

CONTROVERSIA

APROTININA: ¿ES EL MEJOR ANTIFIBRINOLÍTICO DISPONIBLE?

DRA. CLAUDIA CARVAJAL F.

El sangrado anormal asociado con cirugía cardíaca es una causa importante de morbi-mortalidad y consumo de recursos. Es por esto que el uso de drogas antifibrinolíticas se ha hecho rutinario como parte de las estrategias de ahorro sanguíneo en este tipo de cirugía.

La aprotinina (A), proteína natural extraída del pulmón de bovino, es un inhibidor inespecífico de serin-proteasas tales como la plasmina, tripsina, kaliceína y trombina, que ejerce su acción al formar complejos reversibles con el sitio activo de estas enzimas. Su eficacia para disminuir las pérdidas sanguíneas, la necesidad de transfusión y reoperación por sangrado ha sido demostrada ampliamente. Desde los primeros trabajos de Royston en 1987, se han publicado más de 60 estudios que comparan A con placebo y por lo menos 3 metaanálisis que avalan su efectividad¹⁻⁴. Por esta razón, en 1993 la FDA aprobó su "uso profiláctico para disminuir las pérdidas sanguíneas y la necesidad de transfusión en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica con *bypass* cardiopulmonar".

Sin embargo, los factores que limitan el uso de A son: el costo (dosis completa en Chile tiene un valor entre \$160.000 a \$200.000) y su perfil de seguridad.

Los primeros cuestionamientos sobre la seguridad del uso de A, surgieron a mediados de

los noventa, después de algunos reportes de mayor incidencia de infarto de miocardio y obstrucción de puentes venosos en pacientes de cirugía coronaria que recibieron aprotinina⁵⁻⁷. Trabajos posteriores negaron esta asociación y atribuyeron los primeros resultados a una inadecuada anticoagulación secundaria a la prolongación "artificial" del tiempo de coagulación activada (ACT) cuando se utilizaba celite como activador^{8,9}. Fue así como se cambiaron los criterios de monitorización de la anticoagulación cuando se utilizaba A y se dio por cerrada la controversia.

Por otra parte, la A es metabolizada en las células epiteliales del túbulo proximal, donde se puede acumular, y su efecto inhibitor de la kaliceína se ha asociado con disminución de la vasodilatación renal, lo cual podría disminuir el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular. Sólo unos pocos estudios clínicos han reportado mayor disfunción renal asociada con A^{10,11} y los metaanálisis han fallado en encontrar esta asociación, aunque una razón para ello puede ser que los beneficios de este fármaco (menor sangrado, transfusión y reoperación) pueden balancear su efecto deletéreo sobre la función renal. Por último, al ser ésta una proteína natural tiene riesgo de desencadenar reacciones de hipersensibilidad. Según los reportes de casos se estima que el riesgo por la primera exposición es menor de 0,1%, aumenta a 2,7% durante la reexposición, 5% si es antes de 6 meses y 0,9% después de 6 meses^{12,13}.

La controversia sobre la seguridad de la A, parecía cerrada ya, máxime cuando la investigación se ha concentrado en su efecto antiinflamatorio y protector de plaquetas que le otorgarían ventajas sobre los antifibrinolíticos sintéticos. Sin embargo en el último año se publicaron 2 estudios que renovaron el interés en el tema y que han llevado a un desenlace, en mi opinión, inesperado.

El primero es el estudio de Mangano, publicado en enero de este año en el NEJM¹⁴. Este es un estudio multicéntrico, 69 instituciones de Norteamérica, América del Sur, Asia y Europa, observacional, donde se evalúa la seguridad de 3 antifibrinolíticos, aprotinina, ácido tranexámico (AT) y ácido aminocaproico (AA) comparados con el uso de ningún agente. Reunió 4.374 pacientes sometidos a revascularización miocárdica y encontró que el uso de A se asoció con el doble de riesgo de falla renal que requirió diálisis tanto en pacientes de cirugía primaria como en paciente de cirugía compleja (reoperaciones y cirugía combinada). Además en pacientes de cirugía primaria (bajo riesgo), el uso de A se asoció con 55% de aumento de riesgo de infarto y 181% de aumento de riesgo de *stroke* o encefalopatía. Los otros agentes antifibrinolíticos no se asociaron con ninguno de estos efectos adversos. Los autores recomiendan suspender el uso de A y preferir los otros agentes.

El segundo es el trabajo de Karkouti y cols¹⁵, quienes compararon 449 pacientes que recibieron aprotinina para cirugía de alto riesgo de transfusión con 449 pacientes que recibieron AT en una única institución (balanceando los grupos por medio de *propensity score*). Encontraron que el porcentaje de transfusión fue igual en los 2 grupos, igual que los efectos adversos (infarto miocárdico, *stroke*, muerte) excepto la disfunción renal (definida como aumento de 50% de concentración de creatinina o diálisis en la primera semana posoperatoria), la cual ocurrió en 24% del grupo de A y 17% del grupo de AT. Estos estudios tienen limitaciones metodológicas, ya que por ser observacionales no hay control sobre la asignación del tratamiento lo que crea grandes diferencias entre los grupos, y aunque se utilizan métodos estadísticos válidos para homogenizar los grupos, pueden existir sesgos ocultos.

Su aparición motivó una alerta de la FDA en febrero de 2006, donde se recomendaba monitorizar cuidadosamente los posibles efectos tóxicos renales, cardíacos y cerebrales de la A. El 21 de septiembre de 2006 se reunió el comité asesor de seguridad de drogas cardiovasculares y renales de la FDA para revisar los nuevos estudios publicados y la base de datos que suministró Bayer, que incluía los resultados de 45 trabajos randomizados, controlados que sumaban 2.249 pacientes con A y 2.164 pacientes con placebo y no encontró evidencia de mayor riesgo en ninguno de los efectos secundarios descritos, por lo cual recomendó no hacer cambios en la etiqueta del producto. Sin embargo, el 29 de septiembre la FDA en una nueva alerta pública informó que Bayer había omitido los resultados de otro estudio observacional, contratado con investigadores externos, y en el cual existen datos de 67.000 pacientes sometidos a cirugía coronaria, 30.000 de ellos tratados con A y 37.000 con otro antifibrinolítico y cuyos resultados sugieren que los pacientes que recibieron A tuvieron un riesgo mayor de muerte, falla renal, falla cardíaca congestiva y *stroke*¹⁶.

La FDA reunió nuevamente a su comité asesor y el 15 de diciembre hizo público un cambio en la etiqueta del producto, que incluye: (www.fda.gov).

1. Un cambio en la indicación: Sólo para pacientes de alto riesgo de sangrado y transfusión sometidos a cirugía coronaria con *bypass* cardiopulmonar y sólo se puede administrar cuando el *bypass* cardiopulmonar pueda ser iniciado rápidamente.
2. Advertencia sobre disfunción renal: Aumenta el riesgo de disfunción renal y puede incrementar la necesidad de diálisis en el período perioperatorio.
3. Una nueva contraindicación: Por el mayor riesgo de reacciones anafilácticas está contraindicado en pacientes con exposición conocida o sospechada en los pasados 12 meses.

En el último número de A&A, Beattie W y Karkouti K¹⁷, trasladan la discusión de la seguridad de la A a su eficacia cuando se compara, no con placebo, sino con otros antifibrinolíticos que tienen mejor perfil de seguridad. Los auto-

res citan un metaanálisis reciente¹⁸, donde se hacen test de equivalencia para definir si los análogos de la lisina son o no inferiores a la aprotinina. Sólo 13 trabajos comparan A con AT (1.707 pacientes), encontrándose que aunque el AT resultó inferior para disminuir las pérdidas sanguíneas, la diferencia fue poco relevante (106 ml de mayores pérdidas sanguíneas con AT) y no se reflejó en diferencias en la cantidad de transfusión o frecuencia de reoperación por sangrado. Los estudios que comparan A con AA son más escasos aún: 6 trabajos (399 pacientes) y muestran resultados parecidos, pero por el bajo número de pacientes es más difícil sacar conclusiones. Beattie y Karkouti, citan además otros trabajos no incluidos en este metaanálisis¹⁹⁻²¹, con los que suman 2.900 pacientes, y cuando excluyen algunos trabajos que consideran sesgados a favor de la A (los pacientes de este grupo tenían valores significativamente más altos de hto al inicio del trabajo), concluyen que no existe evidencia de que la A sea mejor para disminuir el sangrado cuando se compara por lo menos con el AT. Se esperan los resultados del estudio BART (*Blood conservation using Antifibrinolytics: Randomized Trial in high-risk cardiac surgery*), que es el más grande estudio randomizado sobre el tema, financiado por el Instituto canadiense de investigación en salud y no por Bayer como la mayoría de los estudios sobre el tema.

En resumen, está claro que existe nueva información que pone en duda la seguridad del uso de la A, droga que se ha posicionado como el antifibrinolítico de elección en cirugía cardíaca y que es percibido como superior a las otras alternativas disponibles, sin que en realidad exista una clara evidencia de ello. Es importante llamar la atención sobre este tema y recomendar no abandonar la A, sino evitarla como droga de primera línea en cirugía cardíaca de bajo riesgo y reservarla para los casos en que claramente sus efectos benéficos superan sus posibles efectos secundarios.

REFERENCIAS

1. Fergusson D, Cranley K, Hutton B, et al. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? *Clinical Trials* 2005; 2:218-232.
2. Fremes SE, Wong BI, Lee E, et al. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleedeng. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1580-88.
3. Laupacis A, Fergusson d. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analysis using perioperative blood transfusión as the outcome. The Internacioanal Study of Perioperative Transfusión (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg* 1997; 85: 1258-67.
4. Sedrakyan A, Treasure T, Elefteriades JA. Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass grafo surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 442-8.
5. Cosgrove DM, Heric B, Lytle BW, et al. Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: a placebo-controlled study. *Ann thorac Surg* 1992; 54: 1031-6.
6. Levy JH, Pifarré R, Schaff HV, et al. A multicenter, double blind, placebo controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requeriment for donor blood transfusión in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting. *Circulation* 1995; 92: 2236-44.
7. Van der Meer J, Hillege HL, Ascoop CA, et al. Aprotinin in aortocoronary bypass surgery: Increased risk of vein grafo occlusion and myocardial infarction? Supportive evidence from a retrospective study. *Thromb Haemost* 1996; 75: 1-3.
8. Lemmer JH, Stanford W, Bonney S, et al. Aprotinin for coronary bypass operations: Efficacy, safety and influence on early saphenous vein grafo patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 543-53.
9. Aldemarn E, Levy J, Rich J, et al. Analises of coronary graft patency after aprotinin use: Results from the internacional multicenter aprotinin graft patency experience (IMAGE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 716-30.
10. D'Ambra MN, Akins CW, Blacstone EH, et al. Aprotinin in primary valve replacement and replacement and reconstruction: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1081-9.
11. Kincaid EH, Ashburn DA, Hoyle JR, et al. Does the combination of aprotinin and angiotensin-converting enzyme inhibitor cause renal failure after cardiac surgery? *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1388-93.
12. Dietrich W, Spath P, Ebell A, et al. Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin: analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 194-201.
13. Beierlein W, Scheule A, Dietrich W, et al. Forty years of clinical aprotinin use: A review of 124 hypersensitivity reactions. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 741-8.
14. Mangano DT, Tudor LC, Dietzel C, et al. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006; 354: 353-65.
15. Karkouti K, Beattie S, Dattilo K, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *TRANSFUSION* 2006; 46: 327-338.

16. Hiatt W. Observational studies of drug safety- Aprotinin and the absence of transparency. *N Engl J Med* 2006; 355: 2171.
17. Con: Aprotinin has a good efficacy and safety profile relative to other alternatives for prevention of bleeding in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 103: 1360-1367.
18. Carless PA, Moxey Aj, Stokes B, et al. Are antifibrinolytic drugs equivalent in reducing blood loss and transfusión in cardiac surgery? A meta-analysis of randomized head to head trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 19.
19. Landymore RW, Murphy T, Lummis H, et al. The use of low dose aprotinin, E-aminocaproic acid o r tranexamic acid for prevention of mediastinal bleeding in patients receiving aspirin before coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 798-800.
20. Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy DO, et al. Reducing allogeneic transfusion in cardiac surgery: a randomized double-double blind placebo-controlled trial of antifibrinolytic therapies used in addition to intra-operative cell salvage. *Br J Anaesth* 2005; 94: 271-8.
21. Hekmat K, Zimmermann S, Kampe S, et al. Impact of tranexamic acid versus aprotinin on blood loss and transfusion requirements after cardiopulmonary bypass. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 121-6.