



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y

NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

***“INCIDENCIA DE FALLA RENAL AGUDA
ASOCIADO A USO DE APROTININA EN
TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO”***

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER

EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA

PRESENTA:

DRA. DIANA MARCELA RESTREPO MURILLO

DR. RAFAEL PAULINO LEAL VILLALPANDO

ASESOR

MEXICO,D.F.

AGOSTO DE 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

I.	MARCO TEORICO	3
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
III.	JUSTIFICACION	12
IV.	HIPOTESIS	13
V.	OBJETIVOS	14
VI.	METODOLOGIA	15
VII.	RESULTADOS	18
VIII.	DISCUSION	25
IX.	BIBLIOGRAFIA	29
X.	ANEXOS	31

MARCO TEORICO

Históricamente, la cirugía de trasplante hepático se ha caracterizado no solo por su alto riesgo de sangrado sino por las excesivas pérdidas que conllevan graves complicaciones. Los objetivos en el campo intraoperatorio han estado encaminados a recurrir a técnicas de soporte que disminuyan el sangrado quirúrgico y optimicen la expectativa de vidas del paciente. Estos objetivos clínicos han enfatizado sus esfuerzos en disminuir los requerimientos transfusionales mejorando a través del tiempo la técnica quirúrgica, cuidados anestésicos perioperatorios y así mismo, la preservación adecuada del órgano. Sin embargo, el manejo y control del sangrado durante un Trasplante Hepático Ortotópico (THO) constituyen un reto clínico permanente. Se ha demostrado que existe una gran asociación entre la cantidad de sangrado intraoperatorio y las complicaciones y supervivencia del paciente en el postoperatorio. Múltiples variables han sido asociadas a mayor riesgo de sangrado intraoperatorio y requerimientos transfusionales, entre ellas se destacan: técnica quirúrgica, cirugía previas, presencia de hipertensión portal, severidad de enfermedad hepática, función renal, y tiempo de isquemia fría del órgano trasplantado.(1)

Otro de los factores asociados y que son innatos al procedimiento quirúrgico es la hiperfibrinolisis, la cual se produce secundario al imbalance entre factores inhibidores y activadores en el sistema fibrinolítico, especialmente durante la fase anhepática y estado postreperfusión, durante el cual hasta un 70% de los pacientes presentan incremento de plasminógeno tisular activado, resultando en una amplia liberación de productos derivados del fibrinógeno en circulación.

La transfusión masiva se asocia no solo a riesgo de transmisión de infecciones potencialmente letales, sino también a complicaciones respiratorias, renales y hematológicas, favoreciendo la aparición de coagulopatías durante el trans y postoperatorio.(2)

En la última década, el advenimiento de fármacos antifibrinolíticos y su aplicación clínica en el transoperatorio de cirugías de alto riesgo de sangrado como son: cirugía cardiovascular, ortopédica, cirugía de columna y trasplante órganos sólidos, entre estos el THO; se ha desarrollado con el objetivo de disminuir pérdidas sanguíneas, requerimientos transfusionales y asumiendo el mejor rol en cuanto a costo-beneficio en el tratamiento del paciente. Sin embargo, a pesar de las múltiples aplicaciones clínicas descritas, no existe un consenso acerca de cómo, cuándo, o que antifibrinolítico debe ser usado. En el área de trasplantes aun la evidencia clínica es estadísticamente débil, pero aun así, existen amplios ensayos clínicos multicéntricos, prospectivos y aleatorizados que demuestran que el uso intraoperatorio de antifibrinolíticos como la Aprotinina en adultos candidatos a THO, reduce significativamente los requerimientos transfusionales así como las pérdidas sanguíneas transoperatorias.(2,3)

Aprotinina, uno de los antifibrinolíticos más usados en el campo anestésico, el cual es aislado de pulmón bovino y porcino, posee un mecanismo de acción como inhibidor de la proteasa sérica con una potente actividad antifibrinolítica manifestada desde bajas concentraciones plasmáticas no solo inhibiendo plasmina humana sino también tripsina, calicreina, proteína C activada y trombina, aun así, es descrito que su mayor efecto antifibrinolítico se produce por vía de la inhibición de plasmina. En el caso de THO, se ha demostrado una actividad particularmente especial dirigida hacia la inhibición del plasminógeno tisular activado que se libera en fases ya descritas del THO.(2,4)

En el año de 1989, Neuhaus et al, publicó la primera descripción de uso de Aprotinina en THO, encontrando que a dosis de 2 millones KIU de Aprotinina disminuían significativamente pérdidas sanguíneas, así como requerimientos transfusionales de paquetes globulares y plasma fresco congelado, e igualmente reducía indirectamente tiempos quirúrgicos.(4) Sin embargo, hasta dicha fecha los datos recolectados provenían de estudios pequeños, no aleatorizados y retrospectivos y solo hasta el año 2000, cuando Porte et al. Describieron el primer estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, prospectivo y doble ciego, el cual

denominaron EMSALT (*European Multicenter Study on the use of Aprotinin in Liver Transplantation*), basándose en la inclusión de 6 centros clínicos donde se realizaba cirugía de trasplante hepático y obteniendo una muestra de 137 pacientes, demostraron que el uso intraoperatorio de Aprotinina se asocia a una disminución de hasta 60% de pérdidas hemáticas y hasta un 37% de requerimientos transfusionales, sin datos significativos en cuanto a mortalidad postoperatoria a 30 días.(2,5)

Subsecuentemente múltiples estudios han demostrado los beneficios clínicos de Aprotinina en otros campos quirúrgicos como son la cirugía cardiovascular. Es conocido que tanto en adultos como en pacientes pediátricos, la aplicación de paro por cardioplejia y el bypass cardiopulmonar se asocian a severas alteraciones hemodinámicas y hematológicas caracterizadas estas últimas por una elevada fibrinólisis mediada por plasmina, mecanismo similar al que ocurre durante la fase anhepática y de reperfusión del THO. A este fenómeno se agrega una disfunción plaquetaria severa secundaria a una disminución de la expresión de glicoproteínas de superficie Ib, IIb/IIIa. La importancia de conocer esta fisiopatología radica en conocer otra de las múltiples aplicaciones farmacológicas de la Aprotinina y reconocer que además posee un efecto antiinflamatorio y mediador del estrés oxidativo; también se ha demostrado su efecto antiarrítmico al disminuir la incidencia de arritmias auriculares hasta en un 72% y favorece la remodelación miocárdica a través de estimulación de moléculas bioactivas.(6) Su mecanismo de acción ha demostrado optimizar la función de órganos blanco durante y en el postoperatorio la cirugía cardiovascular.

Durante los últimos 10 años, y pese al gran auge de los antifibrinolíticos en cirugías de alto riesgo de sangrado, la Aprotinina paso por múltiples cuestionamientos y estudios que iniciaron controversia al demostrar que no eran inocuos sus efectos a nivel sistémico, sino que al contrario, su administración profiláctica en este grupo de pacientes se asociaba a múltiples complicaciones cardiopulmonares, renales, hematológicas y como punto crítico, la elevada incidencia de morbimortalidad postoperatoria asociada a las mismas. Dentro de

estas cabe destacar que en el año 2006, Mangano et al, en un estudio multicéntrico observacional de 4374 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, evidenciaron que la incidencia de complicaciones tromboembólicas se asociaba de manera directa a la dosis y concentración plasmática de Aprotinina al momento de su administración. (7) Hasta la fecha actual, no ha existido estudios con significancia estadística que sostengan lo argumentado en previas publicaciones, por el contrario, un reciente meta-análisis aleatorizado y controlado, realizado en pacientes candidatos a THO, no demostró evidencia de incremento en el riesgo de eventos tromboembólicas asociados a uso de Aprotinina u otros medicamentos antifibrinolíticos. (8,9)

Otros han sido los efectos adversos asociados al uso profiláctico transoperatorio de Aprotinina como es la disfunción renal. El estudio de Mangano, antes mencionado, demostró igualmente, un incremento en el riesgo de falla renal y mortalidad asociado al uso de Aprotinina. Lograron así mismo identificar los factores de riesgo perioperatorios para falla renal, los cuales fueron evaluados en su asociación a las complicaciones que se presentaban en un análisis multivariado con los tres antifibrinolíticos: Aprotinina, Acido tranexámico y Acido Épsilon Aminocaproico.(7) Posteriormente, Fergusson et al, en el año 2008, durante la realización de un ensayo aleatorizado, se constató que la tasa de mortalidad a 30 días tras la utilización de Aprotinina en cirugía cardíaca, se incrementaba hasta un 6%, lo cual se manifestaba estadísticamente significativo por encima de los análogos de lisina; motivo por el cual tuvo que ser suspendido tempranamente el estudio.(10)

Una revisión sistemática y meta-análisis realizada por Umscheid et al, que incluía publicaciones aleatorizadas de los tres antifibrinolíticos, mostró que la Aprotinina comparada con placebo, se asociaba significativamente a mayor riesgo de disfunción renal, pero no a falla renal, por ende sugerían no usarse en pacientes con alto riesgo de falla renal aguda.(11)

Todos estos fueron motivos de significancia clínica para que en Noviembre de 2007, la FDA, anunciara oficialmente el retiro comercial del medicamento

Aprotinina de los países protegidos por su reglamentación. Los esfuerzos por demostrar el riesgo versus beneficio del medicamento han incentivado a numerosos y valiosos autores a seguir en la búsqueda del antifibrinolítico ideal.

En el 2008, fueron publicados estudios multicéntricos, aleatorizados que demostraban que dentro de sus investigaciones, ningún agente antifibrinolítico presentaba por sí mismo un factor de riesgo para falla renal, pero que Dosis-Altas de Aprotinina si se relacionaban a un incremento del 47% de riesgo de disfunción renal, comparado a ningún incremento de riesgo en pacientes en quienes se usaban Dosis-Bajas de Aprotinina. Sin embargo, estas hipótesis aún continúan siendo controversiales y motivo de mejores estudios de investigación. (11,12) Aun así, existen reportes que señalan la importancia clínica del uso de altas dosis de Aprotinina en pacientes que van a THO el mejorar la estabilidad hemodinámica y la necesidad de drogas vasopresoras, especialmente en el periodo postreperusión.(15)

Uno de los tópicos más abordados por la literatura, es precisamente la asociación directa de Aprotinina a desarrollo de disfunción renal durante el postoperatorio de THO. La insuficiencia renal aguda es una complicación frecuente en el postoperatorio del THO. Su incidencia ha sido reportada en un rango del 17% hasta 97% en diferentes estudios. La etiología de falla renal aguda post THO es usualmente multifactorial, entre estos se incluyen eventos asociados a la cirugía, pérdidas hemáticas, hipotensión, sepsis, depleción de volumen y otros factores como son las complicaciones farmacológicas asociadas al uso de antifibrinolíticos y necrosis tubular aguda y nefrotoxicidad que producen medicamentos inmunosupresores como son los inhibidores de calicreina. La variabilidad en la incidencia también se afecta por el tipo de población estudiada y tiene una gran relación con morbilidad y mortalidad postoperatoria.(16,18)

Aprotinina es un polipéptido básico pequeño filtrado completamente en los glomérulos y metabolizado por enzimas lisosomales en el túbulo contorneado proximal, adicionalmente, solo un 4% de Aprotinina es encontrada en el hígado, lo cual sugiere que su metabolismo hepático es probablemente insignificante. Su

eliminación, es por lo tanto, completamente renal. Considerando este punto, su depuración puede estar disminuida en pacientes con insuficiencia renal.

A partir de múltiples hipótesis, estudio observacionales recientes, han puesto en cuestionamiento la seguridad vs la eficacia de Aprotinina en cirugías cardiovasculares y de alto riesgo de sangrado. Gagne et al, en el 2009, encontró una alta asociación del uso terapéutico de Aprotinina con incremento de riesgo de disfunción renal hasta del 42% en pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar, lo cual concuerda con los hallazgos de previos meta-análisis de ensayos aleatorizados publicados con anterioridad a este. (7,12,17) Como consecuencia de estos resultados, diferentes autores proponen la modificación de dosis estándares de Aprotinina para cirugía cardíaca, y q esta puede ser apropiada para pacientes con riesgo significativo de disfunción renal en el postoperatorio.

En pacientes candidatos a THO, han sido pocos los estudios hasta el momento realizados, la mayoría se tratan de estudios observaciones que buscan evaluar comparativamente la función renal de pacientes que reciben terapéuticamente Aprotinina versus placebo u análogos de lisina. Wanaar et al, en 2007, publicaron el segundo meta-análisis que incluyó la participación de 1043 pacientes bajo un análisis estadístico multivariado y retrospectivo, en el cual, demostraron que existe una reducción transitoria de la función renal en pacientes con uso de Aprotinina, durante la fase del postoperatorio temprano, lo cual incrementaba hasta 2 veces el riesgo de disfunción renal severa a corto plazo.(19) el análisis de regresión de este estudio confirma que la falla hepática aguda, bilirrubina sérica preoperatoria, albúmina sérica preoperatoria, creatinina sérica y el uso intraoperatorio de Aprotinina están independientemente asociados con el desarrollo de disfunción renal severa en el primer periodo post-trasplante, pero no reflejo impacto significativo en la necesidad de requerimientos dialíticos o la mortalidad postoperatoria de estos pacientes.

Múltiples estudios observacionales, descritos previamente, dejan sugerido que el riesgo de muerte, eventos vasculares trombóticos y la incidencia de falla renal; son consideraciones relevantes para argumentar la decisión aplicada por la FDA en el

año 2007. Muchas de estas publicaciones han sido ampliamente criticadas por su inadecuado manejo de factores de confusión, entre estos, el estado crítico del paciente.

Actualmente, la hipótesis sigue en curso; los países europeos continúan utilizando de manera profiláctica y terapéutica Aprotinina en cirugías de alto riesgo de sangrado y la ciencia sigue debatiéndose entre su utilidad clínica y beneficios contra las complicaciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los antifibrinolíticos han sido usados en la era del trasplante hepático ortotópico de manera significativa tras demostrarse científicamente sus beneficios clínicos en estudios multicéntricos, donde resaltan su alto impacto en la disminución de las pérdidas hemáticas transoperatorias en valores hasta del 57% y los requerimientos transfusionales perioperatorios. Sin embargo, existe múltiple controversia en la última década tras el surgimiento de resultados en ensayos aleatorizados que demostraban la alta incidencia de complicaciones asociadas al uso de estos medicamentos de manera profiláctica o terapéutica, así mismo de efectos adversos, los costos y la relación con la sobrevivencia de estos pacientes.

La Aprotinina, inhibidor selectivo de proteasa, ha sido en su corto proceso, uno de los medicamentos de elección para cirugías con alto riesgo de sangrado, sin embargo, durante la última década, una creciente aparición de publicaciones han señalado que el riesgo de complicaciones postoperatorias asociadas a incremento de riesgo tromboembólico y eventos vasculares, el desarrollo de un incremento en el riesgo de disfunción renal y las reacciones de hipersensibilidad, supera el beneficio clínico antes mencionado.

Pocos han sido los ensayos con buen diseño metodológico que den una apreciación significativa del impacto epidemiológico que implica el uso de Aprotinina en pacientes sometidos a THO y el desarrollo subsecuente de incremento de riesgo de disfunción renal.

La visión del problema aun va más allá de este ámbito, y se centra precisamente en la asociación de esta complicación a un incremento de la morbilidad postoperatoria entre las que caracterizan: requerimiento de terapia de sustitución dialítica y falla renal terminal; así como un aumento significativo de mortalidad postoperatoria.

Nuestro país cuenta con un amplio número de pacientes sometidos a THO; las cifras estadísticas muestran una incidencia impactante de falla renal postoperatoria aproximadamente 24%, y que la misma suele ser manifiesta de etiología multifactorial. La identificación de los factores de riesgo relacionados a IRA postoperatoria son mencionados en diferentes poblaciones, pero la determinación de nefrotoxicidad asociada a Aprotinina, es tema de especial atención para este estudio.

Por muchos años, la Aprotinina fue medicamento antifibrinolítico de elección en cirugías de THO. Sin embargo, a partir de la decisión de la FDA en el año 2007, de retirar el medicamento del círculo comercial a nivel hospitalario, se empiezan a utilizar los mencionados Análogos de Lisina como alternativa de primera línea como técnica de ahorro hemático farmacológica.

Hasta la fecha, en nuestra población, no existen investigaciones que hayan demostrado la asociación entre en uso terapéutico de Aprotinina y la incidencia de falla renal postoperatoria e incremento de mortalidad en pacientes sometidos a THO. Es de gran importancia, determinar cuál fue el impacto clínico y epidemiológico de esta complicación en este grupo de pacientes en los últimos 10 años de evolución del THO en nuestra institución.

JUSTIFICACION

Estudios epidemiológicos han reportado resultados controversiales sobre los efectos secundarios asociado a Aprotinina dejando en cuestionamiento su seguridad clínica. Agregado a esto, publicaciones de ensayos observacionales plantean que el incremento de riesgo de disfunción renal y falla renal aguda por uso de Aprotinina en el intraoperatorio de pacientes candidatos a THO, no solo produce efectos deletéreos en morbilidad sino también en la mortalidad postoperatoria.

El impacto de Aprotinina en la función renal de pacientes postrasplantados de hígado no ha sido estudiado con gran detalle en esta población; aun conociendo que pacientes que reciben Aprotinina en el intraoperatorio, tienen al menos 2 veces más riesgo de disfunción renal en las primeras semanas del postoperatorio comparado con pacientes q no la reciben.

Es esencialmente critico poder evaluar el ámbito clínico y epidemiológico en cuanto a incidencia de disfunción renal, falla renal aguda y mortalidad en pacientes que fueron sometidos a trasplante hepático ortotópico desde Enero de 2000 hasta Enero de 2011, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, y los mismos en quienes se aplicó medidas terapéuticas con algún antifibrinolítico durante el transoperatorio.

El fundamento de este estudio va encaminado también a incluir pacientes que hayan sido manejados con otras técnicas de ahorro hemático farmacológicas como son estrógenos conjugados, análogos de lisina, desmopresina, entre otros, para poder establecer un punto comparativo en términos de seguridad y eficacia de la Aprotinina en esta población, que al momento, no tiene datos de población mexicana reportado en la literatura científica.

HIPOTESIS

Basados en la evidencia científica, nosotros planteamos que existe una asociación significativa entre el uso de Aprotinina en el intraoperatorio de pacientes sometidos a THO y el incremento de riesgo de disfunción renal y falla renal postoperatorio, y que además, existe una relación directa con la sobrevida en este tipo de población.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

1. Determinar la incidencia de falla renal aguda postoperatoria asociada a uso de Aprotinina en pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico comparado a quienes no la recibieron.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Establecer la incidencia de mortalidad postoperatoria y su relación con el uso de Aprotinina en pacientes sometidos a THO.
2. Identificar la relación entre el uso de Aprotinina y/o Estrógenos conjugados y sus efectos en el sangrado intraoperatorio de pacientes candidatos a THO.

METODOLOGIA

Realizamos un estudio retrospectivo, retrolectivo, observacional, para analizar la correlación de falla renal aguda en el postoperatorio de los pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico (THO) en el Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán (INNSZ) de enero de 2000 a enero de 2011, comparándolo esta cuando no se les ha administrado dicho medicamento. Para lo cual, revisamos los expedientes clínicos y las hojas de reporte anestésico existentes dentro del archivo estadístico de nuestra institución. Se incluyeron todos los pacientes sometidos a THO durante el periodo de estudio. No se consideró ningún criterio de exclusión. Nuestro único criterio de eliminación fue el no encontrar presencia física y material del expediente y/o la hoja del registro anestésico de alguno de los pacientes.

Es importante mencionar que del año 2000 a 2004 los pacientes se les administraba como profilaxis de sangrado estrógenos conjugados (Premarin®) a dosis de 100 mg, por vía intravenosa cuando presentaban como parámetro de indicación, una línea R en el tromboelastograma (TEG) mayor de siete minutos. En el 2004, en nuestro país, fue retirado del mercado farmacéutico la presentación comercial parenteral, motivo por el cual dejó de utilizarse profilácticamente en el intraoperatorio de pacientes sometidos a THO. A partir de entonces, por consenso del Comité de Trasplantes del INCMNSZ, se decidió sustituir la administración de estrógenos conjugados por un antifibrinolítico inhibidor de proteasas conocido como Aprotinina, el cual había demostrado por publicación de estudios multicéntricos aleatorizados, sus efectos benéficos y positivos en cirugías de alto riesgo de sangrado, al disminuir el índice de pérdidas hemáticas intraoperatorias, en este caso, en THO, donde además se demostró que a dosis bajas no incrementaba el riesgo de trombosis de la arteria hepática, ni de tromboembolia pulmonar (TEP).

A todos los pacientes candidatos a THO, se les aplicaba Aprotinina en el momento de la inducción anestésica una dosis de 1000000 UIKa, y posteriormente 400000 UIKa hasta el final del trasplante.

En el año 2007, ante la alerta de FDA de que Aprotinina podría estar asociado a falla renal en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular se decidió no utilizarla más para el procedimiento y desde entonces a los pacientes sometidos a THO en el INNSZ no se les administra ningún medicamento como profilaxis de sangrado perioperatorio. Es importante aclarar que durante el periodo de transición de estrógenos a Aprotinina algunos pacientes se les administro ambos medicamentos con la finalidad de tratar de disminuir al máximo la cantidad de sangrado.

Por otra parte, con la finalidad de corregir las alteraciones de coagulación presentadas por el paciente durante el trasplante hepático, a todos los pacientes se les administra concentrados plaquetarios, plasma fresco congelado (PFC) y/o crioprecipitados, de acuerdo a criterios clínicos y laboratoriales establecidos mundialmente para la transfusión de derivados hemáticos. Otras medicamentos empleados como técnica de ahorro hemático, fueron Desmopresina (Octostim®), indicado cuando el nivel de conteo de plaquetas era menor de 100000/mm³, y/o la curva MA del TEG es menor de 40 mm; así mismo, el Ácido Aminocaproico (Amikar®) a dosis bajas (500mg I.V.), fue utilizado de manera terapéutica durante la fase anhepática y/o cuando el TEG muestra una imagen compatible con fibrinólisis.

Dividimos a los pacientes en cuatro grupos: 1) al que se le administro Aprotinina, 2) los que recibieron estrógenos conjugados, 3) los que se les aplico ambos, y 4) los que no recibieron ni estrógenos ni Aprotinina durante el THO.

La evaluación de la función renal fue basada en los criterios de RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease) propuestos por el Segundo Consenso Internacional del grupo ADQI. Definimos falla renal aguda post-trasplante cuando el nivel de creatinina se incrementaba más del 50% de los

valores basales preoperatorios o si la diuresis cuantificada en la primeras 24 horas era menor de 0.5ml/Kg/hr.

Las variables a correlacionar fueron: volumen de sangrado, volumen de productos sanguíneos transfundidos durante el THO, diuresis durante el trasplante y en las primeras 24 horas; así como, niveles de creatinina previos al THO, las primeras 24 horas postoperatorias, a las 48 horas, a los siete días y al egreso del paciente. Además, también analizamos la tasa de mortalidad a un año del trasplante, días de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.

En el análisis estadístico se evaluaron los datos demográficos de acuerdo a medidas de tendencia central. Se realizó correlación de sangrado y falla renal aguda mediante R de Pearson, y comparaciones por prueba de T pareada y ANOVA, siendo significativa una $p >$ de 0.05.

RESULTADOS

Características demográficas

Un total de 76 pacientes receptores de trasplante hepático ortotópico entre Enero de 2000 hasta Enero de 2011, fueron incluidos en este estudio. Las características demográficas, así como, las variables quirúrgicas destacan que se encontraban en una proporción de 42.1% pacientes femeninos y 57.9% masculinos con edades entre 17 y 67 años (M = 47.0). La clasificación de severidad de cirrosis hepática por escala de Child-Pug se presentó en una proporción de Child A= 15.8%, B= 46.1 y C= 38.2%. La etiología fue muy variable, pero la más frecuentemente asociada fue Virus Hepatitis C con una incidencia de 47.4%, por encima de diagnósticos como cirrosis hepática asociada a alcohol, hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria (tabla 1). La mayor parte de los pacientes (35, 46.1%) con un MELD promedio de 13.1 ± 5.6 . La mayor parte de los pacientes presentaron como antecedente por lo menos un evento de ascitis (60.55), hipertensión portar hemorrágica (78.9%), pero y solo (34.2%) de encefalopatía. Dos de los pacientes al momento del trasplante tenían diagnóstico de síndrome hepatorenal un con una creatinina de 3.2 y el otro de 3.5% este último presentaba anuria. Ninguno de estos parámetros presento diferencias estadísticamente significativas.

Todos los pacientes se evaluó su función cardiovascular mediante ecocardiograma transtorácico con medio de contraste observando 5 pacientes con hipertensión pulmonar previa al trasplante solo demostrándose en 2 de estos por cateterismo cardíaco derecho. En 18 de los pacientes se encontraron cortos circuitos extracardíacos previo al trasplante y posteriormente se les demostró por gasometría y gammagrama pulmonar la presencia de síndrome hepatopulmonar (tabla 3).

En el 100% de los pacientes se administró anestesia general balanceada, la elección del tipo de inducción y mantenimiento anestésico se realizó de acuerdo a cada paciente por sus condiciones hemodinámicas previas al THO.

Tabla1. Características demográficas

	Frecuencia	porcentaje
Sexo		
Fem	32	42.1
Masc	44	57.9
Child		
A	12	15.8
B	35	46.1
C	29	38.2
Causa		
VHC	36	47.4
CHAN	8	10.5
HAI	10	13.2
CBP	12	15.8
CBS	4	5.3
BUDD	4	5.3
WILSON	2	2.6

Tabla 2. Evaluación de los paciente previo al THO

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	76	17	67	47.04	10.732
TP	76	9.90	25.00	13.8026	2.82016
Plaq. inicio THO	76	26.00	348.00	94.3816	67.44222
Hb inicio THO	76	8.90	17.00	12.8711	1.94585
Albumina inicio THO	76	1.60	3.59	2.8034	.50244
Cr inicio THO	76	.49	4.58	1.0713	.78013
Na inicio THO	76	128.00	145.00	135.9079	4.01058

Tabla 3. Cortos circuitos extracardíacas demostrados por ecocardiograma con contraste previo al THO

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No	58	76.3
	Si	18	23.7
	Total	76	100.0

Uso intraoperatorio de Aprotinina y función renal postoperatoria

Tabla 4. Agentes antifibrinolíticos

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	NO	48	63.2
	Estrógenos	6	7.9
	Aprotinina	19	25.0
	Estrógenos y Aprotinina	3	3.9

Durante la realización de este protocolo, se obtuvieron resultados que reportaban que a un total de 19 pacientes (25%) recibieron manejo profiláctico con aprotinina, un total de 6 pacientes (7.9%) recibió manejo con estrógenos conjugados, y un total de 48 pacientes (63.2%) no recibió manejo farmacológico con ninguno de los 2 medicamentos. Solo un 3.9% de la muestra recibió manejo combinado por los 2 agentes. (Tabla 4)

Se observó una correlación directamente proporcional tanto con la administración de estrógenos como de aprotinina con el desarrollo de falla renal post-THO no así cuando no se aplicaron estos medicamentos (Tabla 5). Sin embargo solo fue estadísticamente significativa cuando se aplicó estrógenos conjugados o cuando

se combinaron ambos medicamentos. Únicamente necesitaron de diálisis los pacientes que se les administro estrógenos o ambos medicamentos (Fig. 1 y 2).

Tabla 5. Correlaciones de muestras relacionadas (Grupos Vs. Falla renal)

	N	Correlación	Sig.
Par 1 Estrógenos y IR	76	.298	.009
Par 2 Aprotinina y IR	76	.118	.311
Par 3 Estrógenos y aprotinina y IR	76	.339	.003
Par 4 Ni aprotinina, ni estrógenos y IR	76	-.225	.051

El índice de falla renal después del trasplante de acuerdo a nuestra definición fue de 26.3% (fig. 3)

En cuanto a los valores de volumen urinario reportados en el transoperatorio, no se encontraron disminuidos de manera significativa. En la diuresis calculada a 24 horas postoperatorias no se encontraron resultados significativamente menores en alguno de los grupos estudiados. (Tabla 6)

Al describir el impacto de Aprotinina a largo plazo en la función renal del paciente, lo hicimos tomando en cuenta los requerimientos dialíticos postoperatorios, siendo significativo para el grupo de Aprotinina y no para el grupo de pacientes manejados con estrógenos.

Por medio de ANOVA, se demostró, que no fue estadísticamente significativo para el desarrollo de falla renal las variables asociadas como: volumen de sangrado, MELD, o la historia de ascitis y/o HTPH.

Tabla 6. ANOVA (Variables dependientes para falla renal post-THO)

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad	Inter-grupos	1.203	1	1.203	.010	.919
	Intra-grupos	8637.679	74	116.725		
	Total	8638.882	75			
Hb inicio THO	Inter-grupos	14.308	1	14.308	3.926	.051
	Intra-grupos	269.668	74	3.644		
	Total	283.976	75			
Meld	Inter-grupos	4.994	1	4.994	.154	.696
	Intra-grupos	2397.702	74	32.401		
	Total	2402.696	75			
Ascitis	Inter-grupos	.001	1	.001	.003	.956
	Intra-grupos	18.157	74	.245		
	Total	18.158	75			
HTPH	Inter-grupos	.003	1	.003	.018	.895
	Intra-grupos	12.629	74	.171		
	Total	12.632	75			
Encefalopatía	Inter-grupos	.091	1	.091	.396	.531
	Intra-grupos	17.014	74	.230		
	Total	17.105	75			
Sangrado (ml)	Inter-grupos	2.064E7	1	2.064E7	1.210	.275
	Intra-grupos	1.262E9	74	1.706E7		
	Total	1.283E9	Total			

Aprotinina y pérdidas hemáticas en el intraoperatorio

En los resultados obtenidos en cuanto a pérdidas hemáticas, ambos medicamentos demostraron ser efectivos en disminuir las pérdidas hemáticas intraoperatorios, pero en el caso de los estrógenos, estos reflejan una disminución de pérdidas estadísticamente significativa ($p < 0.025$ $r = -0.258$) y superior sobre el grupo de aprotinina. Ningún fármaco demostró ser estadísticamente significativo al compararse entre sí. La aprotinina vs estrógenos conjugados no mostraron efectos farmacológicos adicionales o superiores el uno sobre el otro en esta población. En los pacientes del grupo 4, quienes no recibieron ninguno de los dos medicamentos, no mostraron ningún cambio significativo en cuanto a disminución de sangrado. (Tabla 7, fig.4)

Tabla 7. Correlaciones de muestras relacionadas (Grupos Vs. Sangrado)

	N	Correlación	Sig.
Par 1 Estrógenos y Sangrado (ml)	76	-.258	.025
Par 2 Aprotinina y Sangrado (ml)	76	-.077	.510
Par 3 Estrógenos y aprotinina y Sangrado (ml)	76	-.097	.406
Par 4 Ni aprotinina, ni estrógenos y Sangrado (ml)	76	.218	.059

No se observó diferencia significativa en los requerimientos de paquete globular (Tabla 8, fig 5), ni de plasma fresco congelado. En relación con la administración de plaquetas esta fue menor cuando se administró aprotinina.

Tabla 8. Correlaciones de muestras relacionadas (Grupos Vs. PG)

	N	Correlación	Sig.
Par 1 Estrógenos y PG (ml)	76	-.070	.548
Par 2 Aprotinina y PG (ml)	76	-.119	.307
Par 3 Estrógenos y aprotinina y PG (ml)	76	.092	.427
Par 4 Ni aprotinina, ni estrógenos y PG (ml)	76	.199	.085

Mortalidad perioperatoria a corto plazo en THO

Las cifras de mortalidad perioperatoria a corto plazo se definió como la sobrevida del paciente en un periodo de 12 meses. Estadísticamente la incidencia de mortalidad a corto plazo fue de 23.7% y de estas, el 99% de los pacientes reportaron falla del injerto de forma aguda y subaguda dentro del proceso de recuperación. Solo 1 paciente fue reportado como falla crónica al injerto y su deceso se produjo por comorbilidades asociadas a su enfermedad de base.(fig.6)

DISCUSION

Este estudio de análisis observacional que incluyo una muestra de 76 pacientes trasplantados de hígado, en el que buscábamos demostrar el impacto de la administración intraoperatoria de aprotinina y el desarrollo subsecuente de falla renal aguda en el postoperatorio. Fue observado que los pacientes que recibían aprotinina tenían casi 1.4 veces más riesgo de desarrollar falla renal en las primeras 24 horas del postoperatorio, que aquellos que no la recibieron, y se encontró un riesgo más significativo en aquellos pacientes que recibieron adicionalmente estrógenos conjugados. También encontramos que la primera semana constituye el umbral de mayor riesgo para disfunción renal, que incluso la evolución a mediano y largo plazo, inclusive puede influenciar gravemente en la morbilidad y falla renal terminal de estos pacientes.

Este efecto en la función renal es aparentemente transitorio. Sin embargo, es imperativo aclarar que el riesgo de falla renal crónica puede desencadenarse por otras comorbilidades asociadas. No encontramos diferencia en la función renal a mediano y largo plazo. El uso de aprotinina no se relaciona directamente con el uso de terapia dialítica en el postoperatorio. Tampoco se encontraron diferencias en la tasa de supervivencia a 1 año en pacientes postrasplantados entre pacientes que recibieron aprotinina y quienes no.

El efecto de aprotinina en la función renal posterior a THO, ha sido evaluado por pocos estudios controlados que no han mostrados cifras contundentes y significativas diferencias entre la función renal en pacientes a quienes se les administra aprotinina vs placebo.

La disfunción renal atribuida a aprotinina ha sido explicada fisiopatológicamente por su efecto toxico a nivel tubular o bien por ejercer un efecto de isquemia secundario a trombosis intravascular renal. (7,20) El medicamento se metaboliza y elimina a nivel renal, por ende, puede permanecer depositado a nivel celular

tubular hasta por un periodo de 5 – 6 días, tiempo durante el cual altera la función renal.

En nuestro estudio, nosotros encontramos una reducción transitoria de la función renal con incremento significativo de los valores de creatinina sin disminución relativa de volúmenes urinarios, en la fase temprana postoperatoria en pacientes que han recibido aprotinina y estrógenos conjugados, concluyendo en un aumento significativo del riesgo de falla renal severa. Este proceso patológico suele tener un comportamiento autolimitado hacia aproximadamente los 30 días postoperatorios, por ende, también descartamos la asociación de aprotinina a incremento en la necesidad de terapia de reemplazo.

Estos resultados son congruentes con recientes publicaciones realizados con grandes modelos multicéntricos en cirugía cardiaca, en los cuales los hallazgos en cuanto a disfunción renal son muy similares, incluso las variables de mortalidad y sangrado muestran resultados similares sin incremento en el riesgo de morbilidad o mortalidad.(12,21)

La falla renal aguda es una complicación frecuente tras un THO. La incidencia varía desde 12% hasta 64% en diferentes reportes. Estas variaciones pueden ser explicadas en parte por los diferentes criterios y definiciones utilizadas. La incidencia de falla renal termina va desde un 7% hasta 32%. En el presente estudio, la incidencia real de falla renal aguda en la primera semana del postoperatorio fue del 3.4%. Múltiples factores pueden estar descritos como responsables para desarrollar disfunción renal y la necesidad de terapia de reemplazo tras THO, como son: función renal preoperatorio del receptor, necrosis tubular aguda, nefrotoxicidad y consumo de medicamentos inmunosupresores (inhibidores de calicreina).

Otra de las variables a evaluar en nuestro estudio, fue los efectos benéficos de aprotinina y los estrógenos conjugados en la disminución de sangrado intraoperatorio el cual fue estadísticamente significativo para el grupo de pacientes manejados con estrógenos conjugados, mas no así, para la aprotinina o la

aplicación profiláctica de ambos. No se evidenciaron diferencias entre el efecto comparativo entre ambos agentes, es decir, ambos fármacos son potencialmente equivalentes y efectivos como técnica de ahorro hemático. En cuanto a los requerimientos de derivados hemáticos, a pesar de los múltiples ensayos que describen el efecto como ahorrador hemático que tiene la aprotinina, en nuestro grupo de pacientes no tuvo un impacto significativo al no disminuir los requerimientos transfusionales en el intraoperatorio.

Desde que se inició la era de los antifibrinolíticos, hace más de 15 años, se han publicados numerosos estudios aleatorizados, doble ciego, que incluyen resultados contundentes respecto a este beneficio clínico de la aprotinina, y muestra que reduce hasta un 35% de sangrado y hasta un 50% de requerimientos transfusionales en el perioperatorio.(4,7,12) Por este motivo, es cómo poco a poco, la aprotinina fue afianzando su poder farmacológico superior, pero aun así, en la medida que surgieron las complicaciones asociadas, el retiro comercial del mismo, impulso la utilización de otros agentes como los análogos de lisina que pueden ser la segunda herramienta terapéutica con el mismo objetivo clínico. A pesar que se ha estudiado de manera comparativa el efecto de aprotinina vs análogos de lisina, se sabe por ensayos aleatorizados, que el riesgo de muerte tiende a ser consistentemente alto con el uso de aprotinina más que con el uso de análogos de lisina. Aprotinina no tiene claras ventajas sobre estos nuevos agentes, y en ese caso, Acido Tranexámico y Acido-E-Aminocaproico, suelen ser ampliamente recomendados en cirugía cardiovascular y de alto riesgo para prevenir sangrado.(22)

Las principales limitaciones de este estudio fueron la no-aleatorización de la muestra, dado que fue un diseño retrospectivo, observacional y que además se utilizó una base de datos obtenida a través del sistema de archivo clínico de nuestra institución. La muestra de población que obtuvimos fue muy corta para poder dar una estimación y calculo más aproximado a ciertos datos, o bien para poder incluir algunas variables independientes que faciliten la extracción de información.

En conclusión, este análisis retrospectivo con base de datos observacional, indica que la aprotinina está asociada a un incremento del riesgo de falla renal aguda en pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico, principalmente en la primera semana del postoperatorio y aun mas, asociado al uso de estrógenos conjugados en el intraoperatorio. La administración profiláctica del medicamento, a pesar de su efecto negativo a nivel renal, no parece estar asociada directamente a un incremento en la mortalidad, y por el contrario, favorece la disminución de morbilidad agregada. La administración de estrógenos conjugados, mas no en si de aprotinina, tuvo un efecto significativo en la disminución de requerimientos transfusionales. No se encontró algún otro factor de riesgo directamente relacionado con la presencia de falla renal en pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico.

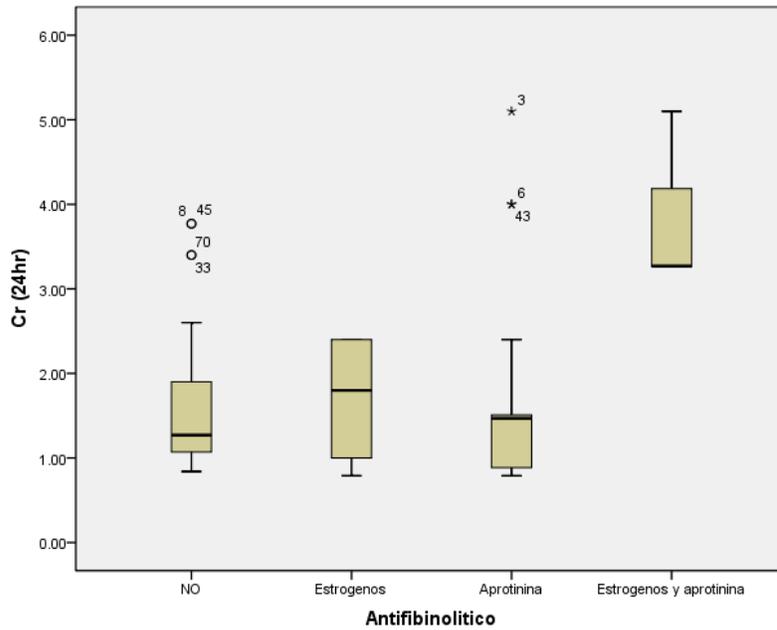
BIBLIOGRAFIA

1. Porte R, Slooff M. Aprotinin: Safe and Effective in All Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation?. *Liver Transpl* 2001; Vol 7, No 9: 808-810
2. Porte R, Molenaar I. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomised double-blind study. *Lancet* 2000; 355: 1303-09
3. Findlay J. Aprotinin Reduces Red Blood Cell Transfusion in Orthotopic Liver Transplantation: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. *Liver Transpl* 2001; Vol 7, No 9; 802-807
4. Xia V, Steadman R. Antifibrinolytics in Orthotopic Liver Transplantation: Current Status and Controversies. *Liver Transpl* 2005; Vol 11, No 1:10-18
5. Lentschener C, Roche K. A Review of Aprotinin in Orthotopic Liver transplantation: Can Its Harmful Effects Offset Its Beneficial Effects?. *Anesth Analg* 2005;100:1248-55
6. McEvoy M. Aprotinin in Cardiac Surgery: A Review of Conventional and Novel Mechanisms of Action. *Anesth Analg* 2007;105:949-62
7. Mangano DT, Tudor JC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-365
8. Warnaar N, Mallett S. Aprotinin and the Risk of Thrombotic Complications After Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:747-753
9. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Slooff MHJ, Vergert TE, Porte RJ. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Transplant* 2007;7:185-194
10. Fergusson, DA, Hebert, PC, Mazer, C, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Medicine* 2008; 358: 2319-2331
11. Umscheid, CA, Kohl, BA, Williams, K. Antifibrinolytic use in adult cardiac surgery. *Hematology* 2007; 14: 455-467
12. Brown, JR, Birkmeyer, NJO, O'Connor, GT. Metaanalysis comparing the effectiveness and advance outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* 2007; 115: 2801-2813
13. Dietrich, W, Busley, R, Boulesteix, AL. Effects of aprotinin dosage on renal function. *Anesthesiology* 2008; 108(2): 189-198
14. O'Connor C, Brown D. The Impact of Renal Dysfunction on Aprotinin Pharmacokinetics During Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg* 1999;89:1101-7
15. Paugam-Burtz C. Postreperfusion Syndrome During Liver Transplantation for Cirrhosis: Outcome and Predictors. *Liver Transpl* 2009;15:522-529
16. Barri Y. Acute Kidney Injury Following Liver Transplantation: Definition and Outcome. *Liver Transpl* 2009; 15:475-483
17. Gagne J. Aprotinin and the risk of death and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2009; 18: 259-268
18. Iglesias J, DePalma J, Levine J. Risk factors for acute kidney injury following orthotopic liver transplantation. *BMC Nephrology* 2010, 11:30

19. Warnaar N, Mallett S. The Impact of Aprotinin on Renal Function After Liver Transplantation: An Analysis of 1043 Patients. *Am J Transpl* 2007; 7: 2378–2387
20. Fischer JH, Knupfer P. High-dosage aprotinin (Trasylol) therapy—is it safe for the kidney? *Langenbecks Arch Chir* 1983; 360: 241–249}
21. Bridges CR. Valid comparisons of antifibrinolytic agents used in cardiac surgery. *Circulation* 2007; 115: 2790–2792
22. Henry D, Fergusson D. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(2)183-93

ANEXOS

A.



B.

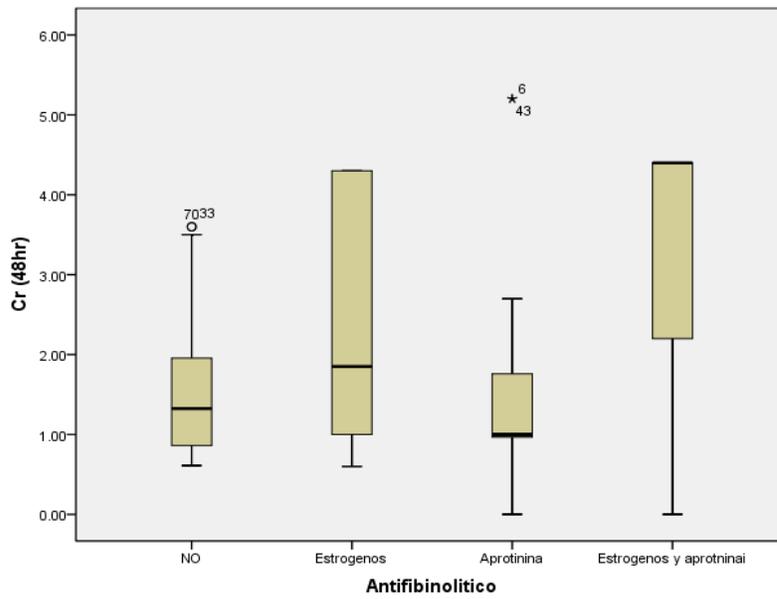
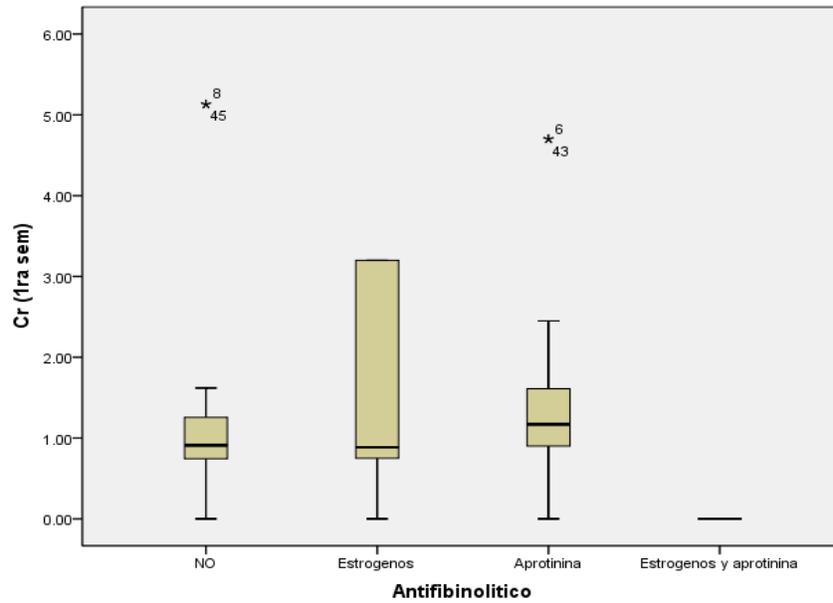


Figura 1. Grafica de ploteo de valores de creatinina sérica en las primeras 24 (A) y 48 horas (B) postoperatorias y su relación directa con uso de antifibrinolíticos.

A.



B.

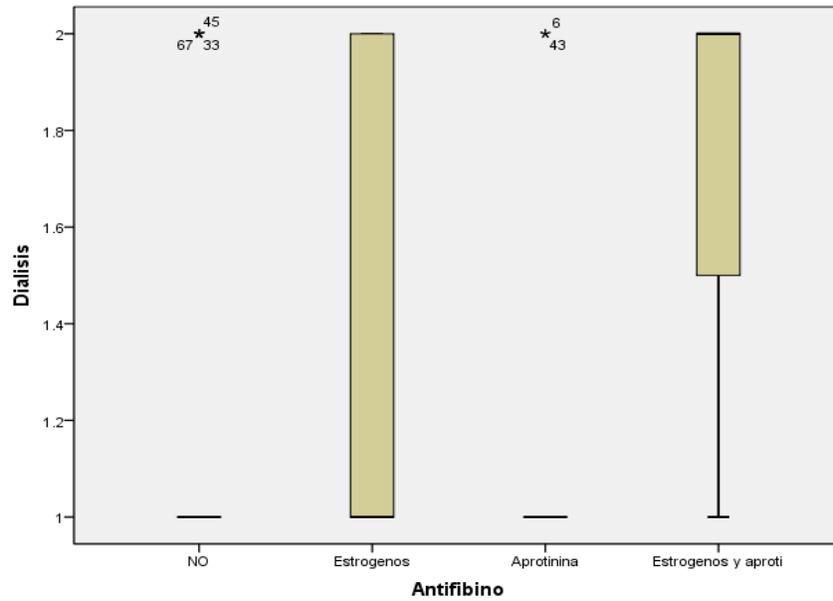


Figura 2. Grafica de ploteo de valores de creatinina sérica a los 7 días postoperatorios (A) y la incidencia de requerimientos dialíticos postoperatorios (B) y su relación directa con uso de antifibrinolíticos.

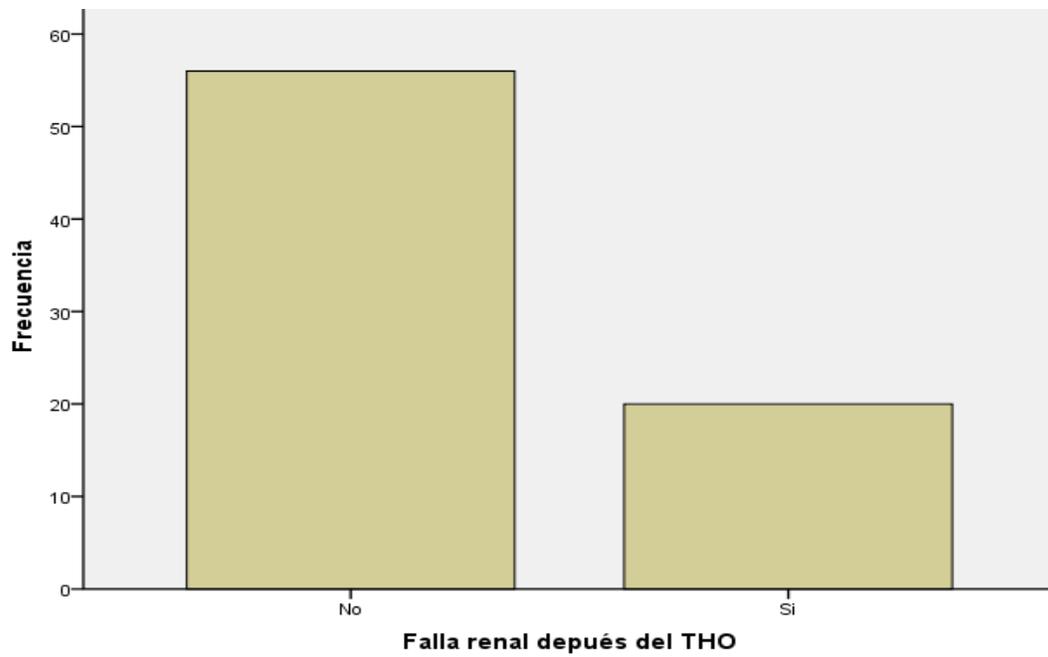


Figura 3. Índice de falla renal aguda postoperatorio

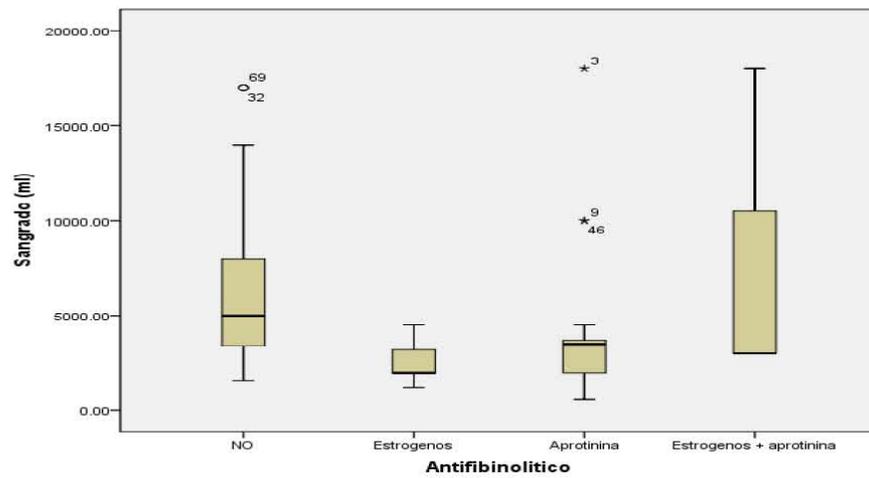
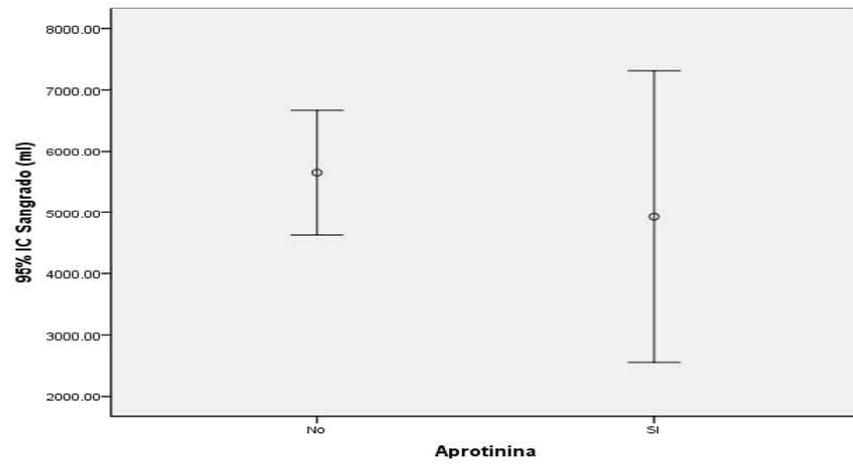
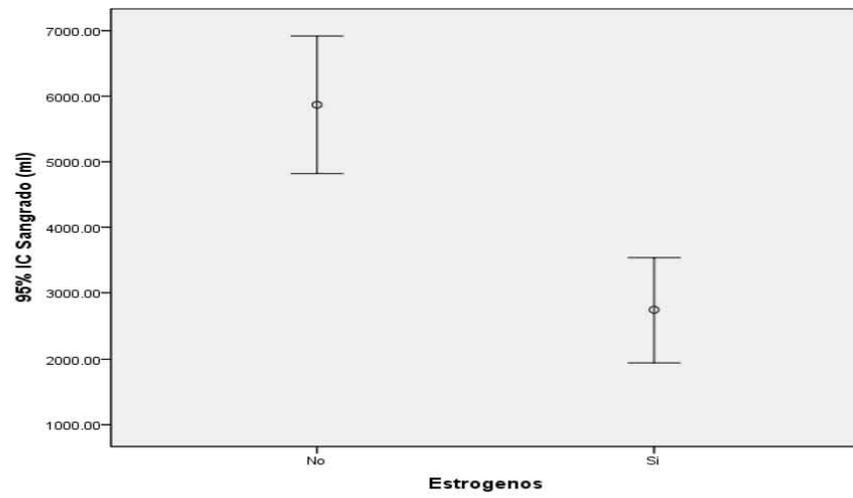


Figura 4.. Graficas de relación entre perdidas hemáticas de los 4 grupos

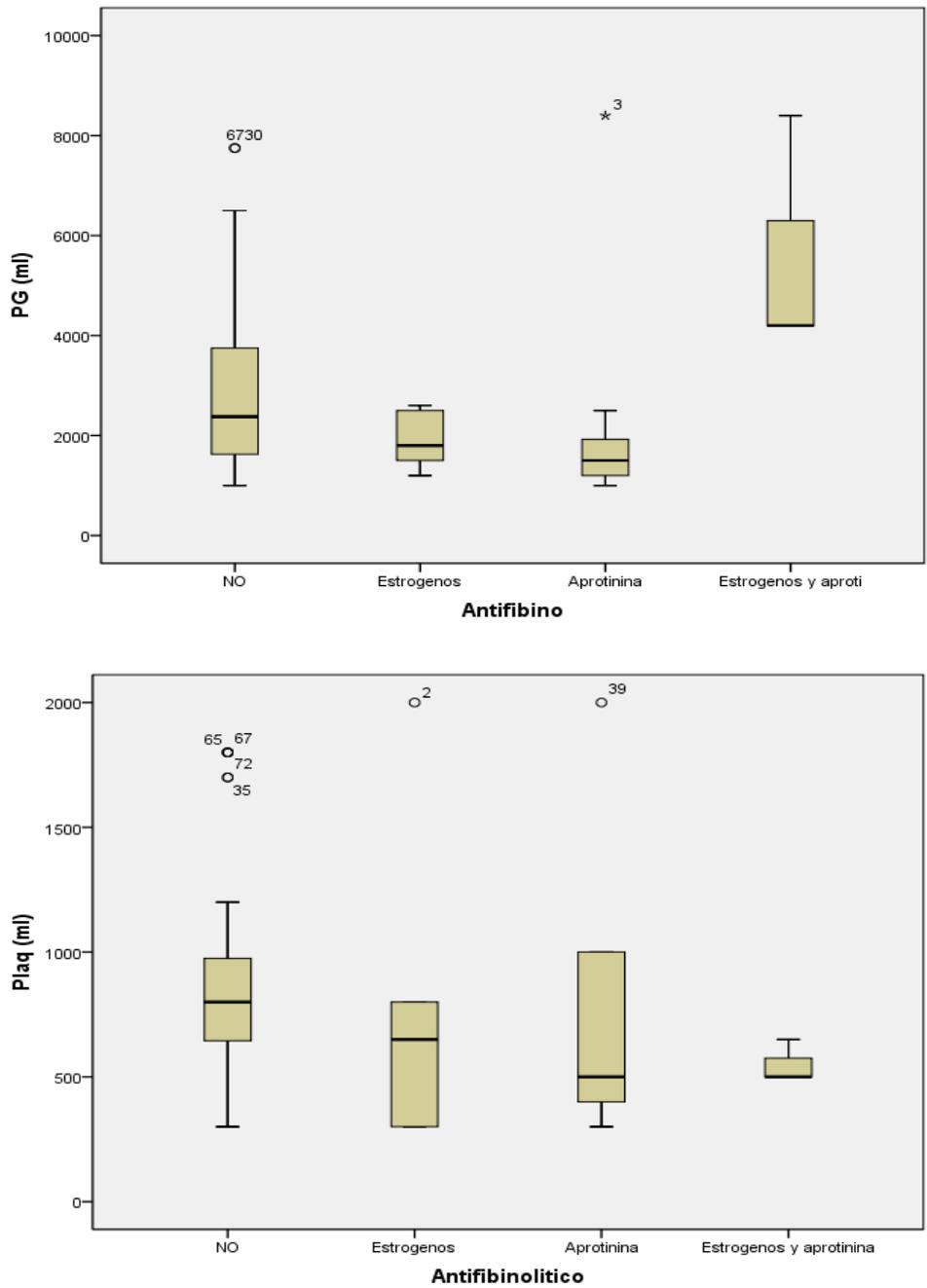


Figura 5. Comparación entre los resultados de los 4 grupos en la variable de disminución de requerimientos de derivados hemáticos durante el intraoperatorio.

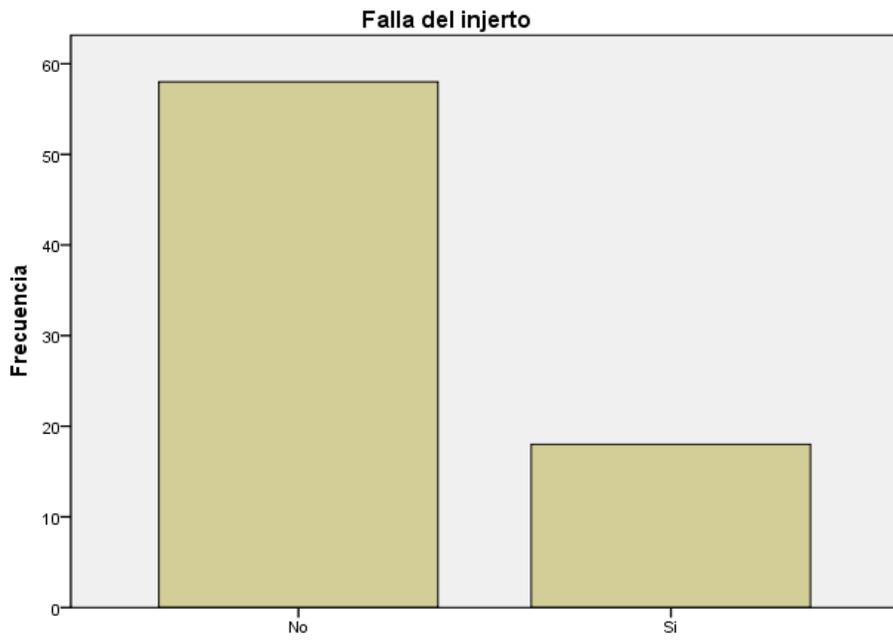
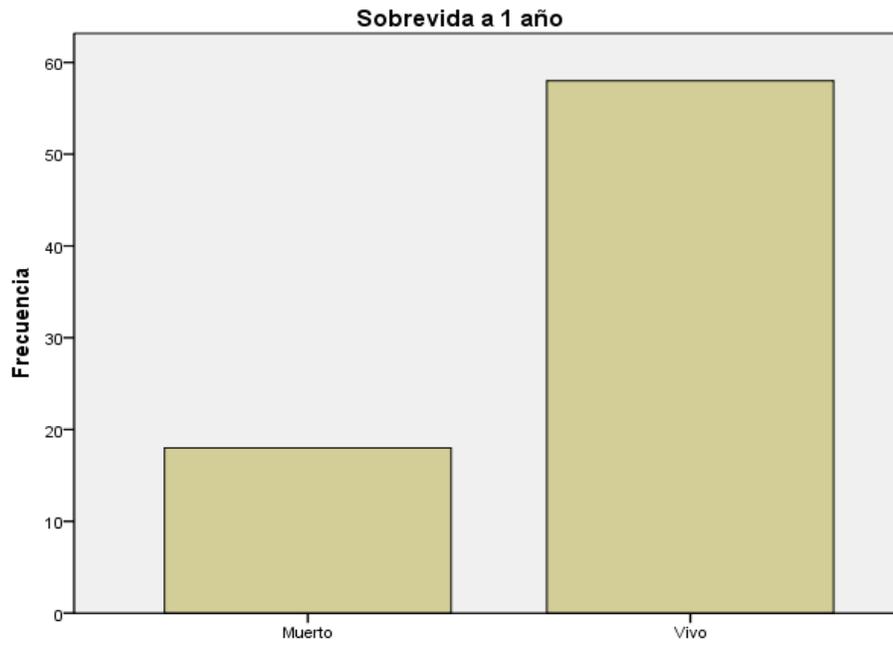


Figura 6. Grafica de mortalidad a 1 año e incidencia de falla del injerto