tripsina, calicreína, plasmina y elastasa, mediante la formación de complejos reversibles con su sitio sérico activado, de amplio espectro. Se encuentra en los mastocitos de los mamíferos, para su uso terapéutico se extrae a partir del pulmón de los bovinos. El uso farmacológico y terapéutico de la aprotinina ha sido tema de varias revisiones[5,6,7]. La actividad de la aprotinina se expresa como unidades inhibitorias de calicreína (KIU), la cantidad de aprotinina que disminuye la actividad in vitro de 2 KIU al 50%. La concentración de aprotinina necesaria para inhibir serinoproteasas naturales varía para cada uno de los sustratos: se requieren 50 KIU/mL para inhibir a la plasmina y aproximadamente 200 KIU /mL para la inhibición de la calicreína plasmática. En altas concentraciones la aprotinina ha mostrado inactivar la proteína C activada, una de las proteasas que actúan como inhibidores fisiológicos de la coagulación. Otra de las proteasas capaces de ser inhibidas por la Aprotinina en concentraciones de hasta 5000 KIU es el activador tisular del plasminógeno derivado del endotelio (t-PA).

La aprotinina es metabolizada en los túbulos proximales renales y eliminada mediante un patrón bifásico: una vida media de fase rápida de 40 minutos y una vida media de fase lenta de 7 horas. Los pacientes que reciben aprotinina desarrollan aumento del volumen minuto urinario y aumento en la excreción de sodio durante la cirugía y en el postoperatorio inmediato (7). Algunas publicaciones destacan un aumento en la concentración de creatinina con el uso del fármaco en pacientes reoperados que, debido a complicaciones, presentan grandes volúmenes de sangrado y que por lo tanto requirieron transfusión. La terapia con Aprotinina parece ser eficaz y segura cuando se administra a pacientes estables con deterioro previo de la función renal.

El mecanismo preciso a través del cual el fármaco actúa es incierto. Los estudios de Harte et al y Bode et al demostraron una preservación significativa en el número y función de las plaquetas en sangre almacenada cuando se agregaba aprotinina al sistema. La aprotinina parece ejercer un papel protector sobre las estructuras de la superficie de la membrana plaquetaria. Es capaz de normalizar el tiempo de sangrado prolongado tras la cirugía de revascularización, probablemente al preservar la GPIIb plaquetaria (receptor para el factor von Willebrand que media la adhesividad plaquetaria formando un puente entre la plaqueta y el subendotelio). Esta acción estaría mediada a través de la inhibición de la plasmina, la cual degrada la GP IIb.

También existen evidencias de que durante la cirugía de revascularización la aprotinina permite la agregación plaquetaria en presencia de ristocetina, agregación que decae en un 40% en los pacientes que no reciben el fármaco; ello es debido a la preservación del receptor plaquetario del factor de von Willebrand (8). El papel protector sobre las glucoproteínas de superficie plaquetaria, ligado al efecto antiplasmina, parecería constituir la clave por la cual la aprotinina difiere de otros antifibrinolíticos utilizados en cirugía cardíaca como el ácido tranexámico y el ácido épsilon aminocaproico (9).

La incidencia de reacciones adversas a la aprotinina es baja (10). La reacción anafiláctica, que es extremadamente rara, podría deberse a la naturaleza básica de la molécula, que al ser administrada en grandes dosis en inyección intravenosa rápida provoca gran liberación de histamina. Su incidencia es de aproximadamente 1%; generalmente se presenta con la administración repetida del fármaco o durante un segundo curso de tratamiento. No se han hallado hasta el momento anticuerpos específicos contra el fármaco en sueros humanos, durante o después del tratamiento con Aprotinina (7). También es capaz de potenciar el efecto de algunos bloqueadores neuromusculares (BNM) (15).

Teóricamente, la aprotinina, puede causar trombosis venosa y arterial, sin embargo diversos estudios controlados y un meta análisis no han demostrado una tasa incrementada de mortalidad, IAM, o incremento en el riesgo de trombo embolismo venoso después del reemplazo total de cadera[11,12].

Esta hipótesis parece no tener una base fisiopatológica racional dado que el fármaco no provoca aumento en la actividad plaquetaria ni es un agente procoagulante (8). La Cleveland Clinic publicó un aumento en la incidencia de infarto de miocardio peri operatorio durante la cirugía de revascularización miocárdica (17.5% con Aprotinina VS 8.9% con placebo) (16). Es probable que estos pacientes hayan estado inadecuadamente heparinizados: el tiempo de coagulación activado (TCA) fue

mantenido en mas de 400 ", cuando actualmente se recomienda mantener un TCA mas prolongado con la técnica empleada en el estudio en cuestión (9).

Hasta el momento solo se han publicado en adultos casos aislados de trombosis en los puentes venosos en pacientes que recibieron Aprotinina en los que la patogenia de la trombosis fue multifactorial (3). Además, estudios recientemente publicados que evalúan la permeabilidad temprana de los puentes venosos por tomografía computada ultrarrápida (3), resonancia magnética nuclear (2), y por coronario grafía (13), no han demostrado ningún efecto adverso del tratamiento con Aprotinina sobre la permeabilidad de los mismos (cuadro I). Tampoco se ha demostrado aumento en la incidencia de infarto peri operatorio en relación con este fármaco (cuadro II).

	Control Ocluidos	Total	Aprotinina Ocluidos	Total
Bidstrup et al, 1993(17)	5	143	6	134
Havel et al,1994(18)	3	40	2	39
Lemmer et al, 1994(19)	8	163	14	176
Total	16	346	22	349

CUADRO I: ESTUDIOS QUE EVALUAN LA OCLUSION DE PUENTES

	Control IAM	Total	Aprotinina IAM	Total
Cosgrove et al, 1992 (16)	4	56	9	57
Lemmer et al,1994(19)	7	72	8	79
Murkin et al, 1994(20)	3	25	3	29
Total	14	153	20	165

CUADRO II. ESTUDIOS QUE EVALUAN LA INCIDENCIA DE INFARTO PERIOPERATORIO

La dosis mas ampliamente aceptada y preconizada por Royston desde 1987 es de 2 millones de Unidades Inhibidoras de Kalicreina (KIU) en dosis de carga administrada por vía IV en 20 minutos, después de la inducción anestésica, seguida por una infusión continua a razón de 500, 000 KIU/hr durante todo el acto quirúrgico, mas 2 mill KIU adicionales en el liquido de cebado del oxigenador (para evitar el efecto dilucional de los cristaloides).

Con la utilización de Aprotinina se logra una reducción del sangrado peri operatorio que va del 29-81% según las series (11,12,13). El primer grupo de pacientes quirúrgicos en el cual el fármaco fue probado lo constituían los sometidos a reoperaciones (se sabe que los pacientes que presentan esternotomía media previa tienen mayor riesgo de sangrado quirúrgico, y requieren mayor número de transfusiones que los pacientes sometidos a una primera intervención)(4). El volumen promedio de pérdida sanguínea perioperatoria en este grupo de pacientes es de aproximadamente 1500 +/- 300 mL. Los que reciben Aprotinina en cambio reciben un volumen aproximado de 400 mL en las primeras 24 hrs postoperatorias. Además, mientras casi la totalidad de pacientes reoperados reciben hemoderivados, solo un 25% de los que reciben Aprotinina requieren transfusiones, a un promedio de 2 U por paciente. Esto denota una gran reducción en el número de hemoderivados transfundidos. También se evidenció en este grupo una significativa reducción en la caída de los niveles de hemoglobina postcirugía (3,4,13). En pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica primaria se han desarrollado varios estudios aleatorizados controlados con placebo. En todos aquellos pacientes que recibieron Aprotinina se evidenció una reducción en el volumen sanguíneo de los drenajes del 40-50% en relación a los pacientes tratados con placebo. También requirieron menor número de unidades transfundidas (10,11,12,13). Dos metanálisis que se han llevado a cabo por equipos canadienses confirman igualmente la eficacia de la aprotinina: en uno de ellos (13) se concluye que la Aprotinina disminuiría en un 36% las pérdidas sanguíneas postoperatorias y también la frecuencia de transfusiones (48% de pacientes transfundidos con Aprotinina contra 72% de transfundidos en los grupos placebo). En otro de los metanálisis mencionados (14) se resalta la eficacia del fármaco en la disminución del empleo de hemoderivados en todos los casos, ya sean considerados de alto riesgo hemorrágico o no, primera intervención o reintervención.

En base a la evidencia disponible actualmente, la administración de Aprotinina es una herramienta útil que ha demostrado un claro beneficio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Cirugía Cardíaca con Derivación Cardio Pulmonar (DCP) se asocia con dramáticas pérdidas sanguíneas, trastornos en la coagulación, y una respuesta inflamatoria temprana y tardía, con los problemas que todo lo anterior implica.

En nuestro centro hospitalario, los pacientes sometidos a este tipo de cirugía, llegan a requerir transfusiones no menores a 2 unidades de Plasma Fresco Congelado (PFC) y Concentrado Eritrocitario (CE).

La Aprotinina, fármaco inhibidor de proteasas sèricas, ha demostrado en diversos estudios multicèntricos, tener un efecto importante en la disminuci3n de las pèrdidas sanguíneas que va desde un 25% hasta un 50%, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, amèn de reducir los efectos deletèreos asociados a la circulaci3n extracorp3rea (CEC).

Por lo anterior se plantea la siguiente pregunta:

¿Qué efectividad ha tenido el uso de Aprotinina en la reducci3n de pèrdidas sanguíneas y en la necesidades de transfusi3n en los pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca con derivaci3n cardiopulmonar (DCP) en nuestro centro hospitalario?

IV. JUSTIFICACION

Se considera conveniente la realización de este estudio por lo siguiente:

La disminución de las pérdidas sanguíneas y de los requerimientos de transfusión en pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca con BCE aportaría importantes beneficios para nuestro centro hospitalario, entre los que se encuentran: disminución de riesgo de coagulopatias postransfusión y reducción potencial en los costos por complicaciones secundarias a sangrado y transfusión masiva.

El uso de Aprotinina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con DCP se ha venido utilizando desde hace 5 años en nuestro centro hospitalario, y aún no existe un estudio que evalúe los resultados obtenidos con la misma. No se ha logrado contar al 100% con la existencia de Aprotinina en farmacia, por lo que en ocasiones no se puede disponer de el, y dado los beneficios que aporta, el presente estudio justificaría su existencia permanente como parte del protocolo de manejo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Es un fármaco accesible en nuestro medio y de bajo riesgo según reportes en la literatura mundial.

V. OBJETIVOS

Objetivo General:

Evaluar la efectividad del uso de Aprotinina en la reducción de sangrado y requerimientos de transfusión homóloga perioperatorios $\geq 30\%$ en pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca con Derivación Cardio Pulmonar (DCP) del Hospital Central Sur de PEMEX durante 2004-5.

Objetivos específicos:

1. Evaluar y comparar las condiciones de sangrado perioperatorio en pacientes que recibieron Aprotinina VS los que no recibieron
2. Evaluar y comparar los requerimientos de transfusión homóloga
3. Evaluar la efectividad de la dosis inicial y de mantenimiento del fármaco a estudiar
4. Evaluar la seguridad del fármaco a estudiar

VI. HIPOTESIS

HIPOTESIS UNIVERSAL:

"Si la administración profiláctica de Aprotinina (2 mill KIU) reduce las pérdidas sanguíneas perioperatorias, entonces reducirá el sangrado en un $\geq 30\%$ y los requerimientos de hemoderivados secundarios en el grupo de estudio en comparación con el grupo control, en pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca con Derivación Cardio Pulmonar".

HIPOTESIS DE ASOCIACION:

" La administración profiláctica de Aprotinina en el peri operatorio disminuirá las pérdidas sanguíneas $\geq 30\%$ en una cohorte de estudio de la población de pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca con Derivación Cardio Pulmonar".

HIPOTESIS DE NULIDAD:

"La administración profiláctica de Aprotinina en el perioperatorio no disminuirá las pérdidas sanguíneas $\geq 30\%$, en pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca con Derivación Cardio Pulmonar ".

VII. METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, Analítico, Transversal, y no probabilístico; de una población conformada por dos grupos, un grupo de estudio y un grupo control, con una cohorte histórica del 1º de enero del 2004 hasta el 30 abril del 2005.

DEFINICION DEL UNIVERSO

Se incluyeron a todos los pacientes del Servicio de Cirugía Cardiovascular sometidos a Cirugía Cardíaca con Derivación Cardiopulmonar que cumplieron con los criterios de inclusión, en quienes se administró y no Aprotinina perioperatoria en un período comprendido del 1º de Enero del 2004 hasta el 30 de abril del 2005.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes adultos (≥ 18 años)
2. Ambos sexos
3. Pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca con Derivación Cardio Pulmonar de manera electiva en quienes se administró Aprotinina 4 mill KIU de manera profiláctica, en un período comprendido del 1º de enero del 2004 al 30 de abril del 2005
4. Pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca con Derivación Cardio Pulmonar de manera electiva en quienes no se administró Aprotinina profiláctica, en el mismo período de tiempo.
5. Pacientes derechohabientes del Servicio Médico de Petróleos Mexicanos.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente sin Derivación Cardio Pulmonar.
2. Pacientes menores de 18 años.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Pacientes con reacciones adversas a la Aprotinina
2. Pacientes que fallecieron en el perioperatorio

METODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

a.- Marco de Muestreo: Se tomaron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del periodo comprendido del 1º de enero del 2004 al 30 de abril del 2005, que representaron el 100% del total de la población estudiada.

b.- Unidad última de muestreo: pacientes que reunieron los criterios de inclusión antes señalados.

c.- Método de Muestreo: simple

d.- Tamaño de la muestra: pacientes que fueron sometidos a Cirugía Cardíaca con Derivación Cardio Pulmonar en el período señalado, los cuales fueron en total 168. Los pacientes fueron asignados a uno de 2 grupos: pacientes en quienes se administró Aprotinina perioperatoria (Grupo de Estudio= 129 pacientes), y pacientes en quienes no se utilizó Aprotinina (Grupo Control= 39 pacientes).

DEFINICION DE VARIABLES

- **Variable Independiente:**

1. Cirugías cardíacas que ameritaron Derivación Cardiopulmonar para su realización (Tipos).
2. Tiempos de Cirugía, de Pinzamiento Aórtico y de Derivación Cardiopulmonar(min).

- **Variable Dependiente:**

1. Pérdidas sanguíneas(mL) en el intraoperatorio y a las 12 horas del postoperatorio.
2. Hemoglobina pre y post Derivación Cardiopulmonar (gm/mL)
3. Hb perdida post Derivación Cardiopulmonar (gm)
4. Hematocrito pre y post Derivación Cardiopulmonar(%)
5. Transfusiones (U) de Concentrado Eritrocitario en el intraoperatorio
6. Transfusiones (U) de Concentrado Eritrocitario en las 12 horas del postoperatorio

7. Transfusiones (U) de Plasma Fresco Congelado en el Intraoperatorio.
8. Transfusiones (U) de Plasma Fresco Congelado en las 12 horas del postoperatorio
9. Reintervenciones quirúrgicas por sangrado
10. Tiempo de extubación (hrs) y de estancia hospitalaria en U. Coronaria (días).

- **Variable ínter concurrente:**

1. Edad, Sexo, Peso, área de SC(m²).

MATERIAL Y METODOS

- **Asignación de pacientes:**

Se revisaron todos los expedientes clínicos (Registro Anestésico y Hoja de Balance de Líquidos) , hojas de perfusión cardiopulmonar, y cartas de vitalografía (de Unidad Coronaria) de los pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca con Derivación Cardiopulmonar, en el período indicado, que cumplieron con los criterios de inclusión, y fueron asignados a uno de 2 grupos:

1. Pacientes a quienes se administró Aprotinina profiláctica en el perioperatorio, quienes conformaron el Grupo de Estudio, siendo un total de 119 pacientes.
2. Pacientes a quienes no se administró Aprotinina profiláctica en el perioperatorio, quienes conformaron el Grupo Control, siendo un total de 49 pacientes.

El Protocolo de dosificación en cirugía cardíaca que se ha utilizado en este centro es el siguiente:

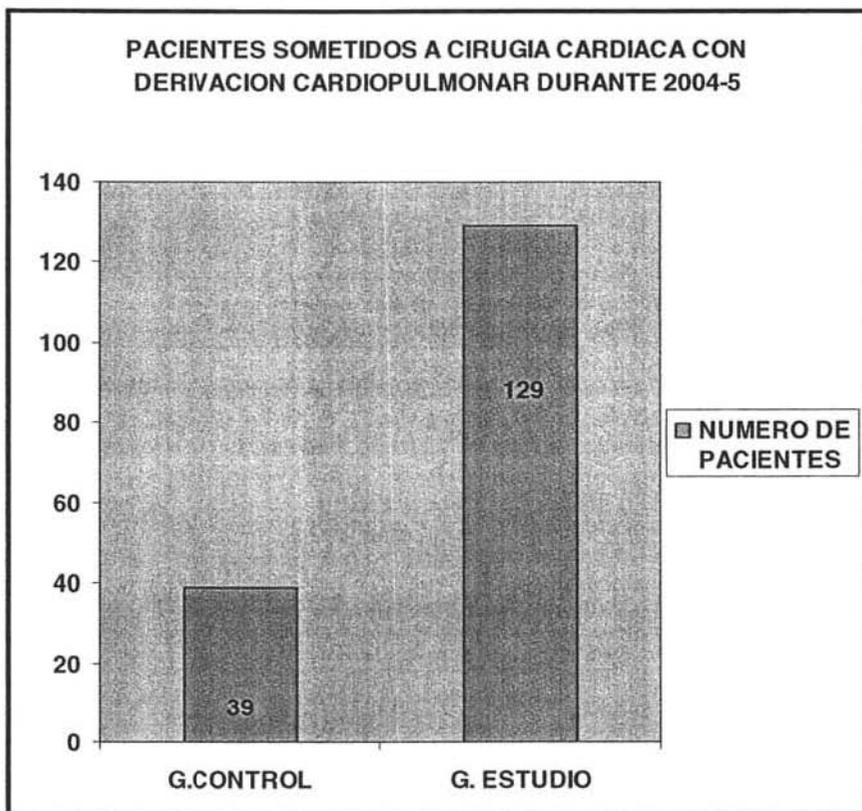
Inducción Anestésica:	2 mill KIU
Inicio de CEC:	2 mill KIU

El protocolo de manejo anestésico establecido y que se utilizó durante la Cirugía Cardíaca con Derivación Cardiopulmonar en este centro hospitalario es el siguiente:

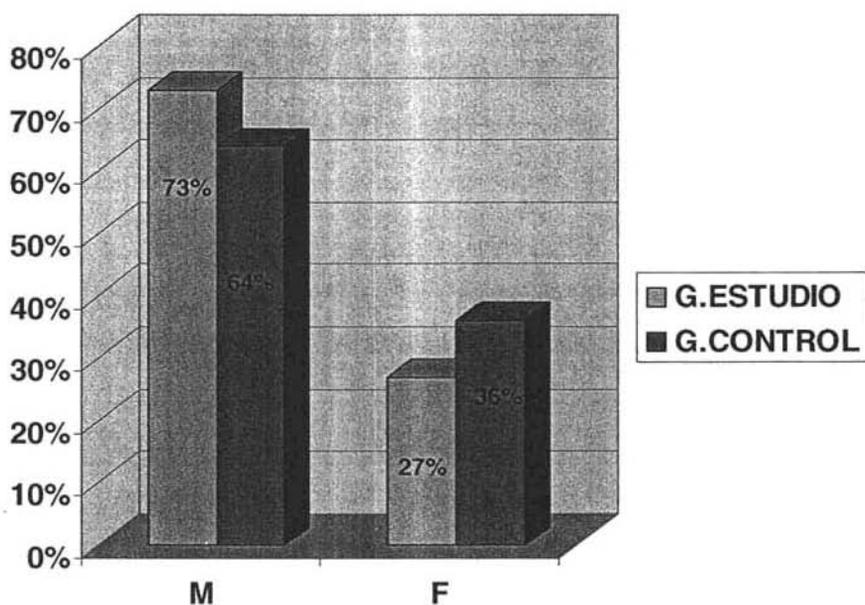
- Tipo de Anestesia: AGIB (Sevofurano 1 MAC, Fentanil 5-10 mcg/kg, Etomidato .2 mg/kg, Rocuronio 800 mcg/kg)
- Monitoreo invasivo tipo III: EKG, TAI, PAP, PVC, FC, FR, SpO₂, EtCO₂, Gasometrías arteriales, todo lo anterior documentado en la hoja de registro anestésico.

- Balance de Líquidos: Durante la cirugía, las pérdidas sanguíneas y el balance de líquidos determinado mediante el esquema de Massachusetts, se reemplazó con cristaloides (Sol. Hartman) y derivados hemáticos (PFC y CE). Documentado en la hoja de balance de líquidos.
- Muestras de Sangre: Se tomaron muestras de sangre Preoperatoria (BHC, QS, ES, T.Coagulación, y EGO) y durante la cirugía (determinación de Hto, Hb, y valores de TCA inicial y final a la CEC, TP, TTPa y fibrinógeno, 2 gasometrías arteriales). Indicadas en hoja de Registro de perfusion y expediente clínico. Se tomaron muestras de sangre a la llegada a Unidad Coronaria y a las 6 horas del PO (BHC, Plaquetas, T. Coagulación, y ES)
- Heparinización pre y trans Derivación Cardiopulmonar, hasta alcanzar 750 seg de TCA (4.5 mg/kg), indicado en registro de perfusion.
- Neutralización de la Heparina post DCP: administración de Protamina al salir de la bomba de circulación extracorpórea 4.5 mg/kg (1:1) hasta recuperar un TCA de 100-150" o hasta alcanzar los valores basales de inicio del paciente"
- Pérdidas Sanguíneas: la medición del aspirador cada hora, conteo de gasas (10 ml c/u), y compresas (100 ml c/u), indicado en hoja de balance, medición de gasto por drenajes en U. Coronaria cada hora.
- Criterios para Transfusión Homóloga: se realizó transfusión de Concentrado Eritrocitario cuando la concentración de Hto ≤ 20 y Hb ≤ 7 en cualquiera de las determinaciones peri operatorias.
- Criterios para Reintervención Quirúrgica: Gasto por drenaje >300 mL en la primera hora, >250 mL en la 2ª hora, >200 mL en la 3ª hora, > 100 mL en la 4ª hora.

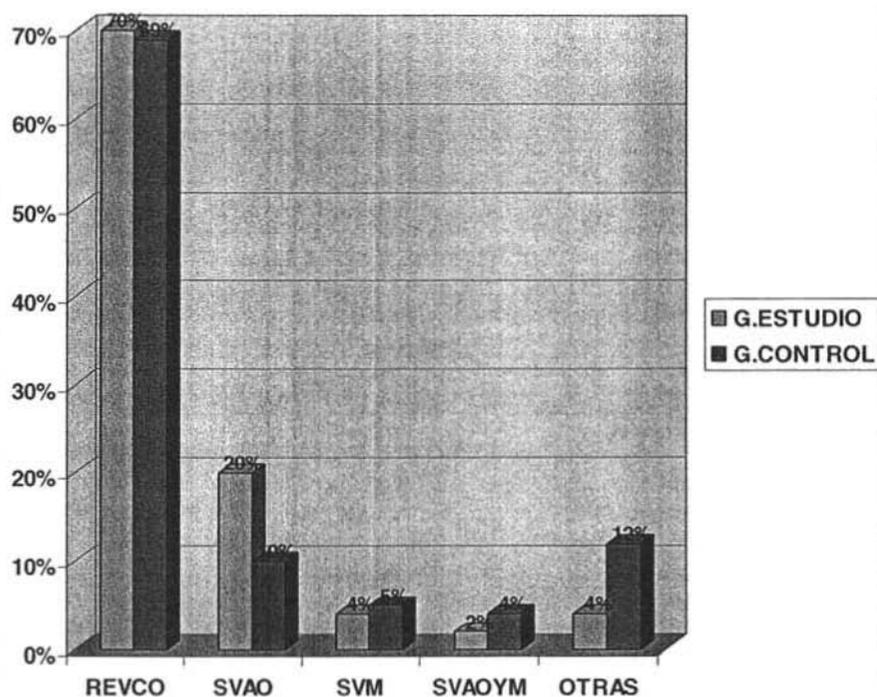
VIII. RESULTADOS



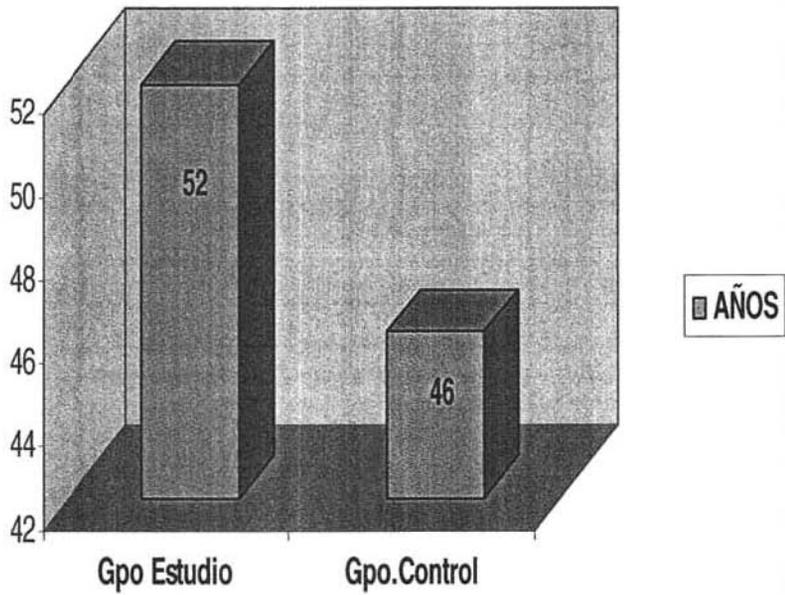
**PORCENTAJE DE DISTRIBUCION POR SEXO DE
PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA CARDIACA
CON DCP**



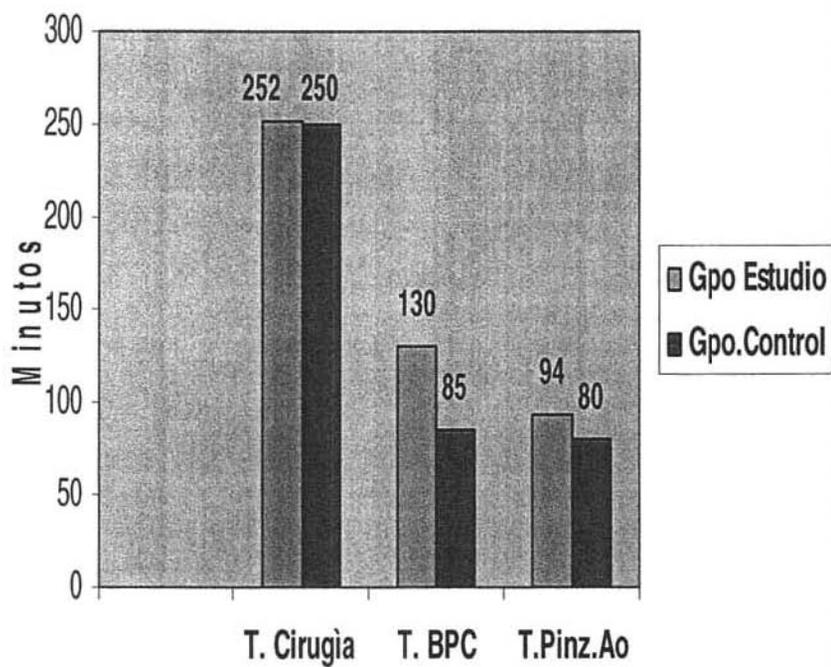
PORCENTAJE DE DISTRIBUCION DE PACIENTES POR TIPO DE CIRUGIA CARDIACA CON DCP



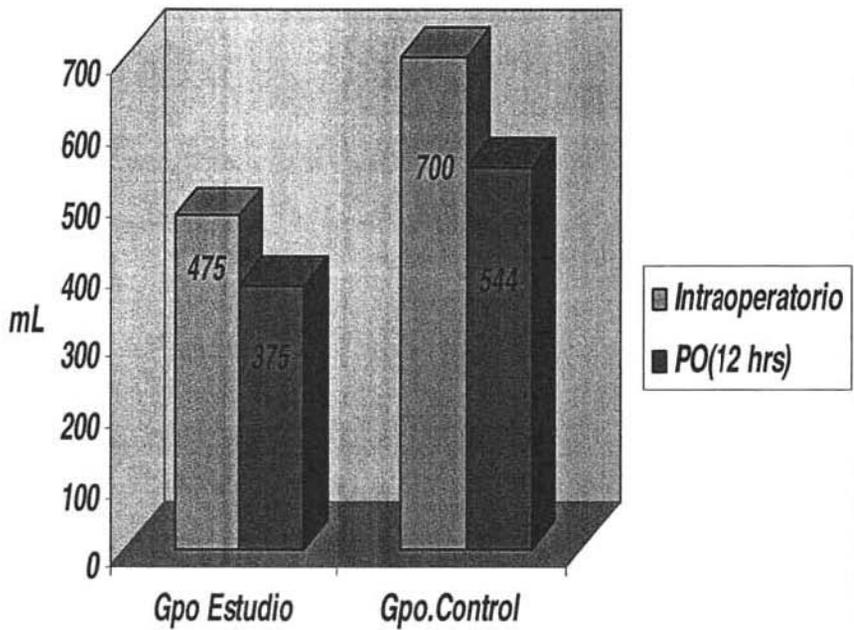
DISTRIBUCION DE PACIENTES POR EDAD PROMEDIO



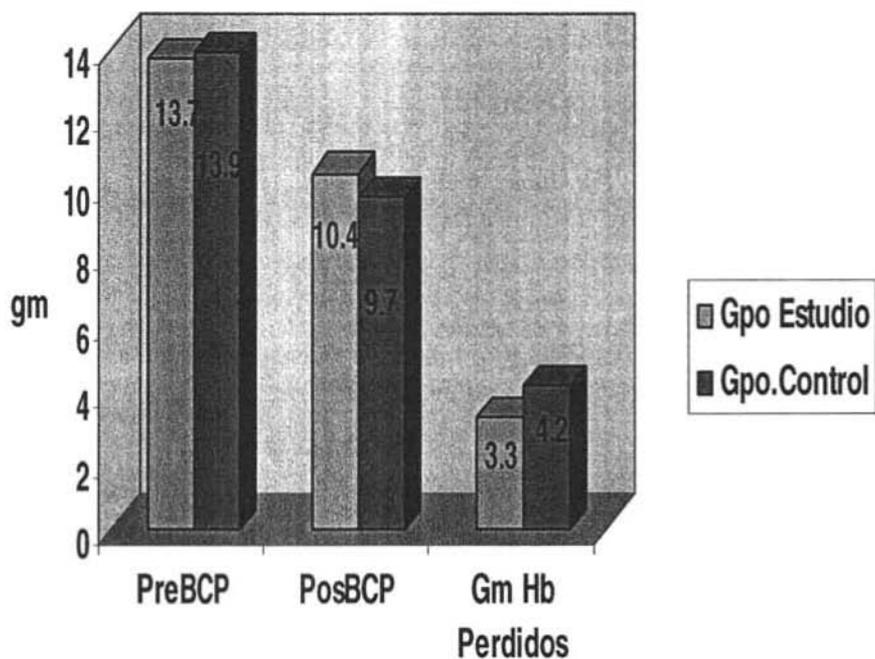
TIEMPOS PROMEDIO DURANTE LA CIRUGIA



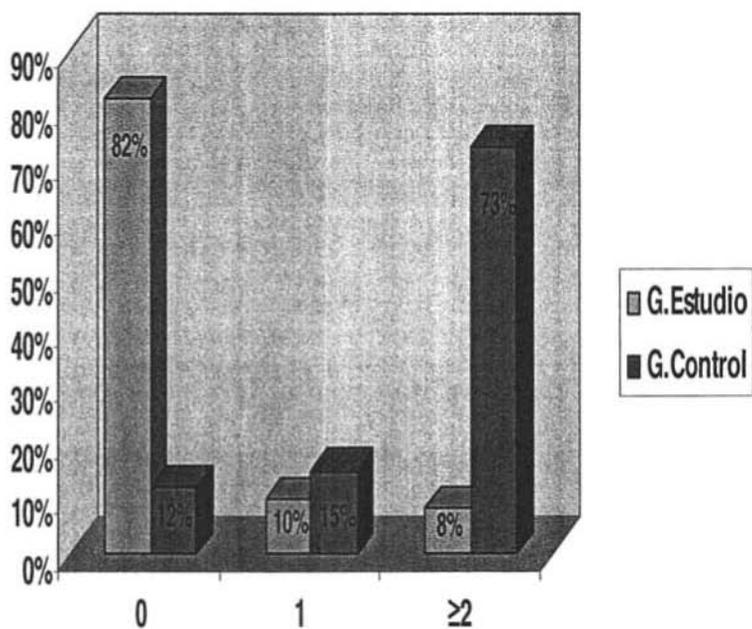
SANGRADO PROMEDIO PERIOPERATORIO



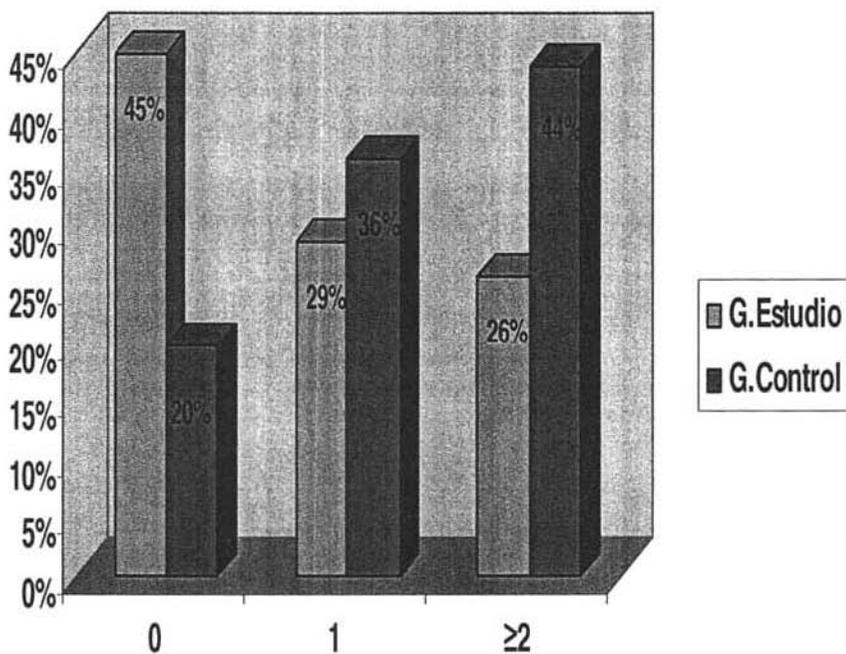
DETERMINACION DE LA HEMOGLOBINA DURANTE LA CIRUGIA



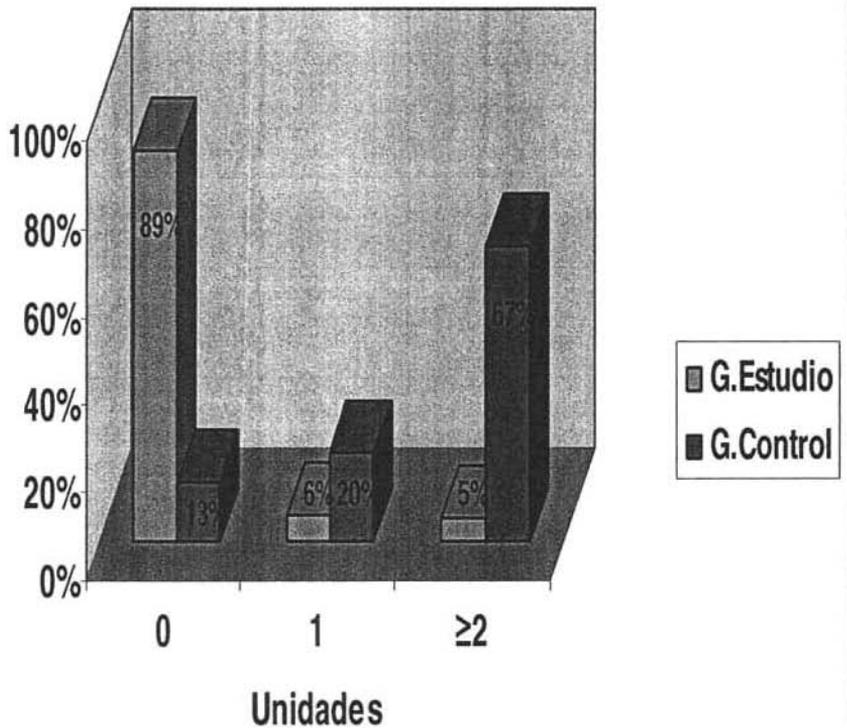
DISTRIBUCION DE PACIENTES CON TRANSFUSION DE CONCENTRADO ERITROCITARIO INTRAOPERATORIO



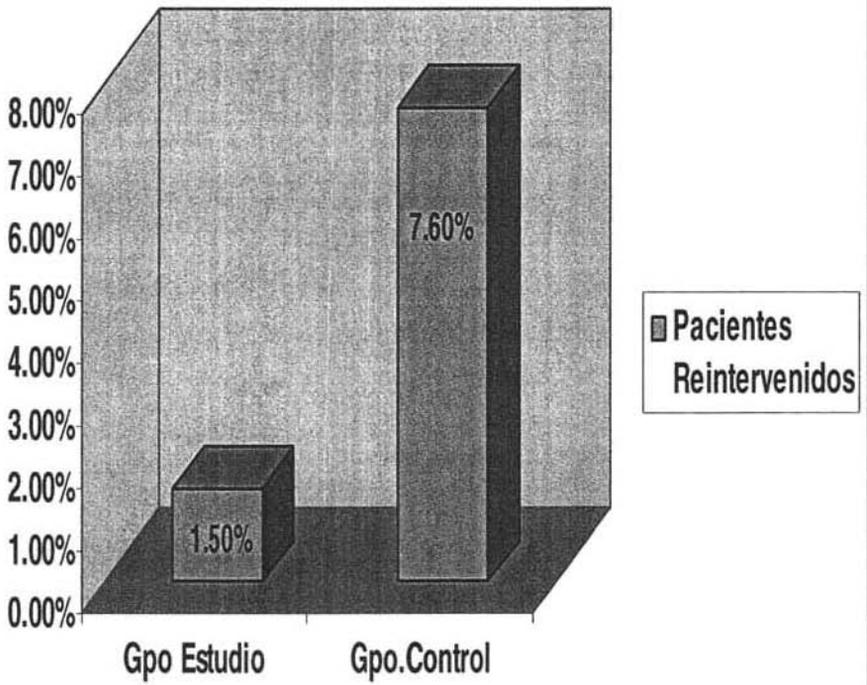
DISTRIBUCION DE PACIENTES CON TRANSFUSION DE CONCENTRADO ERITROCITARIO A LAS 12 HRS DEL PO



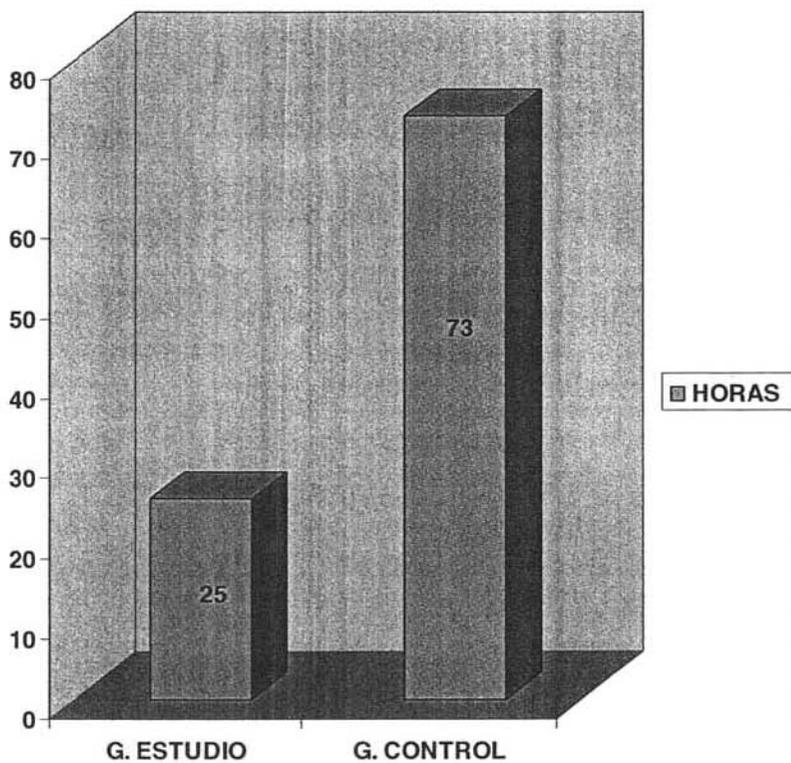
DISTRIBUCION DE PACIENTES CON TRANSFUSION DE PLASMA FRESCO CONGELADO A LAS 12 HRS DEL PO



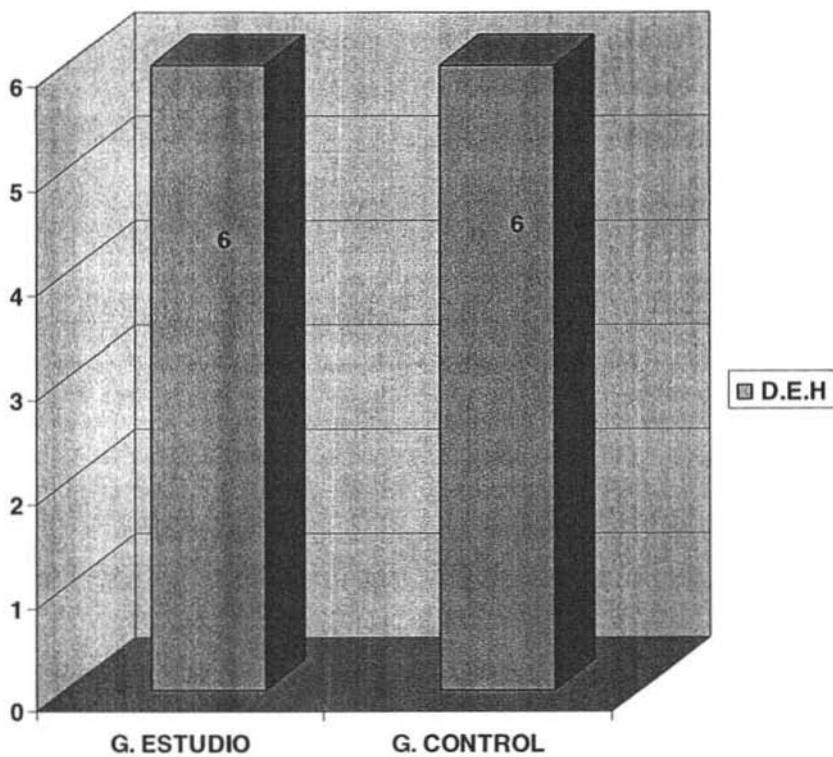
**PORCENTAJE DE PACIENTES QUE FUERON
REINTERVENIDOS EN LAS 12 HRS POST CIRUGIA**



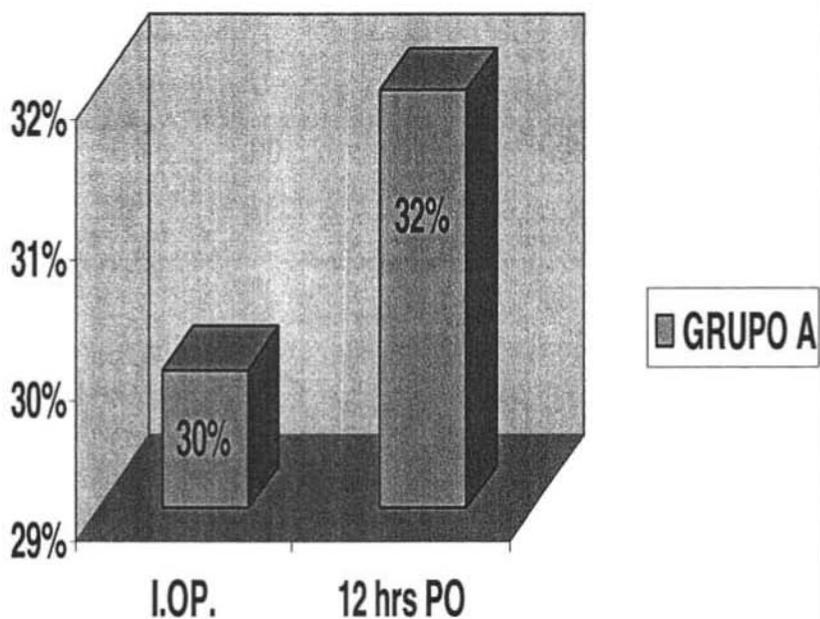
TIEMPO PROMEDIO PARA EXTUBACION EN U.CORONARIA



**DIAS DE ESTANCIA PROMEDIO EN UNIDAD CORÓNARIA
EN GRUPO DE ESTUDIO Y CONTROL**



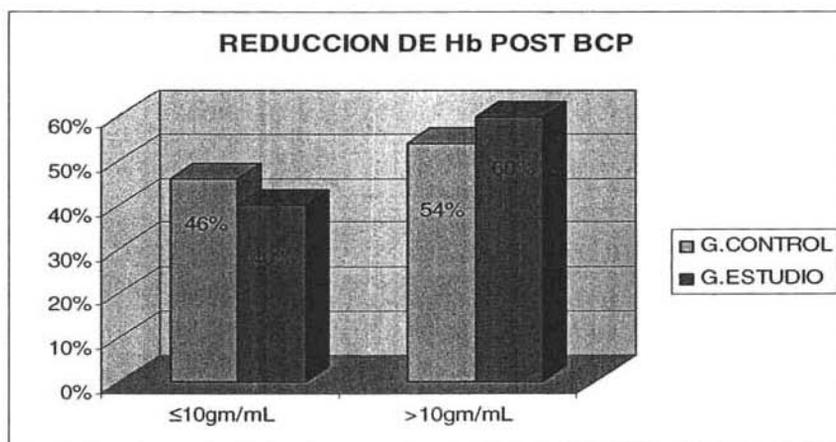
REDUCCION DE LAS PERDIDAS SANGUINEAS EN EL GRUPO DE APROTININA



*I.O.P- Intraoperatorio, PO- Postoperatorio en U. Coronaria

RIESGO RELATIVO DE REDUCCION DE Hb POST BCP EN G. CONTROL

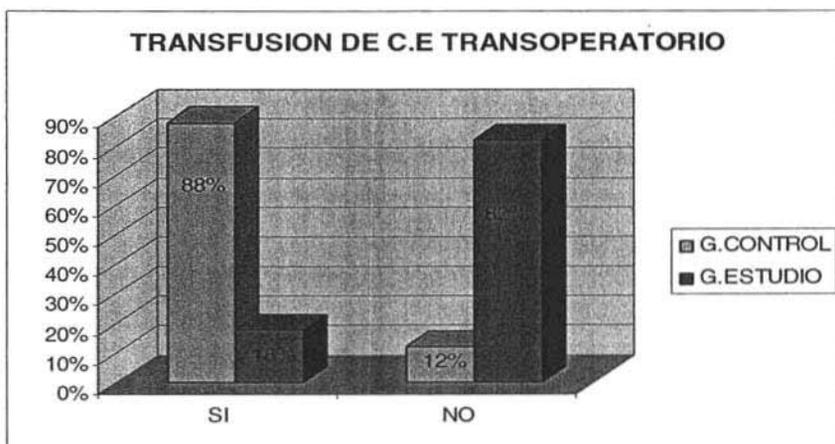
	$\leq 10\text{gm/mL}$	$> 10\text{gm/mL}$	
G.CONTROL	46%	54%	R.R.=1.15
G.ESTUDIO	40%	60%	



Riesgo Relativo en el Grupo Control = 1.15 veces mayor que en el Grupo de Estudio

**RIESGO RELATIVO DE TRANSFUSION DE C.E.
TRANSOPERATORIO**

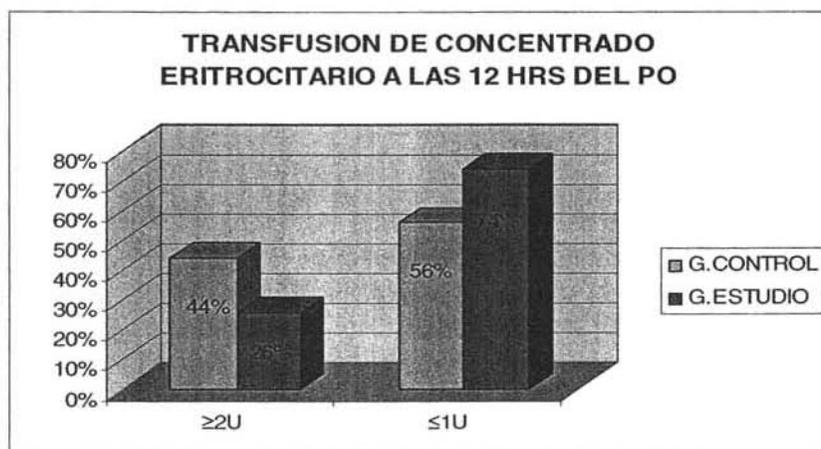
	SI	NO	
G.CONTROL	88%	12%	R.R.=4.8
G.ESTUDIO	18%	82%	



Riesgo Relativo en Grupo Control = 4.8 veces mayor que en el Grupo de Estudio

**RIESGO RELATIVO DE TRANSFUSION DE C.E EN LAS 12 HRS
DEL PO**

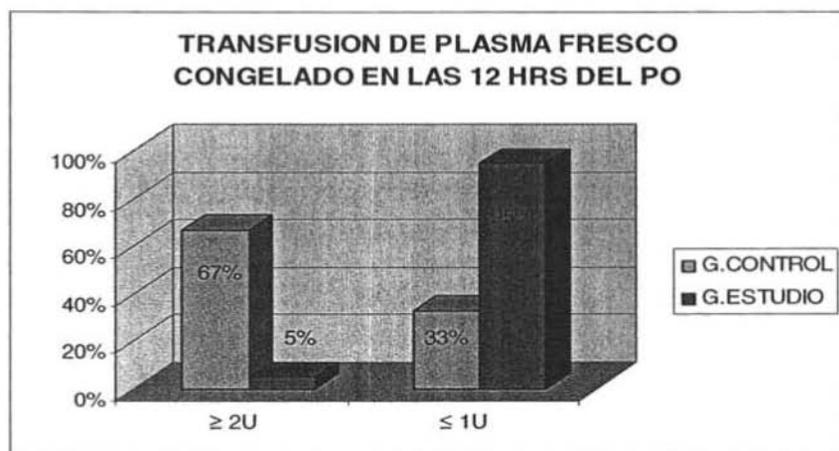
	$\geq 2U$	$\leq 1U$	
G.CONTROL	44%	56%	R.R.=1.7
G.ESTUDIO	26%	74%	



Riesgo Relativo en Grupo Control = 1.7 mayor que en el Grupo de Estudio

**RIESGO RELATIVO DE TRANSFUSION DE PFC EN LAS 12
HRS DEL PO**

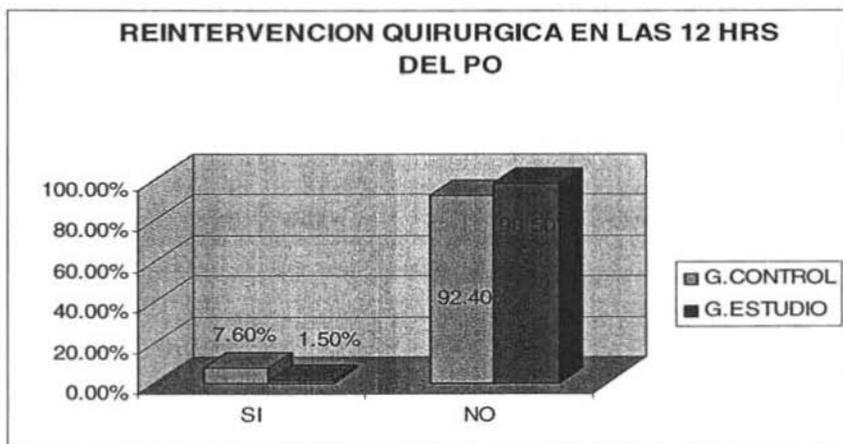
	$\geq 2U$	$\leq 1U$	
G.CONTROL	67%	33%	R.R.=13.4
G.ESTUDIO	5%	95%	



Riesgo Relativo en Grupo Control = 13.4 veces mayor que en el Grupo de Estudio

**RIESGO RELATIVO DE REINTERVENCION QUIRURGICA
DURANTE LAS 12 HRS DEL PO**

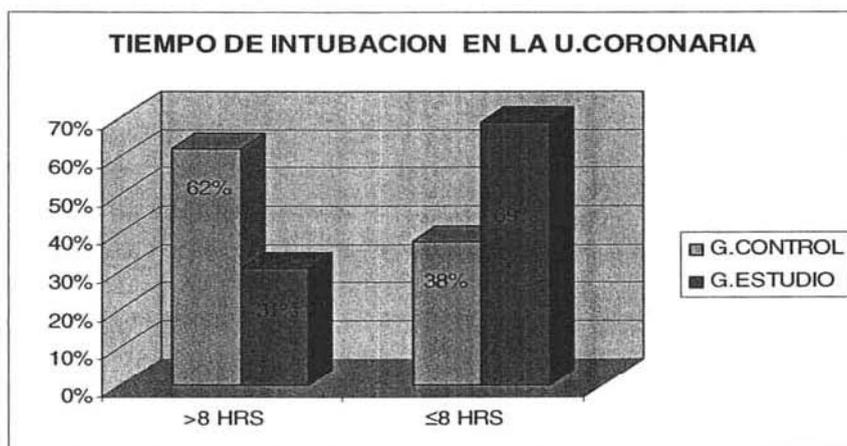
	SI	NO	
G.CONTROL	7.60%	92.40%	R.R.=5
G.ESTUDIO	1.50%	98.50%	



Riesgo Relativo en Grupo Control = 5 veces mayor que en el Grupo de Estudio

**RIESGO RELATIVO DE INTUBACION PROLONGADA EN U.
CORONARIA**

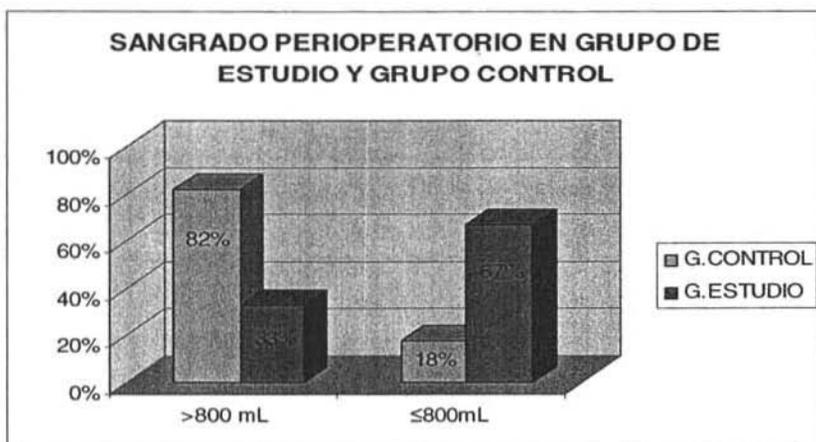
	>8 HRS	≤8 HRS	
G.CONTROL	62%	38%	R.R.=2
G.ESTUDIO	31%	69%	



Riesgo Relativo de intubación prolongada en el Grupo Control = 2 veces mayor que en el Grupo de Estudio

RIESGO RELATIVO DE SANGRADO PERIOPERATORIO

	>800 mL	≤800 mL	
G.CONTROL	82%	18%	R.R.=2.5
G.ESTUDIO	33%	67%	



Riesgo Relativo en Grupo Control = 2.5 veces mayor que en el Grupo de Estudio

**ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA**

ANALISIS Y DISCUSION

El análisis estadístico que se utilizó fue mediante la obtención de medidas de tendencia central. Se determinó además el riesgo relativo de las diferentes variables en el grupo control.

En este estudio, se observó que la administración de Aprotinina, en la dosis establecida Standard en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con BCP, redujo significativamente las pérdidas sanguíneas durante el intraoperatorio y postoperatorio. Este efecto ha sido atribuido a las propiedades antifibrinolíticas de la aprotinina.

El inhibidor de proteasas, aprotinina, ha sido utilizada exitosamente durante el BCP para reducir las pérdidas sanguíneas y la activación del sistema hemostático/inflamatorio. Algunos mecanismos básicos de la acción de la aprotinina son los efectos antifibrinolíticos, inhibición del sistema de activación por contacto, y más recientemente, la inhibición de la activación plaquetaria inducida por trombina vía inhibición de la activación del receptor activado de proteasas-plaquetas.

El estudio fue realizado para evaluar la efectividad de la aprotinina en la reducción de las pérdidas sanguíneas y requerimientos de derivados hemáticos en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con Derivación Cardiopulmonar. Aunque los efectos sobre la atenuación de la respuesta inflamatoria con el uso de Aprotinina son ampliamente conocidos, estos no fueron objeto de estudio en la presente investigación.

No se observaron diferencias en las variables epidemiológicas como edad, sexo, área de superficie corporal, ni tipo y duración del procedimiento quirúrgico en ninguno de los dos grupos de estudio. Tampoco hubo diferencia en los días de estancia promedio en la Unidad Coronaria.

Se encontró una diferencia en los tiempos promedio de BCP en el grupo de estudio y control (130 VS 85 min.), así como en los tiempos promedio de pinzamiento Ao (94 VS 80 min) siendo ambos menores en el grupo control.

Sin embargo, la notable reducción en las pérdidas sanguíneas y los requerimientos de derivados hemáticos perioperatorios fue una observación importante.

El sangrado total perioperatorio promedio (0-12 hrs) fue significativamente menor en el grupo de estudio (850 VS 1244 mL), así como la pérdida de gramos de Hb post BCP (3.3 VS 4.2 gm). Los pacientes del grupo de aprotinina tuvieron una reducción del 30% de sangrado intraoperatorio y un reducción del 35% en las 12 hrs del postoperatorio.

Otra observación importante, es la proporción promedio de pacientes reintervenidos quirúrgicamente en el grupo de Aprotinina en las 12 primeras horas del postoperatorio, en donde el porcentaje fue considerablemente menor en el grupo de estudio en comparación con el grupo control.

Los tiempos de extubación estuvieron significativamente más reducidos en el grupo de Aprotinina, esto podría explicarse en parte por la atenuación de la respuesta inflamatoria inducida por el fármaco, así como por la reducción en las pérdidas

sanguíneas, sin embargo, será necesario la realización de investigaciones posteriores para evaluar el impacto real sobre la atenuación de la respuesta inflamatoria sistémica del fármaco y los resultados clínicos secundarios.

Respecto a la determinación del Riesgo Relativo en el Grupo Control, la necesidad de transfusiones de concentrado eritrocitario transoperatorio resultó ser 4.8 veces mayor en comparación con el grupo de estudio.

El riesgo de transfusión de Plasma Fresco Congelado en las 12 primeras horas del postoperatorio fue 13.4 veces mayor en el Grupo Control; y el riesgo de reintervención quirúrgica por sangrado en las primeras 12 horas, resultó 5 veces mayor en el Grupo Control en comparación con el Grupo de Estudio.

CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos, podemos decir que el tratamiento con Aprotinina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con BCP se ha mostrado eficaz para disminuir el sangrado perioperatorio, y ofrece un beneficio significativo en la reducción de las pérdidas sanguíneas y requerimientos de derivados hemáticos en el perioperatorio.

La morbilidad por reintervención quirúrgica es mucho menor en los pacientes a quienes se administra Aprotinina, siendo el riesgo relativo de reintervención quirúrgica por sangrado 5 veces mayor en el grupo de pacientes que no recibieron el fármaco.

El riesgo relativo de sangrado en pacientes a quienes no se administró Aprotinina, fue 2.5 veces mayor que el grupo de estudio, de igual manera, el riesgo de intubación prolongada en U. Coronaria fue 2 veces mayor en el mismo.

De entre los efectos secundarios, la tendencia a la alteración renal no es importante en los pacientes con función renal adecuada, y aunque se observa una ligera tendencia a la oclusión de los injertos coronarios reportado en la literatura, esta circunstancia se ha visto desminuida al incrementar la dosis de heparina, utilizando una dosis de 4.5 mg/kg, hasta alcanzar y mantener un Tiempo de Coagulación Activado (TCA) de 750" en los pacientes en quienes se utiliza Aprotinina. A diferencia de los pacientes que no reciben Aprotinina, cuya dosis de heparina se mantiene en 3 mg/kg con un Tiempo de Coagulación Activado ≥ 400 .

El riesgo de hipersensibilidad, aunque relativamente bajo, si debe ser tenido en cuenta, sobre todo en la segunda administración del fármaco, en nuestro estudio, ningún paciente presentó reacciones de hipersensibilidad o evento adverso al mismo.

La Aprotinina es fácil de administrar durante la cirugía, y sus beneficios superan a los costos de la misma, al reducir las complicaciones perioperatorias por sangrado. Sin embargo no existe en nuestro hospital aun, un estudio que evalúe los costos de las complicaciones perioperatorias por sangrado, con todo lo que estas implican, contra el costo del fármaco.

A pesar de todos los estudios realizados y de la amplia experiencia con el fármaco, todavía no se puede decir que exista una pauta universalmente establecida y aceptada en cirugía cardíaca. El protocolo utilizado en este centro hospitalario, respecto a dosificación y momento de administración de 4 mill de KIU (2 mill post inducción y 2 mill en la bomba de derivación cardiopulmonar), resultó ser efectiva en la reducción de las pérdidas sanguíneas perioperatorias.

Los mecanismos de acción de la Aprotinina deberán seguir bajo investigación para ser totalmente establecidos.

ANEXO

ASPECTO ETICO

El estudio se llevó a cabo en base a revisión de expedientes clínicos, Protocolos de Perfusión Cardiopulmonar, y Cartas de Vitalografía de Unidad Coronaria. Se utilizaron determinaciones de laboratorio intra y postoperatorios, cuantificación de aspiradores, gasas y compresas, y gasto de drenajes.

La administración de Aprotinina ha demostrado ser bastante seguro para el paciente, los riesgos y complicaciones mortalidad descritos en múltiples estudios son muy bajos. La incidencia global de reacciones alérgicas reportada en la literatura es menor del 1%.(3)

Actualmente la administración de Aprotinina se lleva a cabo de manera rutinaria en cirugía cardíaca, desgraciadamente no siempre es posible contar con el fármaco para todos los pacientes candidatos al tratamiento, y es en esos pacientes en quienes se observa la mayor cantidad de pérdidas hemáticas y el mayor riesgo de reintervención secundaria.

RECURSOS HUMANOS

En la elaboración de este proyecto, se contó con la planeación y asesoría de un especialista en Anestesia Cardiovascular y médico a cargo del manejo anestésico de pacientes sometidos a cirugía cardiovascular en este centro (Dr. José Luis Reynada T.), así como un especialista en Salud Pública (Dr. Jorge D. Rendón Muñiz), una enfermera especialista en perfusión cardiaca (Lic. Silvia).

También participaron en la elaboración de este proyecto un Cardiólogo Ecocardiografista (Dr. Alfredo Maldonado Santos), así como personal de Enfermería de Quirófano y Unidad Coronaria, Asistentes y Trabajadoras Sociales.

RECURSOS MATERIALES

Todos los recursos materiales fueron aportados por el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX.

Se utilizaron los fármacos y métodos establecidos en el Protocolo de Anestesia Cardiovascular así como el fármaco en estudio, Aprotinina.

Todo el estudio se llevó a cabo dentro de las instalaciones de este Hospital.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2004-2005

ACTIVIDADES	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL
Elaboración del protocolo	X											
Autorización por el comité local		X	X									
Recolección de la información				X	X	X	X					
Elaboración de la información								X				
Análisis e interpretación de resultados								X				
Revisión de los resultados									X			
Aceptación de los revisores										X	X	
Publicación												X

REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS

- Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br J Surg* 1995; 82:582-7
- Vamvakas EC. Possible mechanisms of allergenic blood transfusion-associated postoperative infection. *Transfus Med Rev* 2002; 16:144-60
- Bick RL. Hemostasis defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices, and other extracorporeal circuits. *Semin Thromb Hemost* 1985; 11:249-80
- Porte RJ, Knot EA, Brontempo FA. Hemostasis in liver transplantation. *Gastroenterology* 1989; 97: 488-501
- Verstraete M. Clinical Application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985; 29: 236-61
- Peters DC, Noble S. Aprotinin: an update of its pharmacology and therapeutic use in open heart surgery and coronary artery bypass surgery. *Drugs* 1999; 57: 233-60
- Westaby S. Aprotinin in perspective. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1033-41
- Porte, Frank Leebeek et al. Pharmacological Strategies to Decrease Transfusion Requirements in Patients Undergoing Surgery. *Drugs* 2002; 62(15): 2193-2211
- Harold Roberts, MD et al. Current Concepts of Hemostasis. *Anesthesiology* 2004;100:722-30
- Fareed J, Hoppensteadt D, Koza. Pharmacokinetics of aprotinin and its relevance to antifibrinolytic and other biologic effects. En: Pifarrè R, Ed. Blood conservation with aprotinin Philadelphia: Hanley and Belfus, 1995,131-49.
- Levy JH, Bailey JM, Salmenpera M. Pharmacokinetics of aprotinin in preoperative cardiac surgical patients. *Anesthesiology*; 1994;80 :1013-8.
- Bidstrup BP, Hunt BJ, Amelioration of the bleeding tendency of preoperative aspirin after aortocoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:541-7.
- Schweizer A, Morel et al. Aprotinin does not impair renal haemodynamics and function after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000, 84: 16-22.
- Dretrich Barankay, Henze, et al. Reduction of homologous blood requirement in cardiac surgery by intraoperative aprotinin application. Clinical experience in 152 cardiac surgical patients. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1999; 37:92-98.
- Rocha, Hidalgo, Llorens, et al. Randomized study of aprotinina and DDAVP to reduce postoperative bleeding alter cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation*, 2000;90: 921- 927.
- Cosgrove D, Tylor, et al. Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: a placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg* 1999,54:1031-1038.
- Bidstrup. Reduction in blood lost and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin. *J Thorac. Cardiovasc Surg* 1993. 97: 364-372.
- Havel et al. Aprotinina dose not decrease early graft patency after coronary artery bypass grafting despite reducing postoperative bleeding and use of donated blood. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 807-10

20. Lemmer et al. Aprotinina for coronary bypass operations: efficacy-safety and influence on early saphenous vein graft patency. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107: 543-553.
21. Murkin et al. Aprotinin significantly decreases bleeding and transfusion requirements in patient receiving aspirin and undergoing cardioac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107: 554-561