

**CARDIOCENTRO
“ERNESTO CHE GUEVARA”
SANTA CLARA, VILLA CLARA**

INFORME DE CASO

**REACCIÓN ANAFILACTOIDE CASI FATAL A LA EXPOSICIÓN PRIMARIA DE
UNA DOSIS DE PRUEBA DE APROTININA**

Por:

Dr. Pedro Aníbal Hidalgo Menéndez¹ y Dr. Osvaldo González Alfonso²

1. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Cardiocentro “Ernesto Che Guevara”. Santa Clara, Villa Clara.
2. Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación. Cardiocentro “Ernesto Che Guevara. Santa Clara, Villa Clara. Profesor Auxiliar. ISCM-VC. e-mail: osvaldo@cardiovc.sld.cu

Descriptorios DeCS:

ANAFILAXIS/etiología
APROTININA/efectos adversos

Subject headings:

ANAPHYLAXIS/etiology
APROTININ/adverse effects

Los estudios sobre la aprotinina en dosis altas han demostrado ampliamente su utilidad para disminuir significativamente el sangrado, prevenirlo después de la circulación extracorpórea e inhibir la respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo, al ser un polipéptido antigénico de origen bovino, la aprotinina puede inducir reacciones severas de hipersensibilidad, por lo que se ha recomendado que cuando se use por primera vez, se administre una dosis de prueba antes de iniciar el protocolo terapéutico. En este informe, se describe un paciente en el que se administró la aprotinina como dosis de prueba y presentó una reacción anafilactoide casi fatal durante la misma.

Presentación del paciente

Paciente masculino, de 41 años de edad y 78 kg de peso, que mide 176 cm, y refiere haber padecido de fiebre reumática cuando era niño, que le dejó como secuela una estenosis mitral severa, por la cual se le realizó comisurotomía mitral diez años atrás. Es anunciada para practicar sustitución protésica por reestenosis de la válvula con repercusión hemodinámica. Al realizar ecocardiograma, presentaba un tiempo de aceleración pulmonar limítrofe en 100 ms, y en el electrocardiograma (ECG), fibrilación auricular crónica con respuesta ventricular adecuada; fue medicado con clortalidona, digoxina y ASA. Se anuncia la intervención quirúrgica electiva para sustituir la válvula.

En los análisis complementarios preoperatorios, se encontró un tiempo de coagulación activado por kaolín (TCAK) prolongado, (control = 3,5, paciente = 4,7). El resto de los exámenes complementarios se encuentran dentro de rangos normales. La noche anterior al procedimiento se le administró 10 mg de diazepam por vía oral y, ya en el quirófano, fue premeditado con 5 mg de dihidrobenzoperidol, 2,5 mg de midazolam, 50 µg de fentanilo por vía intravenosa (IV), 15 minutos antes de comenzar el acto anestésico.

Antes de la inducción, se monitorizó la tensión arterial invasiva mediante la canulación de la arteria radial izquierda, el trazo electrocardiográfico, la frecuencia cardíaca, el segmento ST, la

pulsioximetría y, con posterioridad a la inducción e intubación orotraqueal, la temperatura nasal y rectal, la capnografía, y se cateterizó la vena yugular interna derecha para realizar la medición continua de la presión venosa central. La inducción anestésica se realizó con 10 mg de midazolam, 6 mg de vecuronio y 1mg de fentanilo. El mantenimiento se hizo con isoflurano en dosis de 0,8-1,5 % en mezcla de aire-oxígeno ($FiO_2 = 0,5$), fentanilo (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) y vecuronio (3 mg/dosis) cada 30 minutos; además, se empleó de inicio una infusión con dopamina a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ y nitroglicerina (NTG) a 0,1-0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

Al estar protocolizado el empleo de aprotinina como terapia antifibrinolítica en las reintervenciones, y existir el antecedente de tratamiento con antiagregantes plaquetarios hasta dos días antes de la intervención, se comienza a perfundir, luego de la inducción anestésica, una dosis de prueba de 10,000 UI (1,4 mg) de dicho fármaco, en un período de 5 min. Durante la administración, presenta un cuadro de hipotensión profunda, habones cutáneos y edema palpebral, asociado a una disminución de la saturación oximétrica de 100 % a 78 %, observada mediante la pulsioximetría, taquicardia e hipotensión arterial que evolucionó hacia el choque (tensión sistólica que llegó a 70,80 mmHg), y presión venosa central de 0 que no respondió a la reposición vigorosa con Ringer lactato (~1500 mL). Otras medidas que se adicionaron incluyeron: suspender el agente inhalatorio y la NTG, elevar la FiO_2 a 1, asociar una infusión rápida de OH etil almidón y colocar en posición de Trendelenburg la mesa quirúrgica, intentar corregir la hipotensión con tres dosis de fenilefrina (0,1 mg cada una), administrar 500 mg de hidrocortisona y 40 mg de difenhidramina; se aceleró la entrada en circulación extracorpórea, en cuanto fue posible.

Durante la misma, se administraron 2 g de metilprednisolona. Se realizó reposición de la válvula en un tiempo de paro anóxico hipotérmico de 38 minutos y se logró la salida de la CEC a los 57 minutos de su inicio, con apoyo de dobutamina (13 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), dopamina (6 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) y NTG (0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$); se administró volumen para corregir una hipovolemia relativa con hemodilución, a consecuencia de los fluidos transfundidos (en total se utilizaron 1000 mL de plasma, 1000 mL de glóbulos, y 500 mL de OH etil almidón) quedando con un balance total final de +1870 mL. Con esto se logró estabilizar la hemodinámica, la que permitió el traslado de la paciente a la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos (UCIQ), donde evolucionó favorablemente.

Comentario

En este paciente se excluyó la formación de anticuerpos IgE específicos por los antecedentes de falta de contactos con la aprotinina, o algún medicamento que la contenga; las reacciones anafilácticas requieren una sensibilización inmunológica previa mediada por la IgE. Esto no exonera a la aprotinina de ser la responsable de la reacción descrita, ya que muy bien puede ser causada por una reacción anafilactoide, debida, probablemente, a una activación del complemento, como se ha descrito por otros autores^{1,2}, aunque no tenemos los medios necesarios para determinar los niveles de anticuerpos específicos o descartar la sensibilización cruzada a otras drogas. En nuestro paciente no había antecedentes de haber usado adhesivos médicos o colas biológicas, ni de exposición previa a la droga.

La incidencia esperada de reacciones anafilácticas con el uso de la aprotinina es de cerca del 2,8% de los pacientes que se reexponen al fármaco, y hay informes que hablan de que en más del 70% de los casos, la nueva exposición al mismo ocurrió en menos de tres meses de la exposición primaria³.

En un metanálisis realizado con 124 pacientes registrados en 61 estudios en un período de 40 años, se encontró una mortalidad de 8,87 %³, por lo que pudiera ser prudente evitar la reexposición a la aprotinina durante un año al menos, y realizar algún tipo de prueba de laboratorio para pesquisar los casos sensibilizados; el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilización descansa en la relación inmediata a la exposición-accidente y en la titulación de las IgE específicas por pruebas cutáneas, séricas o ambas.

Aunque en la bibliografía consultada se informa sobre reacciones anafilácticas después de las dosis de prueba e, incluso, después de las pruebas de laboratorio para la titulación de las IgE específicas por pruebas cutáneas^{4,5}, no se ha informado la incidencia total de estas reacciones a la primera exposición a la droga.

En veinte años, hemos utilizado la aprotinina en 117 pacientes con el protocolo de dosis alta (2 millones UI (280 mg) dosis de carga IV en 20 min, 2 millones UI (280 mg) en la ceiba del

oxigenador y 500 000 UI/hora (70 mg/hora) IV durante toda la intervención, de los cuales dos pacientes presentaron reacciones anafilactoides unos minutos después de comenzar la dosis de carga, a pesar de una dosis de prueba negativa, y ahora estamos informando un nuevo paciente con una reacción anafilactoide casi fatal durante la dosis de prueba, lo cual significa una incidencia de la misma de 2,56 %. En nuestro servicio, no hemos tenido reacciones fatales ni reexposición al medicamento.

Referencias bibliográficas

1. López LP, Cañas A, Calleja M. Fatal anaphylactoid reaction after primary exposure to aprotinin. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2006;5:25-6.
2. Mota VFM, Bara OB. Reacción anafiláctica post-administración de aprotinina. [artículo en Internet]. 2005 [citado 13 Abr 2006];[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.acmcb.es/societats/farmcl/casclin/cas16.htm>
3. Beierlein W, Scheule AM, Dietrich W, Ziemer G. Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124 hypersensitivity reactions. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:741-8.
4. Pecquet C. Facteurs de risque d'allergie au latex. Méthodes diagnostiques des réactions allergiques à l'aprotinine. *Ann Fr Anesth Réanim*. 2002;21(Suppl 1):123-8.
5. González AO, Hidalgo MPA, Mesa HJC, Lorenzo CJA, Fajardo EI. Reacción anafiláctica a la aprotinina con dosis de prueba negativa. Informe de dos pacientes. *Rev Cubana Anesthesiol* [serie en Internet]. 2003 [citado 13 Abr 2006];2(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://www.univirtual.sld.cu/scar_02310303.pdf