



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2007/14
25 de octubre de 2007

NOTA INFORMATIVA

RIESGOS ASOCIADOS AL USO DE APROTININA EN CIRUGÍA EXTRACORPÓREA: NUEVOS DATOS DE SEGURIDAD Y MEDIDAS ADOPTADAS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, después de haber consultado al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) considera importante informar a los profesionales sanitarios de los nuevos datos de seguridad, así como de las acciones reguladoras llevadas a cabo, en relación con la aprotinina (Trasylol®).

La aprotinina es un agente anti-fibrinolítico, inhibidor de la serina-proteasa, que se utiliza en el ámbito de la cirugía extracorpórea de derivación aorto-coronaria con la finalidad de reducir las pérdidas perioperatorias de sangre. Se encuentra autorizado en España desde el año 1995.

a) Riesgos cardiovasculares y renales

En 2006 se dieron a conocer los resultados de dos estudios que asocian a la aprotinina con riesgos de alteraciones renales (Mangano et al¹, Karkouti et al²), y cardiovasculares (Mangano et al¹). Se trata de estudios epidemiológicos en los que se examinaron los acontecimientos adversos asociados al uso de aprotinina en comparación con otros antifibrinolíticos (ácido aminocaproico, ácido tranexámico, también comercializados en España) en pacientes sometidos a cirugía extracorpórea coronaria.

El estudio de Mangano et al, evaluó prospectivamente a 4374 pacientes de 69 hospitales de Estados Unidos, Europa y Asia. El uso de aprotinina, en comparación con el no uso de antifibrinolíticos, se asoció con un incremento de riesgo de insuficiencia renal, en particular en los pacientes con cirugía compleja (odds ratio: 2,59, IC95%: 1,36-4,95); y de un incremento de riesgo de infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca (odds ratio: 1,42, IC95%: 1,09-1,86). Este incremento no se observó con ácido aminocaproico ni con ácido tranexámico. Los mismos autores han publicado posteriormente el seguimiento a 5 años de los pacientes de este estudio, observándose también un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con aprotinina³.

El estudio de Karkouti et al² es un estudio de cohorte retrospectivo, realizado en un hospital canadiense, que muestra un mayor riesgo de disfunción renal con aprotinina en comparación con ácido tranexámico.

Los resultados de ensayos clínicos confirman la existencia de un mayor riesgo comparado con placebo de disfunción renal en los pacientes tratados con aprotinina. Así, en un meta-análisis de ensayos clínicos⁴ se estimó un riesgo relativo de 1,47 (IC95% 1,12-1,94). Sin embargo, este mismo meta-análisis no ha confirmado una asociación con insuficiencia renal grave ni con eventos cardiovasculares graves.

En este sentido, se ha argumentado que el mayor riesgo de problemas renales y cardiovasculares graves obtenidos en estudios epidemiológicos de naturaleza observacional, podría deberse a un sesgo de confusión por indicación. Es decir, que los pacientes precisamente con mayor riesgo basal de complicaciones renales o cardiovasculares fueran tratados con aprotinina en estos estudios y que, además, los métodos estadísticos de ajuste multivariante utilizados para tener en cuenta esta circunstancia, no

CORREO ELECTRÓNICO

fvigilancia@agedmed.es

Parque Empresarial "Las Mercedes"
C/Campezo nº 1 Edf. 8-3ª
28022 MADRID
TEL: 91 822 53 30 y 31
FAX: 91 822 53 36



hayan conseguido eliminar por completo el referido sesgo. Con los datos disponibles, sin embargo, no es posible conocer en qué medida este sesgo potencial explica el incremento de riesgo observado.

El grupo de trabajo de Farmacovigilancia de la EMEA revisó estos resultados y recomendó las siguientes modificaciones en las condiciones de uso del medicamento, que han sido adoptadas por la AEMPS:

- **Restricción de la indicación a cirugía de derivación aorto-coronaria en pacientes con alto riesgo de hemorragia.**
- **Advertencia sobre riesgo de disfunciones renales, sobre todo en pacientes con alteraciones previas de la función renal.**
- **Se describe como una de las reacciones adversas la posibilidad de fallo renal con aprotinina.**

Nuevos estudios en marcha:

En relación con este problema de seguridad, están pendientes de conocerse los resultados finales de varios estudios.

Por un lado, se ha realizado un nuevo estudio en Estados Unidos, ya finalizado, encargado por el laboratorio titular de la autorización de comercialización⁵: Se trata de un estudio observacional de base hospitalaria cuyos resultados preliminares muestran un incremento de riesgo de insuficiencia renal, así como un incremento en la mortalidad global, en el grupo de pacientes tratados con aprotinina con respecto a los pacientes tratados con otros anti-fibrinolíticos o con respecto a pacientes no tratados.

Por otro lado, se está realizando un ensayo clínico multicéntrico en Canadá coordinado por un grupo de investigadores de la Universidad de Ottawa⁶. Prevé la inclusión de 2970 pacientes sometidos a cirugía cardíaca extracorpórea en el que los pacientes son asignados para recibir aleatoriamente aprotinina, ácido amino-caproico, o ácido tranexámico. La AEMPS ha tenido conocimiento de la interrupción de la inclusión de pacientes en este ensayo clínico al encontrarse un incremento de riesgo de mortalidad en el brazo de aprotinina (riesgo relativo 1,5) con una significación estadística ($p=0.06$) cercana a los límites de significación convencionales. Los resultados finales no se conocerán hasta pasadas unas semanas, de lo cual se informará oportunamente.

b) Riesgo de reacciones anafilácticas graves

La aprotinina es un polipéptido natural que se obtiene de pulmón bovino. La posibilidad de aparición de reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia es un riesgo reconocido de este medicamento, con una incidencia que, en caso de administración repetida, puede llegar a ser del 5%. En este sentido, se ha venido administrando una dosis de prueba de aprotinina, previa a la intervención quirúrgica, con el fin de identificar a los pacientes a riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, de acuerdo con los datos aportados por los sistemas de notificación espontánea en todo el mundo, incluyendo los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia, se ha constatado que, en relación con la aparición de reacciones de hipersensibilidad graves:

- Continúan notificándose casos con desenlace mortal por reacciones de hipersensibilidad con aprotinina.
- Una proporción de los casos graves lo fueron tras la administración de la propia dosis de prueba, incluyendo casos mortales. En otros casos la reacción ocurrió después de la administración satisfactoria de la dosis de prueba.
- La mayor parte de los pacientes habían sido expuestos aprotinina en los meses anteriores. Aunque la mayoría de los casos de anafilaxis ocurren en la re-exposición en los primeros 12



meses, se han observado casos transcurrido más de un año, y hay comunicados casos incluso en pacientes que recibían por primera vez el medicamento.

Como consecuencia, el grupo de trabajo de Farmacovigilancia de la EMEA ha propuesto incluir las siguientes modificaciones en las condiciones de uso del medicamento, que han sido adoptadas por la AEMPS:

- ***En todos los pacientes, antes de administrar aprotinina:***
 - Deberá realizarse una determinación de anticuerpos IgG específicos a la aprotinina.
 - Debe administrarse la dosis de prueba de aprotinina exclusivamente en quirófano y con los pacientes intubados.
- ***Está contraindicada la administración de aprotinina a los pacientes:***
 - Con resultado positivo de anticuerpos IgG específicos
 - Que puedan haber estado expuestos a este fármaco en los últimos 12 meses cuando no sea posible determinar los anticuerpos IgG específicos antes de la administración de aprotinina.
- ***En todos los pacientes previamente tratados con productos que contienen aprotinina*** (incluso selladores de fibrina de administración local que contienen aprotinina, como Tissucol Duo®) *su administración requiere una valoración estricta de la relación riesgo/beneficio.*

La AEMPS considera necesario que los profesionales tengan en cuenta los datos aportados y así como las medidas adoptadas con el fin de conseguir una utilización segura y eficaz de la aprotinina.

Se puede obtener información más detallada a este respecto en la [ficha técnica actualizada de Trasylol®](#), la cual puede consultarse junto a esta nota informativa en la página web de la AEMPS.

La AEMPS seguirá analizando la nueva información que aparezca a este respecto, en el caso de que se adopten nuevas medidas o que nuevos datos así lo aconsejen, informará puntualmente a los profesionales sanitarios.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

EL SUBDIRECTOR GENERAL
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Fdo: Emilio Vargas Castrillón



REFERENCIAS:

1. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65
2. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusión* 2006;46:327-38
3. Mangano DT et al. Mortality Associated With Aprotinin During 5 Years Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA*. 2007;297:471-479.
4. Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation*. 2007 Jun 5;115(22):2801-13.
5. FDA Public Health Advisory. Aprotinin Injection (marketed as Trasylol). September 29, 2006 (<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/aprotinin20060929.htm>).
6. Blood conservation using antifibrinolytics: A randomized trial in a cardiac surgery population - the BART study - ISRCTN:15166455 (<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN15166455>).