

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA Y ESPECIALIDADES QUIRURGICAS.
UNIVERSIDAD DE BARCELONA.

**LA APROTININA EN CIRUGIA CARDIACA PEDIATRICA:
SU EFICACIA EN LA FUNCION PLAQUETAR Y
EN LA HEMOSTASIA.**

Trabajo presentado para aspirar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía por:

M^a DOLORS DEL POZO GARCIA.

BAJO LA DIRECCION DE LA PROFESORA CARMEN GOMAR SANCHO Y LA
CO-DIRECCION DE LA DRA.GUILLERMINA FITA RODRIGUEZ.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de investigación ha sido posible gracias a la estrecha colaboración de los Servicios de Anestesiología, Reanimación y Clínica del Dolor, Cirugía Cardiovascular, Unidad de Vigilancia Intensiva Pediátrica, Hemostasia y Equipo de Perfusionistas del Hospital Clínic de Barcelona a los que quiero agradecer sinceramente todo el esfuerzo llevado a cabo para el buen fin de este estudio.

A la P^{ra} Carmen Gomar Sancho, Profesora de Anestesiología y Reanimación de la Universidad de Barcelona y Jefe del Departamento de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor del Hospital Clínic, por la dirección y supervisión de esta Tesis Doctoral; por su gran capacidad de trabajo que hace realidad el más difícil de los retos y por el gran respeto hacia el trabajo de los demás. Gracias, Carmen.

A la Dra. Guillermina Fita Rodriguez, co-directora de esta Tesis Doctoral, quiero agradecerle su ayuda inestimable en todo el proceso de elaboración de este trabajo, desde su idea original de llevarlo a cabo hasta su estrecha colaboración en la realización de todos los casos clínicos, supervisión en la redacción y diseño del manuscrito. Gracias por tu gran apoyo y por tu amistad.

Al Profesor Miguel Angel Nalda Felipe, Catedrático de Anestesiología y Reanimación de la Universidad de Barcelona, por sus consejos.

A la Dra. Isabel Zuazu Jausoro del Servicio de Hematología de por animarme a realizar este trabajo, por haberme ofrecido su experiencia en este tema, su ayuda en la información bibliográfica y por su amistad incondicional. Gracias por todos tus sabios consejos.

Al Dr. Joan Carles Reverter del Servicio de Hemostasia del Hospital Clínic por su implicación personal en el desarrollo de las técnicas de laboratorio para las determinaciones biológicas de este protocolo y por sus consejos y supervisión de los datos de coagulación.

Al Dr. Jaume Mulet Meliá, Jefe de Servicio y Dr. Clemente Barriuso Vargas, Consultor, de Cirugía Cardiovascular, por su inestimable colaboración en la realización de todos los casos clínicos de este trabajo.

Al Equipo de Perfusión del Hospital Clínic, especialmente a Carmen Ayats, por la recogida de datos y determinaciones analíticas. Gracias por tu apoyo.

Al Dr. Francesc Aroles, por su gran ayuda en la realización de los datos estadísticos.

Al Dr. Antonio Montero Matamala, Presidente de la Sociedad Catalana de Anestesiología, Reanimación y Clínica del Dolor, Jefe de Servicio del Hospital de Bellvitge por su amistad y sus consejos.

A los Técnicos de Coagulación y del Laboratorio de Urgencias del Hospital Clínic por la realización de las determinaciones biológicas de este protocolo

A todo el personal de Enfermería de la Unidad de Vigilancia Intensiva Pediátrica por su colaboración.

A Lidia Mesalles y Trini Bifet por su ayuda y amistad.

A mis compañeros del Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Sta. Maria de Lleida, el Dr. José Marrodán, la Dra. Rosa Urgell, la Dra. Montserrat Torra y el Dr. Gregorio Marco, por su apoyo y su colaboración .

A mi familia por su ayuda incondicional y por todo lo compartido durante la elaboración de este trabajo. Gracias por todo.

A Rut, Oriol i Enric.

A mi familia y amigos.

INDICE

TABLA DE ABREVIATURAS	7
<hr/>	
I.-INTRODUCCION:	8
<hr/>	
1.- Factores que afectan la hemostasia en cirugía cardíaca pediátrica con circulación extracorpórea.	11
1.1.- Factores hemostáticos.	12
1.1.1.-Inmadurez del sistema hemostático en los neonatos.	
1.1.2.-Cardiopatías congénitas cianóticas	
1.2.- Factores técnicos de la circulación extracorpórea específicos en Cirugía Cardíaca pediátrica.	15
1.2.1.-Mayor grado de hemodilución.	
1.2.2.-Hipotermia profunda.	
1.2.3.-Procedimientos intracardíacos complejos.	
1.2.4.-Las concentraciones plasmáticas de heparina.	
2.- Control de las pérdidas hemorrágicas asociadas a la circulación extracorpórea.	18
2.1.- APROTININA.	18
2.1.1.-Farmacocinética.	18
2.1.2.-Mecanismo de acción y eficacia.	19
-parámetros hemostáticos y antiinflamatorios.	
-pérdidas sanguíneas y necesidad de hemoderivados.	
2.1.3.-Seguridad en su uso.	29
2.1.4.-Dosis óptima.	30
2.1.5.-Análisis farmacoeconómico del coste-beneficio.	31
2.2.- Otras medidas no farmacológicas.	32
2.2.1.-Ultrafiltración.	
2.2.2.-Transfusión de hemoderivados	
<hr/>	
II.-OBJETIVOS	34
<hr/>	

III.-PACIENTES Y METODOS	35
1.-Pacientes	35
1.1.- Población.	
1.2.- Randomización y régimen farmacológico:	
Estudio I.	
Estudio II.	
2-Metodología	37
2.1.- Datos de la Historia Clínica.	
2.2.- Procedimientos anestésico-quirúrgicos.	
2.3.- Parámetros de Laboratorio:	
2.3.1. Hemostasia general, hemograma.	
2.3.2. Referentes a la activación de la coagulación y fibrinólisis y a la activación y función plaquetar.	
2.3.3. Criterios transfusionales.	
IV.-ANALISIS ESTADISTICO	46
V.-RESULTADOS	47
1. Estudio I.	47
2. Estudio II.	56
VI -DISCUSION	64
1.-Estudio I.	64
2.-Estudio II.	76
VII.-BIBLIOGRAFIA	81
VIII.-ANEXOS:	
-Tablas.	102
-Figuras.	110

TABLA DE ABREVIATURAS

AMCA: Acido tranexámico

AP: α -2-antiplasmina

ATIII: Antitrombina III

ECC: enfermedades cardíacas congénitas

CEC: circulación extracorpórea

CIA: comunicación interauricular

CIV: comunicación interventricular

CoA: coartación aórtica

DDAVP: Acetato de Desmopresina

EA: estenosis aórtica

EACA: Acido epsilon-aminocaproico

EP: estenosis pulmonar

KIU: Unidad inactivadora de kaliceína.

Gp: Glicoproteínas

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno

PPDFgF: Productos de degradación del fibrinógeno.

PDFbF: Productos de degradación de la fibrina.

PC: Proteína C

Plg: Plasminógeno

PS: Proteína S

RVPA: retorno venoso pulmonar anómalo

TF: tetralogía de Fallot

TGA: transposición de las grandes arterias

t-PA: Activador tisular del plasminógeno

TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activado

Complejos TAT: Complejos trombina-antitrombina

u-PA: activador del plasminógeno tipo urokinasa

* Diferencias estadísticamente: significativas ($p < 0,05$)

** Diferencias estadísticamente: muy significativas ($p < 0,01$)

*** Diferencias estadísticamente: altamente significativas ($p < 0,001$)

I.- INTRODUCCION.

Los pacientes pediátricos con enfermedades cardíacas congénitas (ECC), presentan un especial desafío para los anesthesiólogos.

Las ECC están constituidas por una variedad de lesiones anatómicas que suponen una gran diversidad de entidades patológicas. Se trata de anomalías que producen importantes alteraciones en la oxigenación, la perfusión y la función miocárdica.

La incidencia de las ECC está aumentando, hecho que obedece a diversos factores como la prematuridad y la detección cada vez más temprana. Afectan a 8 de cada mil nacimientos a término. Además de ser las malformaciones más frecuentes, constituyen la primera causa de muerte por este tipo de patología durante el primer año de vida ⁽¹⁾.

La cirugía cardíaca pediátrica ha experimentado un gran avance en las últimas dos décadas tanto en las técnicas quirúrgicas como en el manejo anestésico, mejorando significativamente la supervivencia de los niños con ECC ⁽²⁾.

También se han producido grandes avances técnicos en la utilización de la circulación extracorpórea (CEC) para realizar con éxito este tipo de cirugía en recién nacidos y lactantes. Pero el avance más rápido en los últimos años ha sido sobre todo en el diagnóstico que, junto a la mayor seguridad y éxito de la cirugía, ha hecho aumentar mucho el número de niños que se operan de cardiopatías congénitas ⁽³⁾.

Muchos de los pacientes sometidos a estas intervenciones cardíacas requieren CEC como una técnica de soporte, observándose en ellos algún efecto deletéreo durante este procedimiento o en el postoperatorio. También se ha visto como, de forma precoz, aparece en todos ellos una respuesta fisiopatológica específica que ocasionalmente provoca un efecto adverso. La forma más severa de esta respuesta o Síndrome de Posperfusión incluye uno o varios de los signos clínicos de disfunción pulmonar, disfunción renal, diátesis hemorrágica, aumento de la susceptibilidad a las infecciones, aumento del líquido intersticial, leucocitosis, vasoconstricción y fiebre ^(4,5).

La CEC es una condición no fisiológica en la que la sangre está continuamente expuesta a las superficies extrañas del circuito. En la mayoría de los estudios se acepta el importante papel de la CEC en la respuesta inflamatoria generalizada que incluye varios sistemas humorales, tales como el complemento, la coagulación, el sistema de la kaliceína y la fibrinólisis ⁽⁶⁻⁸⁾.

Los trastornos producidos por la CEC en la hemostasia son particularmente significativos en la cirugía cardíaca de la población pediátrica si lo comparamos con lo que sucede en el adulto. Influyen específicamente varios factores que se dan en la cirugía de las cardiopatías congénitas de los niños, entre los que cabe destacar un mayor grado de hemodilución ^(9,10), el uso de hipotermia profunda con o sin parada circulatoria ⁽¹¹⁻¹³⁾, la influencia de las enfermedades cardíacas cianóticas y sus cambios reológicos e hipoxémicos en la hemostasia y la coagulación ^(14,15) y la inmadurez del sistema de coagulación en los neonatos ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Se ha visto que todos estos factores pueden exacerbar la activación de los sistemas de coagulación y del complemento, sumándose a la estimulación que sobre éstos ejerce el propio circuito de la CEC ^(4,5,19,20).

Estas alteraciones de la hemostasia tienen una traducción clínica en la mayor tendencia al sangrado que presentan estos pacientes ⁽²¹⁾. Existe mucho interés científico y clínico en disminuir la hemorragia quirúrgica de estos pacientes y, entre los métodos utilizados por ellos destacan los farmacológicos ⁽²²⁻²⁹⁾. El método farmacológico que ha mostrado mayor eficacia en el control de la hemorragia intraoperatoria ha sido la utilización del inhibidor de las serin-proteasas, la APROTININA de mecanismo de acción muy complejo, que permite disminuir la activación de la hemostasia y del complemento, además de mejorar la función plaquetar ⁽³⁰⁻³⁵⁾.

En relación a la utilización de la APROTININA cabe resaltar que, así como hay muchos trabajos realizados de su aplicación en cirugía cardíaca del adulto ^(31,36-40) con muy buenos resultados con dosis altas ^(30,36,41-44) y con dosis bajas ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾, no se puede decir lo mismo de la cirugía de las cardiopatías congénitas. Más aún, los trabajos realizados en cirugía cardíaca pediátrica por distintos grupos tienen, en general, defectos metodológicos en la aleatorización y en el control que, por otra parte, están motivados por la dificultad de realizar estudios controlados en esta situación clínica.

La eficacia de este fármaco en cirugía cardíaca pediátrica sobre el control del sangrado está controvertida y la comparación entre los estudios no es posible debido al uso de diferentes regímenes de administración, siendo la población y los procedimientos muy poco homogéneos ⁽⁴⁹⁻⁵³⁾, con diferentes protocolos y dosificaciones de heparina y protamina ⁽⁵⁴⁻⁵⁹⁾. También existen marcadas diferencias en la composición del cebado del circuito de la CEC ^(49,52,53,55,56).

Los distintos grupos de trabajo que han estudiado el uso de la APROTININA en niños tampoco están de acuerdo en la dosis óptima de APROTININA necesaria para que ejerza su acción ^(50,52,53,55,56). Los datos bioquímicos sugieren que los niveles plasmáticos de APROTININA necesarios para inhibir la activación de la coagulación no se llegan a alcanzar en los niños ^(53,59). Por tanto, estamos ante un fármaco de ventajas indiscutibles para la cirugía cardíaca del adulto pero sin una definición clara de sus ventajas y protocolos útiles en niños.

Hay tres aspectos de gran relevancia en el manejo de la CEC en la población pediátrica: los efectos de la CEC en el sistema hemostático, la eficacia de la APROTININA en mejorar la hemostasia y en minimizar las pérdidas sanguíneas y la dosis óptima de APROTININA para su aplicación en esta población.

La población pediátrica abarca desde horas de vida hasta los 18 años por lo que, cuando se refieren los estudios a pediatría la población es poco homogénea respecto a la edad. Cada vez se están diagnosticando más niños con ECC, aumentando la variedad y la complejidad de esta cirugía por lo que se están realizando más número de CEC. La duración es mayor que en los adultos y produce más alteraciones en los niños.

A continuación se resume la información disponible sobre estos aspectos que han motivado los objetivos de esta Tesis doctoral.

1.- FACTORES QUE AFECTAN LA HEMOSTASIA EN CIRUGIA CARDIACA PEDIATRICA CON CIRCULACION EXTRACORPOREA.

La CEC conlleva la exposición de la sangre a una estructura no fisiológica ⁽⁶⁾. Este estado no fisiológico provoca la activación de algunos sistemas en cascada que desembocan en la respuesta inflamatoria del organismo (Fig. 1). Tanto el sistema celular como el humoral quedan comprometidos como consecuencia de la respuesta inflamatoria inducida por la activación de la fase de contacto ^(4,5).

La alteración hemostática que causa la CEC tiene particular importancia en la cirugía cardíaca pediátrica y suele dar como resultado mayor sangrado que el observado en el adulto ⁽⁶⁰⁾.

La respuesta inflamatoria sistémica que se genera como respuesta al estímulo provocado por la CEC, es más intensa en los niños ⁽⁵⁴⁾, siendo el balance entre coagulación y fibrinólisis más delicado y más susceptible a estímulos exógenos.

Todos los trabajos publicados hasta el momento reflejan que la causa principal del sangrado tras la CEC es la coexistencia de una compleja coagulopatía adquirida, así como el deterioro de la función plaquetaria, debida tanto a un efecto mecánico lesivo del circuito, como a la activación de las plaquetas que la CEC produce ⁽⁶¹⁻⁶⁷⁾.

Los factores específicos que afectan la hemostasia en los pacientes pediátricos incluyen:

1.1.-FACTORES HEMOSTATICOS:

Los lactantes menores de 6 meses presentan una diferente maduración en el sistema hemostático. Las concentraciones plasmáticas de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X), la proteína S y la proteína C y los componentes de la fase de contacto (factor XII, prekalicreina y factor IX) se hallan disminuidos en estos niños, probablemente como resultado de una disminución en la síntesis hepática y de un aclaramiento acelerado por aumento del metabolismo ⁽⁶⁸⁾.

El equilibrio entre inhibidores y activadores de la hemostasia se pierde en una cirugía tan compleja como es la cardíaca, por lo que estos pacientes presentan grandes pérdidas hemáticas.

Los pacientes con ECC cianóticas presentan alteración de la hemostasia en relación con la policitemia, trombopenia y una función plaquetar alterada, disminución en la concentración plasmática de los factores V, VII y VIII además de presentar una fibrinólisis aumentada. Todas estas alteraciones se correlacionan directamente con el grado de cianosis ⁽¹⁴⁾. El niño con una ECC cianótica presenta alteración del flujo sanguíneo pulmonar, una inmadurez del sistema cardiopulmonar y cortocircuitos intracardíacos ⁽¹⁵⁾. También se han descrito en estos niños coagulopatías con hipofibrinogenemia y trombocitopenias relacionadas con el grado de hipoxemia ⁽⁶⁹⁾, así como trombopatías ⁽⁷⁰⁾. En una serie de 50 pacientes con ECC descrita por Alagille y cols ⁽⁷¹⁾ se demostró que la alteración más común en este tipo de patología era una anomalía cualitativa de las plaquetas con o sin trombocitopenia.

Maurer y cols ⁽⁷²⁾, estudiaron la relación de las ECC cianóticas y la alteración en la agregación plaquetar, observando una clara relación con la gravedad de la hipoxia y policitemia, aunque no pudieron confirmar una mayor incidencia de coagulación intravascular diseminada de bajo grado con activación de la fibrinólisis, degranulación plaquetar y consumo de los factores de la coagulación, defendida por otros autores ⁽⁷³⁾.

El sistema hemostático se altera durante la CEC con la activación de la fase de contacto. Se estimula el activador del plasminógeno tipo urokinasa (u-PA), el cual activa el plasminógeno, iniciándose la fibrinólisis por un mecanismo que no ocurre en la hemostasia fisiológica ⁽⁷⁴⁾. Simultáneamente, la trombina se activa vía factor XII y factor XI y ambas, trombina y plasmina son dos potentes activadores de las plaquetas, siendo los principales responsables de la disfunción plaquetar causada por previa activación, contribuyendo significativamente al sangrado en el postoperatorio ^(75,76).

Los estudios realizados sobre marcadores de la fibrinólisis ponen de manifiesto un descenso del plasminógeno (Plg) y la α_2 -antiplasmina una vez iniciada la CEC, para presentar una posterior recuperación. En general, la discordancia en los distintos trabajos se encuentra en la interpretación de tales disminuciones. Así, hay autores que defienden que el descenso es únicamente dilucional, al igual que ocurre con otros factores de la coagulación ⁽⁶¹⁾. Existen datos objetivos, como un incremento en los productos de degradación del fibrinógeno (PDFgF) y de la fibrina (PDFbF), una elevación del dímero-D y del activador tisular del plasminógeno (t-PA), y una lisis sobre placas de fibrina incrementada, que explicarían, que el descenso del Plg y de su inhibidor fisiológico más importante (PAI-1) no sólo es debido a un efecto dilucional del circuito de CEC, sino a una generación real de plasmina ^(67,77,78).

La CEC conlleva alteraciones cuantitativas y cualitativas de las plaquetas ^(60,63). La hemodilución condiciona un descenso plaquetar aproximadamente un 60-70% del recuento preoperatorio recuperando en el postoperatorio valores del 80-90% del mismo. No sólo la hemodilución interviene en esta trombocitopenia, el secuestro hepático, la interacción heparina-sulfato de protamina y la aparición de agregados en los reservorios de los oxigenadores, en especial en los de burbuja, participan en esta disminución de las plaquetas ^(61,79,80).

Sin embargo, la disfunción plaquetar reviste mayor importancia clínica que la trombocitopenia. Una vez iniciada la CEC, se produce una prolongación en el tiempo de hemorragia con una menor agregación plaquetar por inductores como el ADP y el colágeno, que no quedan explicados únicamente por el descenso en los recuentos de plaquetas ⁽⁶²⁾. Estas alteraciones funcionales aparecen especialmente cuando la duración de la CEC es superior a dos horas, de manera que el tiempo de hemorragia se prolonga por encima de 30 minutos. Al cabo de 20 minutos después de la CEC, el tiempo de hemorragia es de 15 minutos y se normaliza a las 2-4 horas del postoperatorio. La normalización del recuento de plaquetas requiere varios días ⁽⁶¹⁾.

La disfunción plaquetar parece estar en relación con el contacto de la superficie plaquetar con las superficies no fisiológicas del oxigenador de la CEC, con la interfase sangre-gas, y con la hipotermia asociada a la CEC⁽⁸¹⁾, siendo mayor con los oxigenadores de burbuja⁽⁸²⁾. Mientras que los oxigenadores de membrana son los únicos modelos disponibles para CEC de larga duración, es difícil demostrar su superioridad sobre los de burbuja cuando se trata de CEC de menos de 2 horas de duración. En la mayoría de los trabajos, los oxigenadores de membrana parecen ser menos nocivos sobre algunas variables hematológicas sobretodo en lo que se refiere a la hemólisis y a la activación plaquetar^(83,84). Nilson y cols⁽⁸⁵⁾ confirman la preservación de la función plaquetar con los oxigenadores de membrana. Del mismo modo, hay estudios que muestran menos activación del complemento con el oxigenador de membrana^(83,86,87). También se ha podido observar como este tipo de oxigenador reduce la aparición de microembolismo cerebral en niños^(88,89).

Por otro lado, la disfunción plaquetar asociada a la CEC podría estar relacionada con modificaciones, ya sean cuantitativas o cualitativas, de componentes de la membrana plaquetaria, y en concreto de las glicoproteínas (Gp) de membrana. En esta línea se ha descrito una disminución de los receptores plaquetares, Gp Ib, Gp Iib-Gp IIIa, después de la CEC⁽⁹⁰⁻⁹³⁾. La pérdida de la glicoproteína Iib-IIIa se asocia a una reducción en los lugares de unión al fibrinógeno, lo que podría prevenirse con prostaglandina E₁⁽⁹⁴⁾. También se ha descrito una pérdida en los receptores alfa-adrenérgicos plaquetares tras la CEC⁽⁹⁰⁾. Tanto el traumatismo mecánico de las superficies no biológicas como las turbulencias del oxigenador pueden intervenir en la fragmentación y pérdida de los receptores plaquetares. El daño físico "per se" no es el único mecanismo responsable de la alteración de la Gp Ib, y se cree que la plasmina generada durante la CEC podría afectarla. In vitro se ha objetivado una proteólisis de dicha Gp con pérdida de su constituyente, la glicocalicina que participa en la unión de la GP Ib al factor von Willebrand, y que es la responsable de la adhesión plaquetaria al endotelio vascular⁽⁹⁵⁾. La plasmina también disminuye la agregación "in vitro" al ADP, aunque el mecanismo por el que se produce este hecho no es conocido⁽⁹⁶⁾.

Otro factor que también contribuye en la disfunción plaquetar es la heparinización del circuito, que tiene un efecto proagregante inmediato⁽⁷⁹⁾ y también produce una alteración tardía, severa y probablemente inmunológica en el 0,6% de los pacientes tratados con heparina y que puede provocar trombosis masivas arteriales⁽¹⁹⁾.

1.2.- FACTORES TECNICOS de la CEC específicos en cirugía cardíaca pediátrica:

La proporción desfavorable de tamaño entre el paciente pediátrico y el circuito de la CEC en relación con los adultos, produce una profunda hemodilución de los ya disminuidos factores de la coagulación.

Clínicamente, el efecto más notable de la hemodilución es la disminución de la presión arterial de perfusión al inicio de la CEC, siendo directamente proporcional al cambio de viscosidad⁽⁹⁷⁾. Cada circuito posee su propio volumen de cebado, que es el volumen de solución necesario para llenar el circuito y asegurar que no se bombea aire. El volumen varía desde 750 a 1200 ml en la mayor parte de los circuitos^(87,98). La hemodilución es extrema en los neonatos provocándoles una trombocitopenia severa y una disminución importante del fibrinógeno (sobretudo en los pacientes cianóticos). La volemia en los niños aumenta en 2-3 veces su valor basal⁽¹⁸⁾.

La seguridad de la hemodilución se cuestionó en un primer momento, al observar que aumentaba el sangrado postoperatorio a causa de una coagulopatía dilucional⁽⁹⁾. En pacientes que presentan policitemia debido a su cardiopatía congénita, una adecuada hemodilución, esto es un hematocrito inferior al 30%, se ha asociado a una menor incidencia de coagulopatía en el postoperatorio⁽¹⁰⁾. Kern y cols⁽¹⁸⁾ objetivaron un descenso de un 50% en la concentración de los factores de la coagulación y de la ATIII al iniciar la CEC, junto a un descenso de las plaquetas del orden del 70% debido al efecto dilucional del cebado.

El procedimiento de la CEC con hipotermia profunda, en muchos casos asociada a parada circulatoria, representa una agresión adicional en la población pediátrica comparada con la población adulta. A diferencia de lo que ocurre en esta población que con mucha frecuencia la cirugía es extracardíaca, muchos de los procedimientos en los niños son intracardíacos. Además, suelen presentar múltiples vasos colaterales pulmonares o aortopulmonares con drenaje anómalo (cardiopatías congénitas cianóticas), dificultando más el manejo quirúrgico de los pacientes^(11,13).

Debido a la necesidad de una exposición intracardíaca favorable y aunque existe un alto volumen sanguíneo de retorno al ventrículo izquierdo, a menudo, se hace imprescindible una reducción del flujo de perfusión. Se debe evitar un campo quirúrgico con múltiples cánulas puesto que, complican y alargan la intervención; es preferible disminuir la temperatura del paciente suficientemente para permitir la parada circulatoria y así, retirar las cánulas.

La hipotermia es un importante factor etiológico en la disfunción plaquetar, relacionándose el sangrado postoperatorio con la temperatura del paciente ^(20,99,100). Se ha visto como se altera la actividad de los enzimas que actúan en la activación de las plaquetas junto a una disminución de la actividad enzimática de los factores de la coagulación, que conduce a la activación de la coagulación. También se observa una excesiva actividad fibrinolítica mediada principalmente, por el activador tisular del plasminógeno, como respuesta a la generación de trombina. A pesar de todo ello, parece que el equilibrio hemostático se altera a favor de la trombosis, presumiblemente como consecuencia del daño endotelial que causan tanto la hipotermia como la isquemia provocada por el éstasis venoso ^(101,102). Se han observado niveles más altos de trombosmodulina (TM) en aquellos pacientes sometidos a CEC e hipotermia, indicando que existe un daño endotelial más extenso ⁽¹⁰³⁾. Valery y cols ⁽⁹⁹⁾ sugieren que la hipotermia produce una disfunción reversible con alteración en la síntesis de tromboxano A₂, mientras que Michelson y cols ⁽¹⁰⁰⁾ encuentran una reducción del tromboxano B₂ (metabolito estable del tromboxano A₂) mediante radioinmunoanálisis junto a una abolición de la expresión de la P-selectina en la superficie plaquetar estudiada por citometría de flujo en pacientes adultos sometidos a CEC e hipotermia ⁽¹⁰⁴⁾. Un adecuado recalentamiento y el mantenimiento de la normotermia son medidas profilácticas adecuadas para prevenir el sangrado.

La cirugía cardíaca correctora de las malformaciones congénitas cardíacas es más compleja que la cirugía que se realiza en los adultos; las reintervenciones son relativamente frecuentes, entre ellas la cirugía paliativa previa de la misma ECC. La complejidad de la técnica quirúrgica influye notablemente en las complicaciones hemorrágicas de estos niños.

Las concentraciones plasmáticas de heparina dependen principalmente de las variaciones en el cebado. Las dosis de heparina varían ampliamente entre los diversos centros cardíacos pediátricos ⁽⁵⁵⁾. La finalidad de la heparinización durante la CEC es evitar la coagulación del circuito. En general se administra heparina sódica a razón de 300 U.I./kg para obtener un tiempo de coagulación activado (TCA) entre 350 y 500 segundos. En dicha determinación se utiliza celite o kaolin como activadores de la fase de contacto ^(105,106). Se ha podido observar que en la monitorización del TCA en presencia de APROTININA y heparina y utilizando celite como activador de la fase de contacto, éste sufre un incremento que no se observa al utilizar el kaolin ⁽¹⁰⁵⁾.

Cuando hay un déficit congénito o adquirido de AT III aparece una incapacidad de la heparina para prolongar el TCA ^(107,108). Este fenómeno no se observa en los neonatos a pesar de tener niveles bajos de AT III, y ello se debe a que los niveles de trombina y factor II activado son bajos, y la heparina administrada es suficiente para ejercer su efecto anticoagulante ⁽¹⁸⁾. En un estudio realizado en el German Heart Center ⁽¹⁰⁹⁾ se observó que el 25% de los pacientes pediátricos estudiados presentaban unos valores de ATIII por debajo del 80% comparado con sólo un 7% de la población adulta, por lo que en este último grupo a menudo es necesario administrar dosis de heparina adicionales durante la CEC al contrario de lo ocurre en los niños; presumiblemente, esto se deba a que los niños presentan mayor sensibilidad a la heparina por tener niveles más bajos de ATIII ⁽¹⁰⁸⁾.

2.- CONTROL DE LAS PERDIDAS HEMORRAGICAS ASOCIADAS A LA CIRCULACION EXTRACORPOREA.

La cirugía cardíaca pediátrica tiene entre sus retos el control de las pérdidas hemáticas intraoperatorias y postoperatorias.

Todavía existe una significativa morbilidad y mortalidad⁽⁶⁰⁾ asociada a los procedimientos quirúrgicos cardíacos en esta población, de manera que se hace necesaria la discusión sobre estrategias útiles para un manejo efectivo de los factores de riesgo perioperatorios en la práctica de la cirugía cardíaca pediátrica.

El factor de riesgo que más influye en los resultados clínicos del paciente sigue siendo el sangrado perioperatorio y, consecuentemente, la elevada transfusión de hemoderivados que reciben estos niños. Para dar alguna solución a esta problemática, en las dos últimas décadas han habido múltiples intentos en mejorar la hemostasia en estos procedimientos quirúrgicos, mediante la utilización de fármacos antifibrinolíticos entre los que destaca la APROTININA y mediante técnicas específicas como la ultrafiltración y la transfusión de hemoderivados.

2.1.-APROTININA:

En 1936 Kunitz y Northrop⁽¹¹⁰⁾ aislaron un inhibidor de proteasas a partir de páncreas bovino. Se trataba de la misma sustancia descrita previamente por Kraut y cols en 1930. Esta molécula posee una sola cadena polipeptídica, con un peso molecular de 6.512 daltons, 58 aminoácidos que cuentan con tres puentes disulfuro. La molécula tiene una estructura terciaria que le confiere una gran estabilidad frente a ácidos, al calor y a la acción proteolítica de otras sustancias⁽²⁴⁾.

La presentación de la APROTININA (Trasylol[®], Bayer) es un vial de 50 ml que contiene 70 mg o 500.000 KIU (unidades inactivadoras de kalicreina).

2.1.1.- FARMACOCINETICA DE LA APROTININA.

La APROTININA no se absorbe oralmente. Tras una dosis de APROTININA endovenosa se produce un rápido aclaramiento plasmático seguido de una posterior eliminación más lenta y gradual. En función de esto se considera que el fármaco tiene una vida media inicial de dos horas y posteriormente, una vez producido el aclaramiento inicial, de 7 horas. La APROTININA sufre

una metabolización lisosomal a nivel renal y hepático, y se elimina en forma de péptidos de un tamaño menor e inactivos^(24,111). Aunque tiene un volumen de distribución amplio no atraviesa membranas celulares. En condiciones normales no atraviesa la barrera hematoencefálica y atraviesa la barrera placentaria en un pequeño porcentaje.

2.1.2.- MECANISMO DE ACCION (parámetros hemostáticos y parámetros antiinflamatorios) y EFICACIA DE LA APROTININA (disminución de las pérdidas sanguíneas y necesidad de hemoderivados).

En cuanto al mecanismo de acción según parámetros hemostáticos, la APROTININA ha mostrado su capacidad de bloquear la fibrinolisis^(24,36,44,47,112) a bajas dosis (niveles plasmáticos de 50 KIU/ml) y de atenuar la actividad de la fase de contacto y la generación de trombina^(30,43,47,54) cuando alcanza altas concentraciones (niveles plasmáticos superiores a 200 KIU/ml). Al inhibir la trombina^(113,114), aumenta el efecto anticoagulante de la heparina durante la CEC^(106,115), siendo ésta la diferencia esencial con los demás agentes antifibrinolíticos⁽⁵⁴⁾. Se ha visto además, que la APROTININA no tiene efecto sobre el sistema extrínseco de la coagulación, puesto que actúa a nivel de la kaliceína⁽⁵⁴⁾.

Se ha demostrado que la APROTININA es un inhibidor competitivo de la proteína C⁽¹¹⁶⁾; así, la APROTININA tendría un potencial procoagulante al inhibir uno de los mecanismos anticoagulantes del organismo más importante. Recientemente se ha descrito otra nueva vía de inhibición de la APROTININA sobre la hemostasia plasmática, en concreto sobre la vía del factor tisular⁽¹¹⁷⁾.

Se puede decir que durante la CEC acontecen dos hechos que inciden sobre el mismo mecanismo, uno sería la pérdida de receptores de plaquetas en las superficies no biológicas del circuito^(90,91,93), y otro sería el deterioro funcional de estos receptores^(95,96,118). A la luz de los resultados actuales queda sin clarificar si la APROTININA preserva a nivel cuantitativo las glicoproteínas de membrana, y si es posible una estabilización a nivel funcional de los mismos. Esta estabilización podría venir dada por una inhibición de la plasmina circulante durante la CEC, o por el efecto inhibitorio de la APROTININA sobre el sistema de la kaliceína que bloquearía las elastasas granulocitarias las cuales podrían modificar también estos receptores.

Los desórdenes hemostáticos observados en los niños con cardiopatías congénitas, sean o no cianóticas⁽⁷³⁾, se deben comunmente a alteraciones cualitativas de las plaquetas^(8,18,61,62,71,119) y a la coagulopatía que presentan. Respecto a los factores responsables de esta disfunción plaquetar hay controversia entre los distintos autores^(61,66,120,121). Se ha podido observar que su origen es multifactorial y los mecanismos fisiopatológicos que la producen están mal definidos.

Respecto a la activación de las plaquetas, la estimulación que produce la trombina^(75,122) y la plasmina⁽⁷⁶⁾ conduce a un aumento de los lugares de unión para el fibrinógeno (GpIIb-IIIa), liberación de los gránulos alfa y una reducción "in vitro" de la respuesta a los agonistas ADP y colágeno^(65,66,118,122-124).

Algunos estudios defienden que la APROTININA disminuye el sangrado de la cirugía cardíaca con CEC al preservar la función de las plaquetas^(33,125). Hay que considerar dos principales receptores plaquetares el receptor del factor von Willebrand para la adhesión (GpIb), y el receptor del fibrinógeno para la agregación (GpIIb-IIIa).

La importancia de la interacción del factor de von Willebrand con las plaquetas durante la CEC fue proporcionada por Salzman y cols⁽¹²⁶⁾, quienes demostraron una mejor hemostasia después de la CEC debido al aumento del factor de von Willebrand endotelial que, probablemente compensaba la disminución del número de receptores plaquetares. La GpIb puede ser desplazada por la plasmina⁽⁹⁵⁾; el plasminógeno se une a las plaquetas⁽¹²⁷⁾ y ésta es la base mediante la cual la plasmina hidroliza y degrada los receptores GpIb.

El receptor para el fibrinógeno (GpIIb-IIIa) se manifiesta mediante la acción de agonistas plaquetares tales como ADP, tromboxano A₂ y enzimas proteolíticas, los cuales pueden ser liberados durante la CEC. La plasmina también puede desplazar al fibrinógeno de su unión con las plaquetas, previniendo así la agregación⁽¹²⁸⁾, cuyo resultado es una función plaquetar alterada en el postoperatorio. Campbell⁽¹²⁹⁾ defiende que las plaquetas circulantes durante la CEC presentan una disminución de las GpIIb-IIIa para el fibrinógeno⁽⁷¹⁾ y que la síntesis de nuevos complejos IIb-IIIa a partir de plaquetas alteradas o formas jóvenes plaquetares, contribuyen a la restauración de la función plaquetar dentro de las 24 primeras horas postCEC. Sin embargo, von Oeveren y cols⁽⁹²⁾ y Zilla⁽⁶⁵⁾ no han encontrado cambios significativos en estos receptores.

En 1964 Tice y cols⁽¹³⁰⁾ utilizaron por primera vez dosis bajas de APROTININA para controlar el sangrado de algunos pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca. Hasta finales de

la década de los 80 no aparecen nuevos trabajos sobre la utilización de APROTININA en la CEC. En esta línea un grupo pionero ha sido el de Royston. En una revisión ⁽³⁰⁾ este autor reconoce que su grupo inició el tratamiento con APROTININA en adultos no para reducir el sangrado, sino para valorar la eficacia del fármaco en preservar la función de los diferentes órganos, en concreto del pulmón y de la fisiología pulmonar, a razón de la inhibición por parte de la APROTININA del sistema kininas, elastasas granulocitarias, complemento y activación celular. El régimen de tratamiento utilizado por Royston para este fin fue de 2×10^6 KIU de APROTININA después de la inducción a la anestesia, una perfusión horaria de 500.000 K.I.U. y una dosis adicional en el cebado 1×10^6 KIU. Los resultados biológicos del estudio piloto tales como, menor liberación de tromboxano, menor descenso en la cifra de plaquetas y menor cuantificación de complejos con elastasas en el grupo tratado con APROTININA fueron interesantes, pero el hallazgo clínico más relevante fue el claro descenso de las pérdidas hemorrágicas. En este estudio se constató un nivel plasmático de APROTININA inferior a las 200 KIU/mL una vez iniciada la CEC, de manera que se aconsejó una dosis en el cebado de la bomba con 2×10^6 KIU de APROTININA ⁽³⁰⁾. Desde este primer trabajo se ha observado repetidamente, la eficacia del fármaco en la reducción de las pérdidas hemorrágicas asociadas a la CEC en adultos. Existen dos estudios que utilizan dosis de APROTININA considerablemente menores (2×10^6 de KIU en el cebado de la CEC), con muy buenos resultados; se debe realizar la salvedad de que fueron casos quirúrgicos con CEC de corta duración, y queda por resolver si esta dosis única sería suficiente para extracorpóreas más complejas ^(33,131). Según estudios realizados por Royston y col en adultos, dichas reducciones hemorrágicas son más ostensibles cuando existen factores de riesgo hemorrágico asociados: ingesta previa de aspirina, reintervenciones, intervenciones sobre válvulas infectadas, disfunción renal, etc.

En definitiva, cuando los tiempos de CEC son prolongados las diferencias respecto al sangrado y necesidades transfusionales de los pacientes adultos tratados con APROTININA respecto a los grupos control son todavía más llamativas ^(30,32,39,40).

Los estudios clínicos de protocolos de APROTININA realizados en niños, son difíciles de interpretar debido a la amplia variedad en el régimen de administración y a la gran variabilidad del metabolismo de la APROTININA en los neonatos, a la edad variable de los pacientes de un mismo estudio, tipo de cirugía y tiempos de CEC y de cirugía ^(49,132).

Los primeros estudios realizados con la APROTININA en la población pediátrica se llevaron a cabo en la década de los 80 por el grupo de Masiak ⁽¹³³⁾ de la Academia Médica de Wroclaw en

Polonia. Este grupo publicó los resultados de un estudio que comparaba dosis únicas de APROTININA (10,000 a 80,000 KIU/kg) en cirugía cardíaca correctora de malformaciones congénitas bajo CEC. Sus observaciones son de interés a la luz de los conocimientos actuales y de la experiencia de la administración de APROTININA a dosis altas.

Un grupo de la Universidad de Bonn, dirigido por Popov-Cenic ⁽⁴⁹⁾ mostró gran interés sobre el efecto hemostático de la APROTININA. Por ello, desde 1977 a 1981, desarrolló un complejo protocolo sobre la dosis y la administración de este fármaco en 105 neonatos y niños con enfermedades cardíacas congénitas. El protocolo se iniciaba 1 o 2 días antes de la cirugía y se mantenía hasta las primeras 24 h del postoperatorio. La dosis total de APROTININA administrada en quirófano era aproximadamente de 45,000 KIU/kg. Este grupo observó una clara reducción en las pérdidas hemorrágicas en los niños que habían recibido APROTININA, diferenciando el grupo de pacientes cianóticos como de alto riesgo por las coagulopatías asociadas a su cardiopatía y dentro de este grupo especialmente los neonatos, al igual que el tiempo de CEC y las alteraciones de la hemostasia preoperatorias como factores coadyuvantes del sangrado postoperatorio ⁽¹³⁴⁾.

El primer estudio piloto, utilizando un grupo control histórico, tuvo lugar en Londres en el “Hospital for Sick Children” y realizado por el equipo de Elliot, en la década de los 90 ⁽⁵⁰⁾. Se administraron altas dosis de APROTININA (240 mg/m² más una perfusión horaria de 50 mg/m²) a 28 pacientes seleccionados por su alto riesgo de sangrado (transposición de las grandes arterias, reintervenciones o pacientes con endocarditis), siendo la dosis total administrada de 1-2 x 10⁶ KIU por paciente. Observaron una disminución estadísticamente significativa en el tiempo en que se tardó en conseguir condiciones hemostáticas para el cierre de la esternotomía, que fue particularmente evidente en pacientes sometidos a corrección de transposición de grandes arterias (42±9 min en el grupo APROTININA vs 138±75 min en el grupo control histórico). Las pérdidas hemáticas y la necesidad de hemoderivados mostraron diferencias no significativas. Además, en este estudio se dosificó la APROTININA por superficie corporal y no por Kg de peso y se utilizó una medida clínica indirecta del sangrado al finalizar la CEC.

En 1991, Mössinger y Dietrich ⁽¹¹³⁾ demostraron que la APROTININA podía atenuar los cambios hemostáticos producidos durante la CEC. Describieron las características del sistema hemostático de 96 niños que iban a ser intervenidos de cardiopatías congénitas con CEC y estudiaron el efecto de tres regímenes de administración de APROTININA y su acción sobre este sistema.

En 1992, Müller et al ⁽⁵¹⁾, realizaron un estudio en 205 niños, cuyo peso oscilaba entre 2 y 36 kg, sometidos a cirugía cardíaca con CEC de larga duración y, en algunos casos, con hipotermia profunda y parada circulatoria. El régimen de administración de APROTININA fue de $2 \times 3,5-5 \times 10^4$ KIU/Kg junto a una dosis de mantenimiento de $2-3 \times 10^4$ KIU/Kg. Los pacientes fueron comparados con un grupo histórico de 100 niños. Observaron que las pérdidas hemáticas eran significativamente menores en el grupo APROTININA. Además, los pacientes tratados con APROTININA tuvieron unos requerimientos de hemoderivados menores que los del grupo control. La diuresis estaba aumentada aunque no hubo disfunción renal. Este trabajo no proporciona información acerca de la composición del cebado ni del estudio estadístico realizado. Los dos últimos estudios descritos utilizan grupo control, pero éste es histórico, con todos los problemas comparativos entre grupos que esto conlleva.

Royston⁽³²⁾, al analizar los estudios hasta ahora descritos, propuso un régimen de administración de dosis altas para prevenir el efecto dilucional del cebado sobre los factores de la coagulación y, en general sobre la hemostasia, y para disminuir la respuesta inflamatoria que desarrolla el organismo sometido a CEC. Según este autor, si la superficie corporal del niño era superior a $1,16 \text{ m}^2$ la dosis debería de ser la misma que la del adulto ⁽³⁰⁾ mientras que, si era inferior la dosis sería 240 mg/m^2 en bolus y en el cebado, seguido de una perfusión horaria de 56 mg/m^2 ; este régimen de administración se conoce como protocolo de Hammersmith.

Hazan ⁽¹³⁵⁾, encontró diferencias significativas en el sangrado, necesidades transfusionales y tiempos de coagulación al utilizar las mismas dosis que Royston en 10 niños intervenidos de Tetralogía de Fallot con respecto a 10 niños que no recibieron APROTININA.

Dos trabajos aparentemente conflictivos, aparecieron en el mismo número del "The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery" en 1993 ^(52,54). En un estudio sobre la activación de la hemostasia durante la CEC con dosis altas y bajas de APROTININA en niños, Dietrich y cols ⁽⁵⁴⁾ encontraron una reducción dosis dependiente de la fibrinólisis y una reducción en la activación de la coagulación. Este fue el primer trabajo que demostró el efecto anticoagulante de la APROTININA en la práctica clínica. También fue el primer estudio que utilizó APROTININA durante una intervención con CEC bajo hipotermia profunda y parada circulatoria sin observarse

efectos adversos. Por otro lado, también fue novedoso al emplear las dosis de APROTININA en términos de concentración plasmática; probablemente, la ausencia de este tipo de información es el defecto más notorio en los otros trabajos realizados hasta el momento sobre el uso de la APROTININA en la población pediátrica. En este estudio randomizado y prospectivo, con grupo placebo como control y efectuado en 60 niños de peso parecido (inferior a 10 kg), se observó a las 6 horas del postoperatorio, un sangrado inferior en aquellos pacientes tratados con APROTININA a altas dosis (30,000 KIU/kg en bolus tras la inducción de la anestesia y en el cebado) respecto al grupo de dosis bajas (15.000 KIU/kg tras la inducción de la anestesia y la misma dosis en el cebado) o respecto al grupo control. La APROTININA disminuyó tanto el sangrado como los requerimientos de hemoderivados. Cabe decir que después de la CEC todos los niños recibieron una unidad de sangre fresca.

Boldt y cols ⁽⁵²⁾ también en un estudio randomizado, con grupo placebo como control y una muestra de 60 niños, no encontraron que la APROTININA (las dosis oscilaron entre 20,000 y 35,000 KIU/kg), fuese eficaz en el control de las pérdidas sanguíneas, de los requerimientos de hemoderivados y en preservar la función plaquetar. Sin embargo, en este trabajo se utilizaron 500 ml de cebado en todos los niños, cuyo peso oscilaba entre 5 kg y 15 kg, por lo que la dilución variaba de paciente a paciente. Se hace difícil comparar los resultados de estos estudios cuando falta la información sobre la concentración plasmática de APROTININA.

En otro estudio randomizado en 60 pacientes pediátricos, Boldt y cols ⁽¹³⁶⁾ tampoco encontraron influencia de la APROTININA (25,000 KIU/Kg después de la inducción de la anestesia, 25,000 KIU en el cebado y 25,000 KIU cada hora añadida al circuito) sobre la función plaquetar, ni hubo reducción en el sangrado y en los requerimientos de hemoderivados entre los grupos tratados con el fármaco y los grupos que sirvieron de control. Los pacientes de este estudio estaban mejor seleccionados, siendo los grupos más homogéneos. Estos autores también encontraron que la APROTININA redujo los niveles de trombomodulina, sugiriendo que la APROTININA puede actuar en otro nivel de la cascada de la coagulación ⁽¹⁰³⁾.

Mossinger y Dietrich ⁽¹¹³⁾ efectuaron un trabajo complementario al efectuado por Dietrich ⁽⁵²⁾ en pacientes con el mismo peso (inferior a 10 kg), estableciendo un régimen de administración de APROTININA a altas dosis (30,000 KIU/kg en la inducción y 500,000 KIU en el cebado).

Este régimen farmacológico se estimó basándose en el efecto dilucional del cebado, que era de al menos 500 ml en ese Centro. Se alcanzaron concentraciones plasmáticas de APROTININA con picos mayores de 400 KIU/ml. Los análisis de los marcadores bioquímicos de la coagulación y de la fibrinólisis mostraron una reducción significativa en la generación de trombina con esta dosis alta de APROTININA comparada con los otros dos grupos, y supresión de la fibrinólisis demostrándose un efecto dosis-dependiente en esta última.

El primer estudio verdaderamente protocolizado con un grupo placebo como control, fue publicado por Herynkopf y cols ⁽⁵³⁾ en 1994. En este estudio brasileño a doble ciego realizado en 30 niños de edades comprendidas entre los 8 meses y los 11 años, un régimen de administración de APROTININA de 7 mg/kg o 50,000 KIU/kg (40% tras la inducción, 40% en el cebado y el 20% restante de mantenimiento) en 14 niños, redujo los requerimientos de transfusión en el postoperatorio y aumentó el número de pacientes que no necesitaron hemoderivados. Este autor mostró que el sangrado intraoperatorio se reducía en el grupo APROTININA en un 30% y en el postoperatorio en un 31%. Además, observó que los pacientes tratados con APROTININA también consumían menos concentrados de hematíes (37%), aunque el ahorro postoperatorio de hemoderivados fue inferior al esperado. No se pudo confirmar menos actividad fibrinolítica en este grupo debido a las dosis subóptimas de APROTININA utilizadas.

Rannuci ⁽¹³⁷⁾ realizó un trabajo en 30 niños sometidos a cirugía cardíaca bajo CEC a los que administró APROTININA a dosis de 30,000 KIU/kg, en dosis única en el cebado. No encontró diferencias significativas en las pérdidas hemáticas en el postoperatorio comparando el grupo tratado con APROTININA con el grupo control.

En un estudio realizado en 80 niños con grupo control histórico de 55 pacientes, Penkoske y cols ⁽⁵⁶⁾ publicaron que la administración de altas dosis de APROTININA disminuyó el tiempo de cierre de la esternotomía, las pérdidas por los drenajes torácicos y la necesidad de hemoderivados. Pero, de nuevo, la muestra no fue homogénea y no se monitorizó la concentración plasmática de APROTININA.

Javorski ⁽¹³⁸⁾ recoge los resultados de todos estos autores en un metaanálisis y manifiesta que la eficacia de la APROTININA en los pacientes pediátricos es dosis-dependiente y que su

mecanismo de acción depende de la concentración plasmática del fármaco, recordando la gran hemodilución provocada por el cebado.

Un trabajo muy interesante, con una población homogénea y un correcto estudio estadístico fue publicado por D'Errico y cols ⁽⁵⁸⁾ en 1996. Fue un estudio randomizado, con grupo placebo de control, a doble ciego que comparaba los efectos de altas y bajas dosis de APROTININA según el protocolo de Hammersmith en niños seleccionados para ser reintervenidos de procedimientos cardíacos con CEC. Los resultados demostraron que la APROTININA disminuyó los requerimientos de hemoderivados, redujo el tiempo quirúrgico y el tiempo de hospitalización con menor coste hospitalario. Lo importante es que en este estudio, inicialmente diseñado para 80 pacientes, fue prematuramente finalizado después de 61 pacientes debido a que, la reducción de las necesidades de hemoderivados fue estadísticamente significativa con la administración de APROTININA y por lo tanto no creyeron ético no administrar APROTININA al grupo control. Este estudio también fue interesante, porque tuvo en cuenta la apreciación subjetiva del cirujano en cuanto al campo quirúrgico exangüe, valoración que es estadísticamente difícil de contabilizar, pero que es el que se utiliza en la práctica clínica y el que regula la actuación terapéutica.

En 1997, Davies y cols ⁽⁵⁹⁾ publicaron un estudio randomizado, con grupo placebo de control, a doble ciego en un grupo de 42 pacientes menores de 16 años, bien seleccionado. Ellos encontraron que la APROTININA a altas dosis, según el protocolo establecido por Royston ⁽³²⁾, disminuyó la activación de la fibrinólisis y de las plaquetas pero sin influir en el volumen de los drenajes torácicos, en las pérdidas sanguíneas ni en los requerimientos transfusionales. Este trabajo también consideró la apreciación clínica del campo quirúrgico.

En dos trabajos muy especializados, Jaquiss y cols ⁽¹³⁹⁾ demostraron que la APROTININA disminuyó la hemorragia peroperatoria durante el trasplante pulmonar en niños con alto riesgo de hemorragia y Tweddell y cols ⁽¹⁴⁰⁾ observaron que la APROTININA reducía la salida de sangre por los drenajes torácicos en intervenciones paliativas de ventrículo único.

En un estudio experimental efectuado en cerdos inmaduros, Aoki y cols ⁽¹⁴¹⁾ demostraron que, al utilizar altas dosis de APROTININA en condiciones de hipotermia profunda y parada circulatoria, mejoraba la recuperación de la energía cerebral y disminuía el contenido en agua de

todos los órganos excepto del cerebro. A la luz de estudios retrospectivos^(142,143) que sugerían el efecto deletéreo de la APROTININA en adultos sometidos a hipotermia profunda y parada circulatoria, se tendría que enfatizar que la experiencia pediátrica en este sentido, muestra la eficacia de este fármaco, sin observarse consecuencias adversas^(50,53,54,56,58,113). Pouard y cols⁽¹⁴⁴⁾ han podido corroborar este mismo efecto en 320 de los aproximados 6000 pacientes pediátricos sometidos a procedimientos con hipotermia profunda y parada circulatoria.

Carrell y cols⁽¹⁴⁵⁾, investigaron la eficacia y la seguridad de la APROTININA en niños cuyo peso era inferior a 15 kg, con malformaciones congénitas tales como comunicación interventricular (n=60), tetralogía de Fallot (n=52) y transposición de las grandes arterias (n=56). Administraron dos regímenes de APROTININA, dosis baja (500,000 KIU en el cebado) y dosis alta (50,000 KIU/kg en la inducción y en el cebado y 20,000 KIU/kg en perfusión horaria), comparándolo con un tercer grupo control que no recibió APROTININA. Concluyeron que, observando las pérdidas hemáticas y las necesidades de hemoderivados, sólo los pacientes que recibieron altas dosis y que pertenecían al grupo de transposición de las grandes arterias (intervención cardíaca compleja de alto riesgo para el sangrado) manifestaron una significativa reducción tanto en las pérdidas sanguíneas como en el consumo de hemoderivados.

En un estudio recogido por Coniff⁽¹⁴⁶⁾ y realizado en cuatro Centros para valorar la eficacia de la APROTININA según las dosis utilizadas, en 226 niños menores de 16 años con alto riesgo de sangrado, se pudo constatar una tendencia a menores requerimientos de hemoderivados en aquellos pacientes que habían sido tratados con APROTININA, particularmente evidente en los que habían recibido la dosis alta según el protocolo de Hammersmith, respecto al grupo placebo (2,9 vs 4,6 U de sangre administrada, respectivamente). No encontraron diferencias significativas entre los grupos al valorar el volumen de sangre que salía de los drenajes torácicos.

Hasta aquí hemos analizado los resultados de la APROTININA solo en cuanto a los factores hemostáticos, pero también es conocido su efecto antiinflamatorio⁽³⁰⁾.

En cuanto a los parámetros antiinflamatorios se ha observado que la acción de la APROTININA a nivel del endotelio vascular tiene como consecuencia una disminución de la respuesta inflamatoria del organismo provocada por la CEC. A nivel plasmático se traduce en unos niveles más bajos de trombomodulina (TM)⁽¹⁴⁷⁾. El endotelio juega un papel central en la regulación de los sistemas de anticoagulación y procoagulación⁽¹⁴⁸⁾. El factor procoagulante

tisular puede iniciar la formación de la trombina. Por el contrario, las células endoteliales producen el cofactor anticoagulante o TM. La trombina se une a la TM y este complejo activa la proteína C que, junto a la proteína S inactiva los cofactores Va y VIIIa. Además, la proteína C incrementa la fibrinólisis por la proteólisis del inhibidor del activador del plasminógeno, y acelera la inactivación de la trombina por la ATIII. Así, el complejo formado por la TM-proteína C es el primer mecanismo para inhibir los cofactores de la cascada de la coagulación. Una forma soluble de TM se puede encontrar en el plasma y puede ser un marcador de la activación o daño endotelial ⁽¹⁴⁹⁾. Se ha visto que la APROTININA es capaz de disminuir las concentraciones plasmáticas de TM durante la CEC y hasta 5 horas después ⁽¹⁰³⁾.

En esta misma línea, Wachtfogel y cols ⁽¹⁵⁰⁾, demostraron que la APROTININA a altas dosis, en condiciones de CEC simulada en la cual no existe endotelio arterial, puede inhibir por completo la acción de la kaliceína, inhibir parcialmente la activación de los neutrófilos y disminuir la activación de las plaquetas. En un modelo animal, Ali y cols ⁽¹⁵¹⁾ demostraron que la APROTININA es capaz de disminuir el contenido de agua del organismo. Himmelfarb y cols ⁽¹⁵²⁾ observaron que durante la diálisis renal, la APROTININA inhibe la activación del complemento pero no la activación de los neutrófilos. Recientemente Royston ⁽¹⁵³⁾ ha sugerido que todos los inhibidores de las serin-proteasas, entre los que destaca la APROTININA, pueden reducir ambas reacciones, la celular y la inmunológica.

En pacientes adultos, el grupo de Hills ^(154,155) observó como la APROTININA reducía el líquido del lavado bronquial, la activación de los neutrófilos y el nivel de la interleukina-8, al compararlo con un grupo placebo. El grupo de Pouard ⁽¹⁵⁶⁾ recientemente ha publicado que, la disminución del nivel de interleukina-8 puede mejorar los resultados clínicos como la duración de la ventilación mecánica en los neonatos con reducción de la estancia en cuidados intensivos, y una mejor compliance pulmonar junto a un gradiente transpulmonar menor y altas saturaciones de O₂.

Tweddell y cols ⁽¹⁴⁰⁾ realizaron un estudio retrospectivo, en el cual observaron que la APROTININA mejoraba la saturación arterial y, en pacientes sometidos a la intervención de Fontan, disminuía el gradiente transpulmonar. Estos dos hallazgos reflejan que la APROTININA ejerce su acción a nivel de la respuesta inflamatoria del organismo.

Sin embargo, Seghaye y cols ⁽¹⁵⁷⁾ han demostrado que la APROTININA a dosis bajas no tiene efecto en la respuesta inflamatoria. Este hecho no sorprende al grupo de Pouard ⁽¹⁵⁶⁾, ya que

a la luz de sus conocimientos la APROTININA sólo cuando se utiliza a dosis muy altas es capaz de reducir el efecto inflamatorio observado en los niños.

Resumiendo todo lo que anteriormente se ha detallado se puede observar que, a pesar de estar probada la eficacia de la APROTININA en la reducción del sangrado y en las necesidades de hemoderivados en los adultos ^(30-32,36,37,39,40,132), los resultados en la cirugía cardíaca pediátrica son conflictivos ^(49-56,58,59). Los hallazgos concernientes a estos parámetros en muchos estudios anteriormente reseñados, no son tan alentadores como en los adultos, encontrándose una moderada reducción en las pérdidas sanguíneas, siendo estadísticamente significativa en aquellos trabajos con un grupo amplio de pacientes ^(51,54,56,109,113,152), observándose también un campo operatorio exangüe y un tiempo de cierre de la esternotomía más corto. Algunos autores no han observado efecto alguno sobre la salida de sangre por los drenajes torácicos, aunque algunos estudios han encontrado una reducción moderada. Todos estos estudios no muestran homogeneidad en cuanto al control de las pérdidas sanguíneas por los drenajes torácicos en las primeras 24 horas del postoperatorio. Los distintos Centros varían desde menos de 5 ml/Kg hasta más de 50 ml/Kg ⁽¹⁰⁹⁾. Por todo esto, son necesarios más estudios controlados con diseños ajustados al estudio específico de la hemostasia.

2.1.3.- SEGURIDAD DE LA APROTININA.

En general la APROTININA es bien tolerada. Sin embargo, al tratarse de una proteína extraña al organismo, la APROTININA posee propiedades antigénicas que pueden causar reacciones anafilácticas, sobre todo en reexposiciones a altas dosis ⁽¹⁵⁸⁾. Se ha descrito la formación de anticuerpos IgE contra la APROTININA, que son los responsables de la reacción alérgica inmediata ⁽¹⁵⁹⁾.

Para reducir estas reacciones de hipersensibilidad en el adulto se recomienda: (1) dar una dosis test de 10,000 KIU (1,4 mg) a todos los pacientes que vayan a recibir APROTININA, (2) retrasar el primer bolus de APROTININA hasta que el cirujano esté preparado para iniciar la CEC, (3) utilizar anti-H1/H2 en las reexposiciones y (4) evitar la reexposición en los primeros 6 meses después de la última administración de APROTININA ^(158,160), ya que, incluso la dosis test administrada en una reexposición antes de este período, puede provocar shock anafiláctico ⁽¹⁶¹⁾.

Al establecer la seguridad de la APROTININA en la población pediátrica es importante conocer el grupo de pacientes con riesgo elevado de sufrir trombosis (Switches, Norwood, Fontan)^(144,146,162). Se ha visto que con otros antifibrinolíticos como el ácido tranexámico ha habido un cierre precoz de la fenestración realizada en los procedimientos de Fontan⁽¹⁴⁴⁾, aunque otros autores observan menor incidencia de esta complicación con los antifibrinolíticos sintéticos^(24,163).

La APROTININA tiene escasas interacciones farmacológicas. Puede potenciar la acción de algunos relajantes musculares, especialmente cuando existen niveles de colinesterasa en el límite inferior de la normalidad. La inhibición de la kalicreína renal no interfiere la respuesta diurética a la furosemida en pacientes normotensos. En pacientes con hipertensión arterial la APROTININA podría bloquear la acción antihipertensora del captopril⁽²⁴⁾.

La APROTININA se excreta por el riñón por lo que si se llega a altas concentraciones plasmáticas de fármaco, se produce una gran diuresis que puede causar una alteración de la función renal con una disfunción tubular transitoria^(36,164,165) o de larga duración sin repercusión clínica⁽¹⁶⁶⁾.

2.1.4.- DOSIS OPTIMA DE APROTININA.

Una razón adicional y, posiblemente importante para explicar la gran variabilidad de la eficacia de la APROTININA en los estudios referenciados anteriormente, sea la diferencia significativa en los regímenes de administración utilizados por los distintos autores^(49-54,58,59,109,113,145). Hay que lograr un mejor régimen de administración para poder obtener los beneficios hemostáticos que ofrece la APROTININA.

La mayoría de estos centros basan la dosis elegida en el protocolo de Hammersmith⁽³²⁾, algunos ajustándola según kg de peso y otros según superficie corporal. Si comparamos la cantidad de APROTININA calculada tanto de una forma como de otra, se observa que es dependiente de la edad del niño. Esta discrepancia es muy alta en los neonatos, con un ratio de dosis superficie corporal/dosis Kg de peso entre 2,4 a 1 en el recién nacido. Así, el cálculo basado en la superficie corporal puede resultar en una gran dosis de APROTININA⁽¹⁰⁹⁾.

El grupo francés de Pouard⁽¹⁴⁴⁾ defiende que puede ser interesante ajustar la dosis para cada volumen de cebado, mientras que Mössinger⁽¹⁰⁹⁾ asegura que con la dosis de 500,000 KIU en el cebado se alcanzan los niveles deseados. Dietrich et al⁽¹⁰⁹⁾ han demostrado que, cuanto más

altas sean las dosis de APROTININA mayor es el efecto obtenido sobre la coagulación, es decir, mejor es el efecto inhibitor de este fármaco sobre la generación de trombina. También afirman que ésta es una acción única de la APROTININA, que no se ha podido observar al utilizar otros fármacos con los que sólo se obtiene un efecto antifibrinolítico, como ocurre con el ácido tranexámico, el ácido aminocaproico y también con la APROTININA a dosis bajas.

Siguiendo el mismo planteamiento Greeley, ⁽¹⁰⁹⁾ aconseja realizar un estudio para obtener una curva dosis-respuesta que ya se está llevando a cabo en varias instituciones, aunque cabe estudiarla más sistemáticamente. Pouard ⁽¹⁰⁹⁾ también defiende esta opinión y cree que, si no se conocen los niveles plasmáticos de la APROTININA no se podrá adaptar la dosis al volumen sanguíneo total del paciente y al volumen del cebado.

A la vista de estos trabajos, se puede asegurar que no hay consenso entre los distintos grupos de trabajo acerca de la dosis de APROTININA a utilizar.

2.1.5.- ANALISIS FARMACOECONOMICO DEL COSTE-BENEFICIO DE LA APLICACION DE APROTININA:

El grupo de D'Errico analiza en unos trabajos ^(58,167,168) cómo generar los máximos beneficios, aumentar la supervivencia de los pacientes y su calidad de vida, ocasionando el mínimo coste. En la literatura se realizan análisis que relacionan los costes con los beneficios calculados en términos de objetivos específicos. También se relacionan costes con utilidad, estudiándose los beneficios en términos de calidad de vida.

D'Errico ⁽¹⁶⁷⁾ tuvo en cuenta cuatro factores para evaluar el coste-beneficio de la APROTININA al ser administrada a 61 niños que iban a ser intervenidos para corrección de su cardiopatía congénita: coste de la APROTININA, coste del tiempo de la cirugía desde el final de la CEC hasta el cierre de la esternotomía, coste de los hemoderivados y coste de la estancia hospitalaria durante 14 días. Sus análisis mostraron que hubo un ahorro en 1,000 dolares americanos en cuanto al tiempo de la cirugía; esto representa una diferencia de 15 min en quirófano. También hubo diferencia de 2,000 dolares americanos en el coste de hemoderivados entre los pacientes que recibieron APROTININA y el grupo placebo.

La farmacoeconomía es imperativa para determinar el coste en relación a los resultados. En este trabajo ⁽¹⁶⁷⁾ en que se estudió el uso de APROTININA en reintervenciones cardíacas

pediátricas, el análisis del coste-beneficio dió un valor mayor en el grupo que recibió APROTININA a dosis bajas, y el de coste- efectividad fue mayor en el grupo de dosis altas.

Miller y cols ⁽¹⁶⁹⁾ también han estudiado el impacto económico de la administración de APROTININA en niños que iban a ser reintervenidos de cardiopatías congénitas con CEC, concluyendo que había una reducción de costes en 3,000 dolares americanos en aquellos niños que habían recibido el fármaco a altas dosis.

2.2.- OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS PARA CONTROLAR LAS PERDIDAS HEMATICAS ASOCIADAS A LA CEC:

2.2.1.- ULTRAFILTRACION:

Es una medida para mantener el hematocrito. En la población pediátrica existe un incremento de la permeabilidad capilar después de la CEC. Se sospecha que es el resultado de la respuesta inflamatoria y de los bajos flujos empleados en estos pacientes. Como resultado aparece un edema masivo en el período postoperatorio que conduce a un importante daño del endotelio ^(170,171). La ultrafiltración elimina el agua libre que presentan los niños en estado crítico después de la CEC. Este aumento del líquido extravascular puede afectar a la función de los principales órganos, creando una disfunción generalizada ⁽¹⁷²⁾.

Maehara y cols ⁽¹⁷³⁾ han observado que, un bajo peso, una temperatura disminuida y una CEC prolongada son factores determinantes del aumento del agua total del organismo.

2.2.2.- TRANSFUSION DE CONCENTRADOS DE HEMATIES PLAQUETAS, PLASMA Y CRIOPRECIPITADOS.

Actualmente se cuenta con técnicas que permiten la recuperación de pérdidas sanguíneas, ya sea mediante reinfusión de sangre del campo operatorio gracias a separadores celulares (Haemonetics ^R) o reinfusión de la sangre de drenajes ⁽¹⁷⁴⁾.

Un hecho ampliamente comprobado es que el sangrado excesivo de los pacientes con una CEC prolongada cede con frecuencia tras la transfusión de plaquetas. Evidentemente con ello se resuelve no sólo las trombocitopenias que aparecen después de la CEC que no suelen ser severas, sino la trombopatía, de mayor repercusión clínica hemorrágica en estos enfermos. No hay indicación para la administración profiláctica de estos hemoderivados de forma rutinaria en la

CEC. Si bien como se ha comentado anteriormente se produce una hemodilución de los diferentes factores de la coagulación, siguen siendo eficaces desde el punto de vista hemostático. La transfusión de plasma fresco previa a la CEC estará indicada únicamente en pacientes afectados de déficits congénitos de factores V, VII, X u XI ⁽¹⁷⁵⁾. Los crioprecipitados se emplearán en casos de enfermedad de von Willebrand ⁽¹⁷⁶⁾. En casos de tiempos de CEC prolongados se puede presentar una clara coagulopatía de consumo en cuyo caso estará indicada la transfusión de plasma fresco y/o crioprecipitados.

Siguiendo en esta línea de investigación, nuestro grupo quiso demostrar la impresión clínica de la eficacia de la APROTININA en cirugía cardíaca pediátrica con CEC, mediante un régimen de administración a dosis altas, según el establecido en el protocolo de Hammersmith frente a la ausencia de tratamiento. En el Hospital Clínic de Barcelona la APROTININA se ha utilizado de manera regular en Cirugía Cardíaca Infantil desde 1991.

Al revisar la literatura y observar las escasas publicaciones referentes a la acción y eficacia de la APROTININA en los niños, iniciamos este trabajo con la finalidad de profundizar en el mecanismo de acción de la APROTININA mediante la valoración de los parámetros específicos de la hemostasia. Asimismo, quisimos valorar si la APROTININA, según dos regímenes de administración distintos, era eficaz en el control de las pérdidas sanguíneas y en la necesidad de hemoderivados, tanto en el período intraoperatorio como en el postoperatorio.

II.-OBJETIVOS

El objetivo general de esta Tesis fue determinar la eficacia y seguridad de la APROTININA en cirugía cardíaca pediátrica bajo circulación extracorpórea y sus efectos íntimos sobre la hemostasia. Para ello se establecieron los siguientes Objetivos Específicos:

1- Efecto de la APROTININA administrada a dosis altas intraoperatorias sobre la hemorragia quirúrgica y la necesidad transfusional en niños de peso superior a 10 Kg frente a la ausencia de tratamiento.

2- Efecto sobre los parámetros hemostáticos de la APROTININA a altas dosis intraoperatorias en niños de peso superior a 10 Kg.

3- Diferencias entre la eficacia clínica para reducir las pérdidas hemáticas peroperatorias de la APROTININA según dos formas de administración, sólo intraoperatoria o intra y postoperatoria.

4- Seguridad de la APROTININA en todos los regímenes utilizados en este estudio.

III.- PACIENTES Y METODOS.

1.-PACIENTES

1.1.-POBLACION.

El proyecto de este estudio fue aprobado por el Comité de Etica del Hospital. Los padres y/o representantes legales de los pacientes incluidos en el protocolo fueron informados y dieron su consentimiento.

El trabajo se realizó en 58 pacientes pediátricos de ambos sexos y de edad inferior a los 18 años, sometidos correlativamente a cirugía cardíaca programada bajo circulación extracorpórea.

En ellos se realizaron dos Estudios. En el Estudio I se randomizaron niños de peso superior a 10 kg estableciéndose un grupo que recibió APROTININA a dosis altas intraoperatorias y otro grupo que no lo recibió y fue grupo control; en el Estudio II se enrolaron pacientes cuyo peso era inferior a los 10 kg y los dos grupos de niños que lo componían recibieron APROTININA a dosis altas durante la cirugía aunque en un grupo se mantuvo hasta 4 horas después de la intervención.

ESTUDIO I superior o igual a 10 Kg de peso:

- a).-grupo I aprot
- b).-grupo I control

ESTUDIO II inferior a 10 Kg de peso:

- a).-grupo II intraop
- b).-grupo II postop

Los criterios de exclusión fueron: pacientes que presentaban atopia, reintervenciones, exposición anterior a la APROTININA, insuficiencia renal y/o hepática previas y discrasias sanguíneas.

1.2.-GRUPOS DE ESTUDIO, RANDOMIZACION Y PROTOCOLOS DE ADMINISTRACION DE LA APROTININA.

La distribución se hizo de forma prospectiva y aleatoria en dos grupos de estudio según la variable peso. El diseño de trabajo a doble ciego fue imposible debido a que el parámetro que se utiliza para el control de la anticoagulación durante la CEC o tiempo de coagulación activado (TCA), sufre un alargamiento importante en presencia de APROTININA.

El régimen farmacológico fue distinto según se tratara del Estudio I o II; el cálculo de la dosis de APROTININA se realizó según la superficie corporal (SC), ya que se obtiene mayor dosis de APROTININA ^(109,146), siendo menor el efecto dilucional de la CEC.

ESTUDIO I: pacientes con peso superior o igual a 10 Kg.

a) grupo I aprot: estuvo constituido por pacientes que recibieron APROTININA.

A continuación se detalla el esquema de tratamiento que se siguió en todos los niños incluidos en este grupo:

- 240 mg/m² de APROTININA después de la inducción de la anestesia.

- 240 mg/m² durante el inicio de la CEC.

una perfusión horaria de 56 mg/m² desde la segunda dosis de APROTININA hasta finalizar la cirugía (sutura de la piel).

b) grupo I control: los pacientes randomizados en este grupo no recibieron tratamiento antifibrinolítico.

ESTUDIO II: pacientes con peso inferior a 10 Kg.

a) grupo II intraop: administración de APROTININA en el período intraoperatorio hasta sutura de piel.

b) grupo II postop: administración de APROTININA durante el período intraoperatorio y las 4 primeras horas del postoperatorio.

El régimen farmacológico de APROTININA administrado en este Estudio fue de:

- 240 mg/m² de APROTININA después de la inducción de la anestesia.
- 240 mg/m² durante el inicio de la CEC.
- una perfusión horaria de 56 mg/m² desde la segunda dosis de APROTININA.

En el Estudio II no hubo grupo control por razones éticas, debido al alto riesgo de sangrado en estos niños muy pequeños, con coagulopatías de base y severa hemodilución durante la CEC.

2.- METODOLOGIA

2.1.-DATOS DE LA HISTORIA CLINICA.

De cada paciente se valoraron los siguientes datos:

a).- PREOPERATORIO

- Edad y sexo.
- Peso, talla y superficie corporal.
- Tipo de cirugía.
- Antecedentes:
 - . afectación respiratoria, hepática y renal previas.
 - . hipertensión arterial y/o pulmonar.
 - . intervención quirúrgica previa.

- . alteración metabólica.
- . medicación previa.
- Valoración del estado físico preoperatorio y del riesgo quirúrgico cardiológico y general:
 - . Escala de la "American Society of Anesthesiologist" (ASA)
 - . Escala de riesgo cardiológico de Goldman
 - . Escala de riesgo preoperatorio de Mannheim
- Analítica previa:
 - . hemograma.
 - . bioquímica.
 - . función renal y hepática.
 - . estudio básico de la hemostasia.

b).- INTRAOPERATORIO Y POSTOPERATORIO.

- Tiempo de cirugía (min).
- Tiempo de pinzamiento aórtico (min).
- Tiempo de CEC (min).
- Complicaciones intraoperatorias.
- Consumo de hemoderivados en el acto quirúrgico.
 - Sangrado postquirúrgico valorado a las 12, 24 y 48 horas, desde que se iniciaba la aspiración por los drenajes torácicos. Las pérdidas hemorrágicas se expresaron en función de la superficie corporal de los pacientes (ml/m²).
- Consumo de hemoderivados (hematíes, plasma, plaquetas y crioprecipitados) en las primeras 6 y 24 horas. Se hizo constar la cifra de hemoglobina previa a la transfusión, así como el estudio de hemostasia y cifra de plaquetas en caso de precisar plasma,

crioprecipitados o plaquetas. Los resultados se expresaron en función de la superficie corporal de los pacientes (ml/m^2).

2.2.- PROCEDIMIENTOS ANESTESICO-QUIRURGICOS.

La anestesia, la cirugía y la CEC se realizaron de forma similar en los dos grupos. Los equipos de anestesiología, cirugía y enfermeras perfusionistas fueron los mismos.

Los pacientes fueron premedicados, cuando su peso era superior a los 8 kg, con tiobarbital rectal (4 mg/kg) una hora antes y cloruro mórfico intramuscular (0,15 mg/kg) o midazolam rectal (0,4 mg/kg) 30 min antes de la cirugía. La medicación cardiovascular se mantuvo hasta el mismo día de la intervención quirúrgica.

En quirófano se procedió a la monitorización de:

1.- Presión arterial cruenta mediante la colocación de un catéter Seldicath^R (Plastimed, Laboratoire Pharmaceutique. Saint-Leu-La-Foret France) en arteria radial o femoral.

2.- Frecuencia cardíaca y ECG en la derivación DII.

3.- Presión en aurícula derecha y en arteria pulmonar mediante la colocación de un catéter de Swan-Ganz (Baxter Healthcare Corporation, Edwards Critical Care Division, Irvine, USA) en arteria pulmonar, según el peso y el tipo de cardiopatía. Si técnicamente resultaba imposible, era el cirujano quien colocaba un catéter en la arteria pulmonar y en la aurícula izquierda, una vez realizada la reparación quirúrgica.

4.- Temperatura faríngea y rectal de forma continua y temperatura venosa durante el período de CEC.

5.- Flujos de perfusión medidos en $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$.

6.- Saturación venosa de O_2 durante la CEC medida mediante un sensor oximétrico colocado en la línea venosa a la entrada del reservorio del circuito (Oxysat^R Optical Transmission Cell. Baxter Health Care Corporation. Bentley Laboratories. Irvine, USA).

7.- Diuresis (ml/m^2).

8.- Balance de líquidos (ml/m²).

9.- Tiempo de pinzamiento aórtico y de CEC.

La inducción de la anestesia se realizó teniendo en cuenta el tipo de cirugía y el estado general del paciente; si presentaba inestabilidad hemodinámica los fármacos más utilizados fueron el midazolam (0,10 mg/kg) y ketamina (1-2 mg/kg); por el contrario, si se encontraba clínicamente estable, se administraba midazolam (0,15 mg/kg), fentanilo (10 microg/kg) y tiopental sódico (2 mg/kg). Para la relajación muscular se empleó bromuro de pancuronio (0,1 mg/kg). El mantenimiento de la anestesia se realizó mediante dosis fraccionadas de fentanilo, midazolam y bromuro de pancuronio. Se emplearon anestésicos halogenados (halotano o isoflurano), cuando se precisó un plano anestésico más profundo.

- Se mantuvo ventilación mecánica con O₂/aire con un volumen minuto y FiO₂ suficientes para conseguir normocapnia (PaCO₂=30-35 mm Hg) y una SvO₂ al 40-60% durante la fase previa a la CEC y al 70-100% posteriormente a la CEC. Se utilizó un respirador Servo 300^R (Siemens). Todos los pacientes se mantuvieron en ventilación mecánica hasta el final de la intervención y durante las primeras horas del postoperatorio en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Todas las intervenciones quirúrgicas se realizaron a través de esternotomía media. La anticoagulación se realizó administrando heparina sódica (Roche, Basle, Switzerland) 3 mg/kg antes de la canulación de la aorta para mantener el tiempo de coagulación activado (TCA) por encima de 400 segundos. Estos controles se efectuaron con un ACT-Medtronic HemotecR (Englewood-Inc.Colorado, USA), que utiliza kaolín como activador de la fase de contacto de la coagulación. Se añadieron dosis de heparina 1,5 mg/kg cada 90 min, para mantener el TCA por encima de 700 s en los pacientes que recibían APROTININA y por encima de 450 s en aquellos que no la recibían, con controles cada 60 o 90 min hasta finalizar la CEC.

- Características de la CEC:

Se utilizó un oxigenador de membrana capilar de fibra mecánica Minimax^R (Medtronic Oxygenation System), Monolyth (Sorin Biomédica) y circuito William Harvey^R (54401W Bard Inc) con filtro arterial de 40 micras H-640 (Bard Cardiopulmonary Division), PALL PE-440 o AF540.

El circuito de la CEC fue cebado con soluciones cristaloides y coloides de las siguientes características: plasmalyte, manitol al 20% (0,5 g/kg), heparina sódica (1mg/kg), bicarbonato sódico (10-20 mEq), sangre homóloga (un concentrado de hematíes). La cantidad de seroalbúmina utilizada dependía del peso del paciente y el calibre de los tubos: en niños con menos de 15 kg de peso y diámetro de los tubos 1/4-1/4 se administró 100 ml, en niños de 15-20 kg de peso y tubos de diámetro 1/4-3/8 se administró 150 ml y en niños de más de 25 kg de peso y diámetro de los tubos 3/8-3/8 la cantidad de albúmina era de 200 ml.

Según el tipo de reparación quirúrgica se utilizó hipotermia moderada (25-28°C) o hipotermia profunda (15°C); los flujos utilizados dependían del grado de hipotermia: a 15°C, 0,8 l/m²/min y a 28°C, 2,5 l/m²/min.

Para preservar el miocardio se administraron 15 ml/kg de solución cardiopléjica en la raíz de la aorta, con dosis de reinyección de 10 mL/kg cada 20 min. La composición de la solución cardiopléjica cristaloides extracelular era de 30 mMol de potasio, 8,9 g de manitol, 4,5 g de glucosa y 20 ml de bicarbonato sódico por litro, administrada a una temperatura de 4°C.

Al finalizar la CEC se revirtió la heparinización mediante sulfato de protamina (Roche, Basle, Switzerland), a razón de 1 mg por cada 100 U de la dosis inicial de heparina, con controles del TCA hasta niveles basales (TCA inferior a 200 s).

Una vez desconectado el paciente de la CEC, la sangre restante en el circuito de la CEC era recuperada en un procesador Cell Saver III^R (Haemonetics). Esta sangre autóloga se retransfundía en el período postCEC.

En el postoperatorio se valoró la presencia de complicaciones tromboticas mediante la visualización de los catéteres al ser retirados y la realización de ecocardiograma.

2.3.-PARAMETROS DE LABORATORIO.

2.3.1).- En los 49 pacientes estudiados se determinaron los siguientes parámetros:

Ø bioquímica: ionograma, creatinina y calcemia total.

Ø hemograma: se realizó en un Coulter SKTS^R; esta determinación incluía las plaquetas.

Ø estudio básico de la hemostasia: la tasa de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), se determinaron mediante técnicas convencionales en un MLA^R (Electra 1000 C) con reactivos Dade mientras que, el fibrinógeno se realizó según el método de Clauss en un KC10.

Ø gasometría arterial y calcio iónico.

2.3.2).- En 33 pacientes, todos ellos pertenecientes al Estudio I, también se monitorizaron parámetros específicos de la hemostasia y función plaquetar; el resto de pacientes (pertenecientes al Estudio II) quedaron excluidos de esta monitorización por razones éticas, ya que el volumen de las muestras extraídas, hubiera hecho necesaria una transfusión adicional para el mantenimiento de su volemia.

Las muestras de sangre se obtuvieron partir de una vía venosa central.

Ø Secuencia en la realización de los controles; los parámetros monitorizados se analizaron en cuatro tiempos:

T0.- Situación basal, después de la inducción anestésica y antes de la administración de APROTININA.

T1.- A los 30 minutos de iniciada la CEC.

T2.- Antes de salir de la CEC.

T3.- Al finalizar la cirugía.

Estos parámetros también se controlaron en el postoperatorio, aunque no se recogieron para este estudio.

En todas las extracciones las muestras de sangre se recogieron utilizando como anticoagulante citrato sódico al 3,8% en proporción 9:1. Se extrajo sangre en EDTA para la realización del hemograma.

El plasma pobre en plaquetas se obtuvo por centrifugación de la sangre a 3.600 rpm durante 20 min a 4°C, se fraccionó en alícuotas de 0,5 y 1 mL para su posterior congelación a -40 y -80°C.

2.3.2.1. PARAMETROS DE LA COAGULACION

Ø Determinación del Fragmento F_{1+2} de la protrombina.

Se realizó por la técnica de enzimo-inmunoanálisis (ELISA), empleando un anticuerpo de conejo frente al antígeno F_{1+2} sintético. Se empleó la técnica descrita por Pelzer H y cols⁽¹⁷⁷⁾. El valor de normalidad del F_{1+2} (nmol/l) fue de 0,98-0,89 (rango de referencia 0,25-1,20) para 50 controles sanos.

2.3.2.2.-PARAMETROS DE LA FIBRINOLISIS

Ø Determinación de los Productos de degradación del fibrinógeno-fibrina (PDFgF).

Se realizó por un método ELISA basado en un principio de sandwich descrito por Koppert PW y cols⁽¹⁷⁸⁾. El valor de normalidad del PDFbF (ng/ml) fue de 173±43 (rango de referencia 85-310) para 50 controles sanos.

Ø Determinación del COMPLEJO PLASMINA-ANTIPLASMINA (PAP)

Se realizó por la técnica de un ELISA basado en un principio de "sandwich" según el método de Holvoet⁽¹⁷⁹⁾. El valor de normalidad del PAP (mg/l) fue de 295±98 (rango de referencia 75-490) para 45 controles sanos.

3.2.3.-ESTUDIO DE LA ACTIVACION Y LA FUNCION PLAQUETAR

Ø La activación plaquetar se realizó mediante citometría de flujo: la exposición de la selectina-P en la membrana de las plaquetas se valoró mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta. Un número similar de plaquetas fue depositado en tubos separados y lavadas dos veces con PBS pH 7,2 (BioMérieux, Marcy-L'Etoile, France), el

cual contenía seroalbúmina bovina al 1% y suero humano AB al 1%. Después del lavado, las plaquetas fueron incubadas (30 min a 20°C), con un anticuerpo directo marcado contra la selectina P (CD62) (CLB, Menarini, España). Se ha demostrado que este anticuerpo reconoce la selectina P, mientras que el anticuerpo CD63 reconoce el lisosoma 53-KD-proteína. Después de la incubación, las plaquetas fueron lavadas dos veces más con PBS pH 7,2 y leídas en el citómetro de flujo.

El análisis de citometría de flujo de las muestras marcadas se llevó a cabo con FACScan (Becton Dickinson, Mountain View, CA, USA) mediante Lysys II. En el *marcage simple*, las plaquetas fueron monitorizadas utilizando una ventana definida por un "forward scatter" (FSC, un parámetro del tamaño celular relacionado con la sección transversal y el índice de refracción) y un "side scatter" (SSC, relacionado con la estructura interna o los gránulos). En el caso de un *doble marcage fluorescente*, las plaquetas fueron monitorizadas mediante su positividad en FL2 (phycoerytrin, fluorescencia a 530 nm) sobre una ventana definida por un FSC y un SSC. Las muestras se leyeron por un FL1 (fluoreceína, fluorescencia a 530 nm). La dispersión de la luz y los datos de fluorescencia se obtuvieron en unidades logarítmicas. Como control negativo se utilizó un anticuerpo isotópico no específico. Los porcentajes de positividad de las plaquetas (% PP) se obtuvieron sobre el 0,3% de la población positiva que se detectaba mediante la ventana utilizada ⁽¹⁰⁴⁾.

Ø Plaquetas filtradas:

Se emplearon plaquetas del grupo O del ABO de donantes normales lavadas por gel filtración; es decir, la sangre de estos donantes fue anticoagulada con dextrosa ácido-citrato fórmula A (ACD-A) (8.55:1.5, vol/vol). El plasma rico en plaquetas (PRP) se obtuvo por centrifugación (3 min a 800 g a 22°C) después de añadir 1/10 vol de ACD-A adicional, centrifugando durante 10 min a 2.100 g a 22°C. La masa de plaquetas se reconstituyó con 1 ml de TSBG [0.05 M Tris/HCL, 0.15 M NaCl, 0.5% BSA (Wt/vol), 5 nM glucosa, pH 7.4]. Las plaquetas fueron lavadas por gel filtración, a través del Sheparose 2B (Pharmacia fine Chemicals, Uppsala, Sweden), estabilizándolas con TSBG, utilizando el mismo tampón que en la elución ⁽¹⁸⁰⁾. Estas plaquetas lavadas se mezclaron con el plasma de controles sanos y plasma correspondiente al control de los 30 min de iniciada la CEC (T2) de pacientes del Estudio I.

Se realizó la agregación plaquetar en un lumiagregómetro (Chrono-log Corp., Havertown, PA, USA), usando como agonistas ADP 4 mM (Kyoto Daj-Ichi Kagaku C., Kyoto, Japan) y colágeno 2.5 mg/ml (Menarini Diag., Milán, Italia).

2.4.- CRITERIOS TRANSFUSIONALES:

Los criterios transfusionales seguidos en este trabajo son los utilizados por el grupo de Boldt ⁽⁵²⁾:

Ø Transfusión de hematíes cuando el Hcto era inferior a 35% en pacientes con peso inferior a 10 kg y a 30% en los que el peso era superior a 10 kg. y/o el sangrado era superior a 5ml/kg/h.

Ø Transfusión de plasma cuando la tasa de protrombina era inferior o igual al 60%, con un nivel de fibrinógeno inferior a 1 g/l, asociado a un sangrado superior a 5 ml/kg/h y con un conteo de plaquetas superior a 70.000/ml (TCA inferior a 200 s).

Ø Transfusión de plaquetas cuando existieron pérdidas hemorrágicas que excedieron los 5 ml/kg/h y trombocitopenia severa (PLT inferior a $50 \cdot 10^3/L$), o moderada (PLT $70-80 \cdot 10^3/L$) pero con tiempos de CEC largos (>120 min), debido a la trombopatía asociada a CEC prolongadas.

Ø Transfusión de crioprecipitados cuando existieron pérdidas hemorrágicas que excedieron los 5 ml/kg/h y fibrinógeno inferior a 1 g/l.

IV.-ANALISIS ESTADISTICO

1.- Las variables cualitativas se expresan en número de casos y porcentajes. Las variables cuantitativas se representan como media y desviación estandar, X(DE)

2.- La normalidad de las variables se estableció mediante el test de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors y su homogeneidad se valoró observando el correspondiente coeficiente de variación.

3.- Para el análisis estadístico inferencial se utilizaron las pruebas de hipótesis bivalente para efectuar la comparación entre diferentes tiempos (test de Student-Fisher).

4.- El nivel de significación estadística escogido en todos los casos fue $\alpha=5\%$.

5.- Todos los datos han sido procesados con el paquete informático estadístico Stat-View 4.0 para Macintosh.

V.-RESULTADOS.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO I Y DEL ESTUDIO II.

ESTUDIO I :

1) Características demográficas:

En la Tabla 1 quedan representadas las características demográficas de los pacientes pertenecientes al Estudio I.

Se incluyeron un total de 38 pacientes, de los cuales 19 pacientes se randomizaron en el grupo I aprot y los 19 restantes en el grupo I control. Cinco pacientes del grupo I control salieron del Estudio para poder beneficiarse de la administración de APROTININA. Del total de pacientes estudiados 18 eran varones y 15 niñas.

La edad media en el grupo I aprot fue 50 ± 25 meses, mientras que en el grupo I control fue 74 ± 57 meses ($p=0,1$).

La media de la superficie corporal en el grupo I aprot fue de $0,6\pm 0,2$ m² y de $0,8\pm 0,3$ m² en el grupo I control ($p=0,4$).

2) Cardiopatías congénitas.

En la Tabla 2 queda reflejado el diagnóstico preoperatorio de los pacientes pertenecientes a este Estudio.

En el grupo I aprot las cardiopatías congénitas cianóticas intervenidas fueron 6 (tetralogía de Fallot, transposición de las grandes arterias y drenaje anómalo de las venas pulmonares) mientras que las no cianóticas fueron 13 (comunicación interventricular, comunicación interventricular y estenosis aórtica, comunicación interauricular, canal auriculoventricular, estenosis aórtica y estenosis pulmonar).

En el grupo I control las cardiopatías congénitas cianóticas que se intervinieron fueron 3 (tetralogía de Fallot y atresia pulmonar) mientras que las no cianóticas fueron 11 (comunicación interauricular, comunicación interventricular, canal auriculoventricular y estenosis aórtica).

3) Tiempos de cirugía, de CEC y de pinzamiento de la Aorta.

En la Tabla 3 quedan reflejados los tiempos de cirugía, de CEC y pinzamiento de la aorta.

A pesar de que todos los tiempos fueron algo mayores en el grupo I aprot respecto al grupo I control, no existieron diferencias significativas ($p=0,3$). Once pacientes tuvieron un tiempo de CEC igual o mayor a 120 min, valor considerado en nuestro protocolo como una CEC de larga duración. De éstos 8 estaban en el grupo I aprot y 3 en el grupo I control.

4) Tiempos de extubación y estancia en la Unidad de Vigilancia Intensiva.

Los tiempos de extubación y estancia en la Unidad de Vigilancia Intensiva pueden observarse en la Tabla 3.

El tiempo medio de extubación en el grupo I aprot fue de $35,8 \pm 47,7$ horas, mientras que en el grupo I control fue de $37,1 \pm 59,1$ horas ($p=0,9$). El tiempo medio de estancia en la Unidad de Vigilancia Intensiva fue de $6,2 \pm 5,3$ días en el grupo I aprot y de $5,4 \pm 6,1$ días en el grupo I control ($p=0,5$). No hubo diferencias significativas al comparar los dos grupos según estas variables.

5) Dosis de APROTININA.

Las dosis de APROTININA administradas en el Estudio I quedan reflejadas en la Tabla 4.

La dosis media de APROTININA administrada en el grupo I aprot fue de $430,8 \pm 117,7$ mg/m². El grupo I control no recibió el fármaco antifibrinolítico.

6) Pérdidas hemorrágicas.

Los datos correspondientes a las pérdidas hemorrágicas del Estudio I pueden observarse en la Tabla 5 y en la Fig.2.

Los pacientes fueron controlados respecto a las pérdidas sanguíneas a las 12, 24 y 48 horas. Estas fueron 71 ± 46 vs 184 ± 112 ml/m² (p=0,004), 125 ± 117 vs 244 ± 141 ml/m² (p=0,01) y 240 ± 215 vs 262 ± 142 ml/m² (p=0,4) para el grupo I aprot y el grupo I control, respectivamente. El paciente que presentó mayor sangrado (2350 ml/m² a las 48 horas, con CEC de 260 min) había sido intervenido de transposición de las grandes arterias y pertenecía al grupo I control, mientras que el que sangró menos (27 ml/m² a las 48 horas con CEC de 160 min) había sido sometido a la reparación de un canal auriculoventricular (AV) y era del grupo I aprot.

No hubo diferencias significativas en cuanto al sangrado, en los mismos períodos de tiempo, entre el grupo I aprot y I control según fuesen cardiopatías cianóticas o no cianóticas (p=0,7; p=0,7 y p=0,2, respectivamente). Tampoco hubo diferencias significativas al comparar los dos grupos en cuanto al sangrado, en los tiempos estudiados, en relación a las intervenciones con CEC de larga duración (CEC mayor o igual a 120 min), (p=0,1; p=0,3 y p=0,2 respectivamente).

7) Consumo de hemoderivados.

Ø CONSUMO DE HEMATIES

Los datos correspondientes al consumo de hematíes quedan reflejados en la Tabla 6 y la Fig.3.

El consumo medio de hematíes en el grupo I aprot y en el grupo I control fue 272 ± 126 vs 366 ± 205 ml/m² (p=0,1) en el período intraoperatorio, de 29 ± 49 vs 108 ± 149 ml/m² (p=0,03) a las 6 horas y nulo vs 12 ± 46 ml/m² (p=0,2) a las 24 horas de la intervención. El consumo total de hematíes fue 376 ± 239 vs 596 ± 306 ml/m² (p=0,02).

Ø CONSUMO DE PLASMA FRESCO

Los datos correspondientes al consumo de plasma fresco se hallan en la Tabla 7 y la Fig.4.

El consumo medio de plasma fresco en el grupo I aprot y en el grupo I control fue de 122 ± 210 vs 129 ± 151 ml/m² (p=0,9) en el período intraoperatorio, de 62 ± 81 vs 191 ± 259 ml/m² (p=0,04) a las 6 horas y 52 ± 82 vs 18 ± 47 ml/m² (p=0,1) a las 24 horas. El consumo total de plasma fresco fue de 258 ± 300 vs 243 ± 295 ml/m² (p=0,4).

Ø CONSUMO DE PLAQUETAS

Los datos que corresponden al consumo de plaquetas se hallan en la Tabla 8 y Fig.5.

El consumo medio de plaquetas en el grupo I aprot y en el grupo I control fue de 57 ± 87 vs 19 ± 39 ml/m² (p=0,1) en el período intraoperatorio, de $5,5\pm 21$ vs 11 ± 28 ml/m² (p=0,009) a las 6 horas y nulo en ambos a las 24 horas, siendo el consumo total de plaquetas de 87 ± 102 vs 52 ± 95 ml/m² (p=0,3).

Ø TRANSFUSION DE SANGRE AUTOLOGA

Los datos correspondientes al consumo de sangre autóloga quedan reflejados en la Tabla 9 y Fig.6.

La transfusión de sangre autóloga procesada, recuperada por un procesador Cell Saver III^R al final de la intervención, en el grupo I aprot y en el grupo I control fue de 107 ± 120 vs 283 ± 180 ml/m² (p=0,03). A las 6 horas de la intervención la cantidad transfundida fue de 2 ± 10 vs 12 ± 47 ml/m² (p=0,3), respectivamente. La transfusión total de sangre autóloga procesada fue de 107 ± 127 vs 252 ± 280 ml/m² (p=0,05), respectivamente.

En el Estudio I ningún paciente recibió transfusión de crioprecipitados.

Resumiendo, respecto a las necesidades de hemoderivados, hubo diferencias estadísticamente significativas en el grupo I aprot respecto al grupo I control en cuanto al consumo medio de hematíes, de plasma y de plaquetas a las 6h de la intervención, a las 24 horas para el consumo de hematíes y también en las necesidades globales de hematíes siendo mayor el consumo en el grupo I control respecto al grupo I aprot.

8) diuresis y creatinina.

Se monitorizó la diuresis durante el período intraoperatorio y en el postoperatorio. La diuresis se mantuvo de forma similar en el grupo I aprot y en el grupo I control, aumentando de forma no significativa durante la CEC. También se monitorizaron los niveles de creatinina en sangre en todos los pacientes del Estudio I. Se observaron unos valores similares a los preoperatorios durante la intervención y en el postoperatorio, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

9) Hemograma y estudio básico de la hemostasia.

Ø Hemoglobina

Los valores de la Hb quedan reflejados en la Tabla 10.

Los valores basales de Hb en el grupo I aprot y en el grupo I control fueron similares. Durante la CEC, este parámetro descendió en ambos grupos, recuperándose a las 24 horas de la intervención. No se observaron diferencias significativas al comparar este parámetro entre el grupo I aprot y el grupo I control en los períodos de tiempo establecidos.

Ø Plaquetas

La evolución de la cifra de plaquetas puede observarse en la Tabla 11.

En ambos grupos se registró un cifra basal de plaquetas similar. Se objetivó un descenso no significativo en los dos grupos tras la CEC, que se acentuó al administrar el sulfato de protamina, recuperando los valores basales en el postoperatorio.

Ø Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA).

Los resultados del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) pueden observarse en la Tabla 12.

En el preoperatorio el TTPA fue similar en ambos grupos. La evolución de este parámetro durante la CEC y al final de la intervención experimentó un alargamiento estadísticamente significativo en los dos grupos, respecto a los valores basales.

Ø Tasa de protrombina

La tasa de protrombina y su evolución queda reflejada en la Tabla 13.

El descenso de este parámetro durante la CEC, tanto en el grupo I aprot como en el grupo I control, fue estadísticamente significativo respecto a los valores basales. Tras la administración del sulfato de protamina se produjo una recuperación aunque sin diferencias significativas. A las 24 horas de la cirugía este parámetro permanecía por debajo de los valores normales, respecto a los valores basales.

Ø Fibrinógeno

En la Tabla 14 queda representada la evolución de los niveles de fibrinógeno.

Hubo diferencias significativas ($p=0,04$) al comparar los niveles basales de fibrinógeno, siendo mayores en el grupo I control respecto al grupo I aprot. El perfil evolutivo de este parámetro fue similar en ambos grupos. Así, se observó un descenso durante la CEC que se mantuvo hasta el final de la misma, recuperándose a valores preoperatorios a las 24 horas.

10) Leucocitos

Los valores de este parámetro pueden observarse en la Tabla 15.

Los valores basales y la evolución de los leucocitos en el grupo I aprot respecto al grupo I control fueron similares, sin observarse diferencias significativas. Hubo una disminución de la cifra de leucocitos durante la CEC, recuperándose al final de la intervención, llegando a valores incluso superiores a los basales a las 24 horas, aunque dentro de límites normales.

11) Coagulación, fibrinólisis y plaquetas.

11.1-RESULTADO DE LA ACTIVACION DE LA COAGULACION:

Ø Fragmento $_{1+2}$ de la protrombina

En la Tabla 16 y en la Fig.8 queda detallada la evolución del fragmento $_{1+2}$ en el Estudio I.

En el período basal (T0), los valores de este parámetro fueron semejantes en el grupo I aprot y el grupo I control. Los valores del fragmento $_{1+2}$ de la protrombina a los 30 min (T1), al final de la CEC (T2) y al final de la intervención (T3) fueron significativamente menores ($p=0,0001$) en el grupo I aprot respecto a los obtenidos en el grupo I control.

11.2.-RESULTADOS DE LA ACTIVACION DE LA FIBRINOLISIS:

Ø Complejo plasmina-antiplasmina (PAP)

La evolución de los complejos plasmina-antiplasmina (PAP), se muestra en la Tabla 17 y en la Fig.9.

Los valores basales (T0) de este parámetro fueron similares en el grupo I aprot y en el grupo I control. Sin embargo, la PAP del grupo I aprot fue inferior a la PAP del grupo I control en T1 ($p=0,003$), en T2 ($p=0,04$) y en T3 ($p=0,03$).

Ø Productos de degradación del fibrinógeno (PDFgF)

La evolución de los productos de degradación del fibrinógeno se muestra en la Tabla 18 y en la Fig.10.

Los valores basales de los PDFgF fueron similares en el grupo I aprot y el grupo I control. Este parámetro fue significativamente inferior ($p=0,0001$) en el grupo I aprot respecto al grupo I control en los tiempos T1, T2 y T3.

11.3.-ACTIVACION Y FUNCIONALISMO PLAQUETAR:

Ø Selectina-P (activación plaquetar)

Los resultados se expresan en porcentajes de activación y pueden observarse en las Tablas 19 y 20.

Los valores basales de los porcentajes de activación valorados por el anticuerpo monoclonal CD-62 (Fig.11) fueron similares en ambos grupos. Posteriormente, se objetivó un incremento no significativo ($p=0,05$), tanto en el grupo I aprot como en el grupo I control, en los períodos de tiempo estudiados (T1, T2 y T3). Si valoramos el porcentaje de positividad mediante el anticuerpo monoclonal CD-63 (Fig.12) en ambos grupos y en los mismos tiempos, los resultados obtenidos fueron similares, sin observarse diferencias significativas al comparar los grupos I aprot y I control ($p=0,05$).

Ø Glicoproteínas de membrana Iba y IIb-IIIa

Los resultados se expresan como intensidad de fluorescencia (Tablas 21 y 22).

Los valores basales del porcentaje de intensidad de fluorescencia en el grupo I aprot y en el grupo I control fueron similares. La evolución de las glicoproteínas de membrana Iba (Fig.13) y IIb-IIIa (Fig.14) de las plaquetas a los 30 min (T1), al final de la CEC (T2) y al final de la intervención quirúrgica (T3), en ambos grupos también fue semejante sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,05$).

Ø Agregación plaquetar

Los resultados se expresan como media \pm desviación estandar y se muestran en la Tabla 23 y Fig.15.

Se comparó la inhibición de la agregación plaquetar máxima del plasma del grupo I aprot y del grupo I control, obtenido a los 30 min del inicio de la CEC (T1), con un control (plaquetas de donantes normales reconstituidas en plasma normal, procesado en paralelo) mediante los agonistas de la agregación ADP y colágeno.

Se observó como la inhibición de la agregación máxima mediante estos agonistas fue muy inferior en el grupo I aprot respecto al grupo I control, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0001$).

12) Morbilidad-Mortalidad

12.1.-Las complicaciones respiratorias y neurológicas observadas en el Estudio I fueron las siguientes:

12.1.1.-En el grupo I aprot:

Ø Derrame pleural en dos pacientes: una niña de 17 meses con Síndrome de Down intervenida de corrección de canal auriculoventricular y una niña de 3 años intervenida de tetralogía de Fallot; en ambos casos el derrame quedó resuelto a los pocos días, tras colocar drenaje torácico.

Ø Atelectasia masiva de pulmón izquierdo con parada cardíaca durante el postoperatorio en una niña de 19 meses intervenida de canal auriculoventricular. Tras la reanimación cardiopulmonar (RCP) presentó un importante deterioro neurológico con secuelas permanentes.

12.1.2.-En el grupo I control:

Ø Atelectasia del pulmón izquierdo tras la extubación, en una niña de 15 años intervenida de estenosis subaórtica, que se resolvió a las 24 horas.

Ø Edema de glotis y neumonía a las 48 horas del postoperatorio de una corrección de comunicación interventricular en un niño de 18 meses.

12.2.- Complicaciones cardíacas:

Ø Bloqueo AV completo en una niña de 3 años perteneciente al grupo I aprot, intervenida de comunicación interventricular y estenosis subaórtica, que precisó la colocación de marcapasos bicameral definitivo.

Ø Asistolia a las 36 horas del postoperatorio en una niña de 2 años perteneciente al grupo I aprot, sometida a corrección de tetralogía de Fallot, que respondió a las maniobras de RCP.

12.3.- Complicaciones hemorrágicas

Se realizó una reintervención quirúrgica en un niño del grupo I control a las 4 horas del postoperatorio de una corrección de tetralogía de Fallot, por presentar un sangrado superior a 60 ml/h. No se encontró causa quirúrgica que justificara el sangrado, falleciendo en quirófano. No se registraron más exitus en este Estudio.

12.4.- Complicaciones relacionadas con la administración de APROTININA

No se observaron efectos secundarios en relación a la administración de APROTININA. Tampoco hubo complicaciones trombóticas ni alteración de la función renal.

ESTUDIO II :

1) Características demográficas

En la Tabla 1 quedan representadas las características demográficas de los pacientes pertenecientes al Estudio II.

Se incluyeron un total de 20 pacientes, de los cuales 10 pacientes se randomizaron en el grupo II intraop y los 10 restantes en el grupo II postop. Cuatro pacientes incluidos en el grupo intraop salieron del Estudio y recibieron APROTININA hasta 4 horas después de la intervención.

El grupo II intraop recibió APROTININA desde la inducción anestésica hasta la sutura de piel, mientras que en el grupo II postop la administración de APROTININA se inició en la inducción de la anestesia y se suspendió a las 4 horas de finalizar la intervención.

Del total de pacientes estudiados 8 eran varones y 8 niñas.

La edad media ($X \pm DS$) en el grupo II intraop fue $11,1 \pm 8,8$ meses, mientras que en el grupo II postop fue $8,5 \pm 8,9$ meses ($p=0,6$). La media de la superficie corporal en el grupo intraop fue de $0,31 \pm 0,09$ m² mientras que en el grupo II postop fue de $0,2 \pm 0,09$ m² ($p=0,6$).

2) Cardiopatías congénitas.

En la tabla 2 queda reflejada la clasificación de las cardiopatías intervenidas en el Estudio II.

En el grupo II intraop, 5 intervenciones correspondieron a cardiopatías congénitas cianóticas (ventrículo único, transposición de las grandes arterias, drenaje anómalo de las venas pulmonares y comunicación interventricular con hipertensión pulmonar) y 1 a cardiopatía no cianótica (canal auriculoventricular). De las 10 intervenciones realizadas en el grupo II postop, 6 correspondieron a la corrección de cardiopatías congénitas cianóticas (atresia tricuspídea, transposición de las grandes arterias y drenaje anómalo de las venas pulmonares) mientras que las 4 restantes eran cardiopatías congénitas no cianóticas (comunicación interventricular y comunicación interauricular).

3) Tiempos de cirugía, de CEC y de pinzamiento de la aorta.

En la Tabla 3 se expresan los tiempos de cirugía, de CEC y pinzamiento de la aorta.

Los tiempos fueron similares en ambos grupos, sin observarse diferencias significativas ($p=0,9$). Siete pacientes tuvieron un tiempo de CEC igual o mayor a 120 min, valor considerado de larga duración. Tres niños pertenecían al grupo II intraop y cuatro niños al grupo II postop.

4) Tiempos de extubación y de estancia en la Unidad de Vigilancia Intensiva.

En la Tabla 3 quedan reflejados los tiempos de extubación y de estancia en la Unidad de Vigilancia Intensiva.

El tiempo medio de extubación en el grupo II intraop fue de $47,6\pm 46,2$ horas, mientras que en el grupo II postop fue de $70,5\pm 59,1$ horas ($p=0,4$). La media de estancia en la Unidad de Vigilancia Intensiva fue de $9,3\pm 6,2$ días para el grupo II intraop y de $14,2\pm 5,2$ días para el grupo II postop ($p=0,1$).

No hubo diferencias significativas al comparar los dos grupos según estas variables.

5) Dosis de APROTININA.

En la Tabla 4 aparece la dosis de APROTININA administrada en este Estudio.

La dosis media de APROTININA administrada en el grupo II intraop fue de $211,1 \pm 57,2$ mg/m², mientras que en el grupo II postop fue de $245,6 \pm 76,1$ mg/m², no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,3$).

6) Pérdidas hemorrágicas

Los datos correspondientes a las pérdidas hemorrágicas del Estudio II pueden observarse en la Tabla 5 y en la Fig.2.

Los pacientes fueron controlados respecto a las pérdidas sanguíneas a las 12, 24 y 48 horas; los resultados fueron 22 ± 90 vs 18 ± 14 ml/m² ($p=0,5$), 35 ± 14 vs 27 ± 28 ml/m² ($p=0,4$) y 59 ± 46 vs 40 ± 32 ml/m² ($p=0,3$) en los grupos II intraop y II postop, respectivamente. No hubo diferencias significativas al valorar el sangrado entre los dos grupos del Estudio II.

En el grupo II intraop el paciente intervenido de atresia pulmonar y CIV fue el que presentó mayor sangrado a las 48 horas ($148,8$ ml/m²), mientras que se observaron menos pérdidas hemáticas en el que se intervino de canal AV ($12,9$ ml/m² a las 48 horas). En el grupo II postop el paciente que más sangró ($119,5$ ml/m² a las 48 horas) había sido intervenido de atresia pulmonar; el que menos sangró había sido sometido a corrección de CIV (10 ml/m² a las 48 horas).

Teniendo en cuenta el sangrado en los mismos períodos de tiempo (12, 24 y 48 horas), comparando los pacientes con cardiopatía cianótica y no cianótica de ambos grupos, no se hallaron diferencias significativas ($p=0,1$, $p=0,3$ y $p=0,2$, respectivamente). No se hallaron diferencias significativas al comparar el sangrado en los mismos períodos de tiempo, en las intervenciones cuya CEC había sido igual o superior a 120 min, entre el grupo II intraop y el grupo II postop ($p=0,2$, $p=0,07$ y $p=0,2$, respectivamente).

7) Consumo de hemoderivados

Ø CONSUMO DE HEMATIES

Los resultados correspondientes al consumo de hematíes quedan reflejados en la Tabla 6 y Fig.3.

El consumo medio de hematíes en el grupo II intraop y II postop fue de 139 ± 11 vs 122 ± 120 ml/m² (p=0,6) en el período intraoperatorio, de 13 ± 14 vs 9 ± 16 ml/m² (p=0,6) a las 6h y 6 ± 9 vs 4 ± 8 ml/m² a las 24 horas de la intervención. El consumo total de hematíes fue 162 ± 54 vs 166 ± 109 ml/m² (p=0,9), respectivamente.

Ø CONSUMO DE PLASMA FRESCO

Los datos que corresponden al consumo de plasma fresco se hallan en la Tabla 7 y Fig.4.

El consumo medio de plasma fresco en el grupo II intraop y en el grupo II postop fue de 52 ± 54 vs 44 ± 46 ml/m² (p=0,6) en el período intraoperatorio, de 13 ± 21 vs 20 ± 12 ml/m² (p=0,2) a las 6 horas y 19 ± 18 vs 23 ± 24 ml/m² a las 24 horas de la intervención. El consumo total de plasma fresco fue de 112 ± 66 vs 102 ± 120 ml/m² (p=0,2), respectivamente.

Ø CONSUMO DE PLAQUETAS

Los datos que corresponden al consumo de plaquetas se hallan en la Tabla 8 y Fig.5.

El consumo medio de plaquetas en el grupo II intraop y en el grupo II postop fue de 28 ± 18 vs 12 ± 11 ml/m² (p=0,05) en el período intraoperatorio, de 14 ± 15 vs 0 ml/m² (p=0,009) a las 6 horas y 0 vs 1 ± 3 ml/m² (p=0,2) a las 24 horas de la intervención, siendo el consumo total de plaquetas de 60 ± 49 vs 26 ± 27 ml/m² (p=0,1), respectivamente.

Ø TRANSFUSION DE SANGRE AUTOLOGA

Los resultados correspondientes al consumo de sangre autóloga quedan reflejados en la Tabla 9 y Fig.6.

La transfusión de sangre autóloga procesada, recuperada por el "cell saver" Haemonetics^R en el grupo II intraop y en el grupo II postop fue de 38 ± 36 vs 15 ± 17 ml/m² ($p=0,1$) al finalizar la intervención. La cantidad trasfundida a las 6 horas de la intervención fue nula vs 1 ± 4 ml/m² ($p=0,4$), siendo la transfusión total de de sangre autóloga de 38 ± 36 vs 16 ± 17 ml/m² ($p=0,1$), respectivamente.

Ø CONSUMO DE CRIOPRECIPITADOS

Sólo un paciente del grupo II intraop intervenido de atresia pulmonar recibió crioprecipitados a las 24 horas de la intervención.

Resumiendo, respecto a las necesidades de hemoderivados de los pacientes del Estudio II, hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo II intraop y el grupo II postop tan solo en el consumo medio de plaquetas a las 6h, siendo el grupo II intraop el que más había requerido.

8) Diuresis y Creatinina.

Se monitorizó la diuresis en todos los pacientes durante el período intraoperatorio y en el postoperatorio. La diuresis se mantuvo de forma similar en el grupo II intraop y en el grupo II postop, aumentando de forma no significativa durante la CEC. Además, también se monitorizaron los valores plasmáticos de creatinina en ambos grupos. Tanto los valores basales como los observados en los períodos intraoperatorio y postoperatorio fueron parecidos en el grupo II intraop respecto a los del grupo II postop, sin observarse diferencias significativas entre ellos.

9) Hemograma y estudio básico de la hemostasia

Ø Hemoglobina

Los valores de la hemoglobina quedan reflejados en la Tabla 10.

Los valores basales en el grupo II postop fueron algo superiores a los del grupo II intraop, aunque sin mostrar diferencias significativas.

Durante la CEC hubo un descenso de Hb en ambos grupos, con recuperación de los valores basales a las 24 horas. Se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el valor alcanzado al final de la CEC (T2), siendo este valor más bajo en el grupo II intraop ($p=0,04$).

Ø plaquetas

Los resultados de la cifra de plaquetas quedan reflejados en la Tabla 11.

La cifra basal de plaquetas fue significativamente superior en el grupo II postop con respecto al grupo II intraop ($p=0,04$). Se objetivó un descenso no significativo en los dos grupos tras la CEC, que se acentuó al administrar sulfato de protamina.

Ø Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA)

Los resultados del TTPA se muestran en la Tabla 12.

Los valores basales del TTPA en el grupo II intraop y en el grupo II postop fueron similares. Durante la CEC y hasta el final de la intervención, este parámetro registró un alargamiento estadísticamente significativo con respecto a los valores preoperatorios en ambos grupos ($p=0,0009$).

Ø Tasa de protrombina (TP)

La tasa de protrombina y su evolución quedan reflejadas en la Tabla 13.

El descenso de este parámetro durante la CEC fue importante tanto en el grupo II intraop como en el grupo II postop. A las 24 horas de la cirugía, este valor permanecía por debajo de los valores normales.

Ø Fibrinógeno

En la Tabla 14 se observan los valores del fibrinógeno.

El perfil evolutivo del fibrinógeno en los grupos II intraop y II postop fue parecido. Así, se observó un descenso no significativo durante la CEC respecto al valor basal en ambos grupos, con una recuperación a valores preoperatorios a las 24h de la intervención.

10) Morbilidad-Mortalidad.

10.1.- En el grupo II postop observamos complicaciones respiratorias en tres pacientes:

Ø Derrame pleural en un niño de 4 meses intervenido de comunicación interventricular con hipertensión pulmonar (HTP).

Ø Atelectasia del pulmón izquierdo e insuficiencia respiratoria secundaria en una niña de 2 años, portadora de síndrome de Down, que había sido intervenida de insuficiencia mitral.

Ø Insuficiencia respiratoria progresiva e irreversible en una paciente de 15 meses, sometida a corrección de atresia pulmonar.

En el grupo II intraop cabe destacar:

Ø Quilotórax en dos pacientes; una niña de 22 meses intervenida de ventrículo único, con antecedentes quirúrgicos de atresia esofágica y estenosis pulmonar intervenidas y un niño de 6 meses con síndrome de Down, intervenido de canal auriculoventricular con HTP.

10.2.- Complicaciones neurológicas

En cuanto a problemas neurológicos sólo señalar que un niño del grupo II intraop de 1 año de edad, intervenido de atresia pulmonar y comunicación interventricular con hipotermia profunda y parada circulatoria, presentó secuelas neurológicas (TAC compatible con hipoperfusión cerebral generalizada y tiempo de cirugía 7 horas 30min).

10.3.- Complicaciones hemorrágicas

Ningún paciente del Estudio II tuvo que ser reintervenido por sangrado en el período postoperatorio.

10.4.- Mortalidad

Tres pacientes pertenecientes al grupo II postop fallecieron en el período postoperatorio, aunque ninguno estuvo relacionado con la administración de APROT:

Ø Una niña de 15 meses, intervenida de atresia pulmonar, presentó insuficiencia respiratoria con hipoxia e hipercapnia irreversible y falleció a los 11 días de la intervención.

Ø Un niño de 15 días, intervenido de transposición de las grandes arterias con un tiempo de cirugía de 13 horas, reentrada en CEC en 2 ocasiones por insuficiencia del ventrículo izquierdo, falleció a las 31 horas del postoperatorio por asistolia refractaria a la RCP.

Ø Un niño de 12 meses sometido a corrección de canal auroiculoventricular con HTP, tiempo de cirugía de 4 horas, con 3 reentradas en CEC por insuficiencia del ventrículo izquierdo, falleció a las 36 horas del postoperatorio por presentar bloqueo AV seguido de asistolia irreversible.

10.5.- Complicaciones relacionadas con la administración de APROTININA

No se objetivaron efectos secundarios reseñables en relación a la administración de la APROTININA. No hubo problemas alérgicos ni de hipotensión durante su administración; tampoco se observó ningún episodio de trombosis ni de insuficiencia renal.

VI- DISCUSION

El objetivo general de esta Tesis fue observar si la APROTININA era eficaz y segura en cirugía cardíaca pediátrica en los regímenes usados para disminuir la hemorragia peroperatoria. Se incluyó todo tipo de población pediátrica operada, aunque para evitar los errores de otros estudios, se separaron por peso con el fin de dar homogeneidad a la muestra.

Para observar la eficacia de este fármaco fue necesario hacer un grupo control y esto solo se podía realizar con niños mayores, ya que el riesgo de sangrado es mayor en los pequeños y, actualmente no parece ético privarles de algún método de ahorro del sangrado. Por otra parte, un objetivo también de esta Tesis era probar el mecanismo hemostático de la APROTININA y para ello era necesario extraer varias muestras de sangre. Por tanto, este estudio sólo se podía hacer en niños mayores. Por estas razones se realizaron dos estudios, uno en niños de mayor peso o más mayores y otro en niños más pequeños.

También se quería saber si había diferencias entre administrar APROTININA sola en el intraoperatorio o seguirla en el postoperatorio, y se decidió estudiar este aspecto en los niños que más sangran que son los pequeños.

Por todos estos aspectos, los objetivos de esta Tesis se intentaron lograr con dos estudios sobre la administración de APROTININA en regímenes y situaciones distintas.

ESTUDIO I.- Se hizo un estudio en niños mayores para estudiar la APROTININA en dosis altas intraoperatorias según protocolos descritos por otros autores y estudiando la hemostasia. En este estudio hubo un grupo con tratamiento y otro que no lo recibió y fue el grupo control. Se demostró que la APROTININA era eficaz para reducir el sangrado, se definió su mecanismo hemostático y se vio que era un fármaco clínicamente seguro en esta población.

Desafortunadamente, la población de estudio fue poco homogénea para los parámetros de edad y peso, pero esto es imposible de evitar en esta población y es lo que sucede en todos los grupos de trabajo consultados y esto se debe a que la población pediátrica es así. También es poco homogéneo si consideramos los diagnósticos y la

complejidad de las intervenciones, y otra vez esto se debe a las características de la cirugía cardíaca pediátrica.

En este estudio el número de pacientes fue pequeño con gran dificultad a la hora de enrolar más. Se inició el estudio y a medida que se hicieron nuevos casos se observó que la eficacia clínica de la APROTININA era tan evidente que se consideró suficiente el número de casos realizado y sobretodo que no se debía evitar su administración pues se podía perjudicar al grupo control. Por ello, el estudio finalizó con una muestra menor a la deseada cuando se diseñó el estudio, aunque los resultados son concluyentes.

Además, la eficacia desde el punto de vista hemostático fue tan significativa que cinco niños enrolados en el grupo control salieron del estudio para recibir APROTININA ya que presentaban una gran pérdida hemática. Algunos autores como D'Errico ⁽⁵⁸⁾ también finaliza antes su estudio debido a la misma evidencia clínica.

Aunque nuestro trabajo fue randomizado, al finalizar la casuística y estudiar los datos estadísticos observamos que el grupo de niños que había recibido APROTININA reunía más características de riesgo de sangrado que el grupo control, observándose en el primer grupo más niños con CEC de larga duración, considerada superior a 120 min. Es decir, que si consideramos que el grupo que recibió APROTININA fue por azar el de más riesgo de sangrado, y que algunos pacientes del grupo control tuvieron que ser tratados con APROTININA, se deduce que la eficacia de este fármaco ha quedado demostrada en este estudio.

El protocolo de administración de APROTININA que hemos utilizado en este estudio ha sido el establecido por Royston ⁽³²⁾ (protocolo de Hammersmith), según la superficie corporal. Al revisar los distintos trabajos realizados en cirugía cardíaca pediátrica, los autores con más experiencia de APROTININA en niños ^(109,144,181), aconsejan dosificar así y no por peso para poder alcanzar niveles óptimos en plasma y así poder ejercer su efecto hemostático. A pesar de utilizar dosis altas, durante la CEC es difícil mantener una concentración constante de APROTININA en niños ⁽¹⁰⁹⁾ dada la importante hemodilución. Esta dificultad es menor si se utilizan dosis según superficie corporal, además de tener en cuenta el volumen de cebado ⁽¹⁸²⁾ y de asegurar una adecuada monitorización de las concentraciones plasmáticas de APROTININA.

Entre los inconvenientes de este régimen de APROTININA a altas dosis en niños, cabe destacar la sobrecarga de volumen que representan los 50 ml de cada vial de APROTININA. Este volumen adicional aumenta aún más la hemodilución, contribuyendo a la alteración de los factores de la coagulación que ya se encuentran disminuidos en estos niños. Un ejemplo podría ser un niño de 18 meses con una superficie corporal de 0,41 y 10 kg de peso sometido a una cirugía reparadora con CEC de 4 horas de duración. Este niño según el protocolo de Hammersmith hubiera recibido 288,64 mg de APROTININA, que representa un volumen adicional de 200 ml.

En cuanto a la eficacia clínica de la APROTININA a altas dosis, se pudo observar como el efecto beneficioso de la APROTININA se mantuvo durante las primeras 24 horas del postoperatorio, con un volumen de sangre saliendo por los drenajes significativamente menor en aquellos niños que habían recibido el fármaco respecto al grupo control. No se pudo observar este efecto a las 48 horas de la cirugía. Por lo tanto, en este estudio, la APROTININA protegió frente a la hemorragia durante el período de más riesgo de sangrado que son las primeras 24 horas.

También pudimos observar que el menor sangrado de los pacientes que recibieron altas dosis de APROTININA determinó una menor necesidad de transfusiones, como es lógico. Durante el período intraoperatorio la diferencia en la necesidad de transfusión no fue significativa, pero sí a las 6 horas para el consumo de hematíes, plasma y plaquetas y para la transfusión global de hematíes, siendo mayor en el grupo control. Esto es sin duda una disminución del riesgo de complicaciones de la cirugía cardíaca pediátrica.

En esta línea hay grupos de trabajo que han observado una eficacia clínica de la APROTININA en cirugía cardíaca del adulto, tanto si se administra a dosis altas^(30,36,41-44) como si se emplea a dosis bajas⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾. Entre los autores que demuestran la eficacia de este fármaco en la población pediátrica se encuentran Müller⁽⁵¹⁾, Hazan⁽¹³⁵⁾, Dietrich⁽⁵⁴⁾, Mossinger⁽¹¹³⁾, Herynkop⁽⁵³⁾, Penkoske⁽⁵⁶⁾, D'Errico⁽⁵⁸⁾, Jaquiss⁽¹³⁹⁾ y Tweddell⁽¹⁴⁰⁾. Carrell⁽¹⁴⁵⁾ encuentra que la APROTININA a altas dosis sólo es eficaz en disminuir las pérdidas hemáticas en los niños de alto riesgo para el sangrado. Otros trabajos demuestran la poca eficacia de la APROTININA en cirugía cardíaca pediátrica para el control de las pérdidas sanguíneas. Entre ellos destaca Boldt⁽⁵²⁾, Davies⁽⁵⁹⁾, Rannucci⁽¹³⁷⁾ y Williams.⁽¹⁸³⁾

Todo hace pensar que no hay consenso entre los distintos equipos de trabajo sobre la eficacia de la APROTININA en la población pediátrica ⁽¹⁸¹⁾. Quizás pueda deberse a la poca homogeneidad a la hora de diseñar los trabajos, siendo la población pediátrica una muestra con grandes contrastes en cuanto a la edad, diagnósticos y técnicas quirúrgicas a realizar. Por ello, en la literatura se puede encontrar gran variedad de estudios sobre la APROTININA y su comportamiento en el control de la hemorragia y consumo de hemoderivados, no quedando inequívocamente demostrada su eficacia en los niños. No obstante, en esta Tesis la APROTININA ha sido claramente eficaz.

Otro aspecto interesante que nos propusimos fue el de observar el mecanismo hemostático de la APROTININA. En este trabajo hemos podido confirmar, tal como sucede en los adultos ^(30,32-34,38,42-44,55), que el sistema hemostático de los niños que han recibido APROTININA a dosis altas se halla protegido del efecto deletéreo que causa en él la circulación extracorpórea y la hipotermia.

La APROTININA es un potente inhibidor de la kaliceína a unas concentraciones plasmáticas elevadas. No se determinaron niveles en sangre pero es de suponer que en este trabajo se han alcanzado los niveles plasmáticos necesarios para producir esta inhibición, ya que se ha observado poca generación de trombina en el grupo que ha recibido APROTININA a altas dosis a pesar de una correcta anticoagulación con heparina, como han observado otros autores ^(106,109,185-87). Por problemas logísticos no se pudo monitorizar la concentración plasmática de APROTININA. Pocos trabajos incluyen este dato ^(34,54,109,184). Otros autores llegan a iguales conclusiones sobre las concentraciones plasmáticas de APROTININA que hay que alcanzar para conseguir su efecto hemostático, al valorar la inhibición de la trombina mediante otros parámetros de la coagulación ⁽⁷⁸⁾, aunque, hay quienes afirman no haber encontrado diferencias entre los grupos estudiados ^(37,115).

Siguiendo en esta línea de trabajo, hemos podido observar que analizando el complejo plasmina-antiplasmina (PAP) como parámetro de la fibrinólisis, éste se halla muy

elevado en el grupo control, confirmándose una alta generación de plasmina durante la CEC que se mantiene durante las primeras horas del postoperatorio. Este aumento también se observa en el grupo que recibió APROTININA pero los valores son mucho menores y descienden rápidamente.

Teniendo en cuenta los productos de degradación del fibrinógeno (PDFgF), como otro parámetro de valoración de la fibrinólisis, hemos podido observar que no se encuentran elevados en el grupo que recibió APROTININA. Este hallazgo junto con el hecho de una menor generación de los complejos plasmina-antiplasmina resaltaría el importantísimo mecanismo de inhibición de la administración de la APROTININA a altas dosis sobre la fibrinólisis, evitando la formación de plasmina durante la CEC.

Sin embargo, hay trabajos ^(36,188,189) cuyos resultados no muestran una excesiva fibrinólisis durante la CEC. Teufelsbauer et al ⁽¹⁸⁵⁾ realizaron un trabajo en 14 pacientes sometidos a cirugía cardíaca y encontraron que durante la CEC, la activación de la coagulación ocurre antes que la activación de la fibrinólisis. En este trabajo se observó una hiperfibrinólisis postCEC que atribuyeron directa o indirectamente a la activación de la coagulación durante la CEC. Contrariamente, Havel et al ⁽³⁷⁾, encontraron un aumento de los PDFgF y una disminución de los complejos trombina-antitrombina III (TAT) en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca que habían recibido APROTININA, sugiriendo que tan sólo hay una disminución de la hiperfibrinólisis.

Existen dudas acerca de la relación de la fibrinólisis con el sangrado postCEC y si éste se puede prevenir mediante el uso de la APROTININA a dosis altas. En respuesta a la primera cuestión, hay autores que sugieren una estrecha correlación entre la fibrinólisis y el volumen de las pérdidas sanguíneas por los tubos de drenaje ^(123,190). La administración de APROTININA está asociada a una reducción plasmática de la concentración de PDFgF y PAP, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca ^(36,191). Estos datos son similares a los que muestran los trabajos que han utilizado el antifibrinolítico sintético, el ácido tranexámico durante la CEC ⁽¹⁹²⁾.

Dietrich et al ⁽⁵⁴⁾ encontraron una reducción dosis-dependiente de la fibrinólisis (PDFgF y dímero-D) y una reducción en la activación de la coagulación (antitrombina-III); también observaron como nosotros, una disminución en la generación de trombina (fragmento₁₊₂ de la protrombina).

Nuestro trabajo aporta resultados concluyentes al estudiar la actividad y la función de las plaquetas en la administración intraoperatoria de APROTININA. Hemos valorado la activación de las plaquetas mediante la proteína selectina-P de la membrana plaquetar (CD-62) y las proteínas lisosomales (CD-63). La selectina-P es una proteína que se encuentra depositada en los gránulos- α de las plaquetas y se expone selectivamente en la superficie de las plaquetas activadas por la trombina⁽¹⁰⁴⁾. Trabajos publicados recientemente sugieren que esta proteína aparece expuesta en algunas situaciones clínicas implicadas en la activación plaquetar⁽¹⁹³⁾. El anticuerpo que reconoce la selectina-P es el CD-62⁽¹⁰⁴⁾. Asimismo, otra proteína (53-KD-proteína) que se encuentra en los lisosomas de las plaquetas también es expuesta en la superficie de aquellas que se han activado. El anticuerpo que reconoce el lisosoma 53-KD-proteína es el CD-63⁽¹⁹⁴⁾.

En nuestros resultados hemos podido constatar que ambos anticuerpos monoclonales se hallan elevados durante la CEC. Los valores obtenidos en los dos grupos de este estudio son similares, por lo que no parece que la APROTININA ejerza ninguna acción sobre la activación de las plaquetas cuando se utilizan estos anticuerpos monoclonales para su análisis. Otros autores como Marx⁽¹¹⁴⁾ y Wahba⁽¹⁸⁹⁾ tampoco han podido demostrar que la APROTININA ejerza acción alguna sobre la activación de las plaquetas que se han activado por acción de la heparina⁽¹⁹⁵⁾, de la trombina y plasmina y del propio circuito de la CEC, al ser monitorizada la activación mediante la proteína selectina-P.

En nuestro trabajo también hemos profundizado en la acción de la APROTININA a altas dosis sobre la disfunción plaquetar que tiene lugar durante la CEC. A partir de la valoración de las glicoproteínas de la membrana plaquetar GpIb y IIb-IIIa hemos estudiado si hay pérdida de receptores de esta membrana durante la CEC⁽¹⁸⁰⁾.

Se han monitorizado mediante los anticuerpos monoclonales CD42 que reconoce el receptor de la glicoproteína GpIb para el factor VIII von Willebrand y CD41 que reconoce el receptor GpIIb/GpIIIa para el fibrinógeno ⁽¹⁸⁰⁾.

Al no observarse diferencias significativas entre los dos grupos de este trabajo al valorar la evolución cuantitativa de los receptores plaquetares, no parece que la APROTININA actúe preservándolos cuantitativamente. Además, tampoco hemos encontrado diferencias significativas al comparar estos resultados con el valor basal de receptores. Cabe pensar, a la luz de estos resultados, que durante la CEC no hay pérdida de receptores de la membrana plaquetar, hecho corroborado por otros autores ^(33,180,196). Tampoco hemos encontrado alteración en el grado de degranulación plaquetar. Una hipótesis para explicar el mecanismo de acción de la APROTININA sobre la función plaquetar podría ser que los productos de degradación del fibrinógeno-fibrina (PDFgF) fueron menores en el grupo tratado con APROTININA respecto al grupo control, siendo bien conocida la acción antiagregante plaquetar de los PDFgF.

Tenemos que decir que son pocos los estudios realizados en este aspecto. Van Oeveren y cols ⁽³³⁾ realizaron un estudio de las glicoproteínas de membrana plaquetaria en tres grupos de pacientes adultos, placebo y dos grupos tratados con diferentes dosis de APROTININA. Valoraron la evolución cuantitativa de la GpIb y de la IIb/IIIa, así como el funcionalismo de la GpIIb-IIIa mediante fijación del fibrinógeno. Constataron un claro descenso de la GP Ib durante la CEC, presente ya a los cinco minutos de haberse iniciado la CEC en el grupo placebo. Sin embargo, no objetivaron un descenso en los niveles de la GpIIb/IIIa. Este último resultado lo relacionaron con el empleo de oxigenadores de membrana, que preservan mejor el funcionalismo plaquetar, y con la solución de cebado de la bomba que contenía albúmina, reductora de la interacción de la GpIIb/IIIa con las superficies y, por tanto, de la pérdida de este receptor. Nosotros también hemos utilizado el oxigenador de membrana y albúmina en el cebado y tampoco hemos observado un descenso significativo de las GpIIb-IIIa en ninguno de los grupos.

Posteriormente Lu y cols ⁽³⁸⁾ estudiaron la evolución de la glicocalicina, el fragmento de la GpIb que contiene los lugares de unión para el factor von Willebrand, durante la CEC en pacientes con y sin APROTININA. No observaron un aumento significativo en ninguno de los grupos.

Cramer y cols ⁽¹⁹⁶⁾ han demostrado recientemente que la reducción de GpIb en la superficie de las plaquetas viene determinada por una redistribución de la GpIb desde las superficies plaquetares a la superficie del sistema canalicular de las plaquetas. De ahí se podría pensar, que el deterioro funcional del receptor plaquetario para el factor de von Willebrand durante la CEC sería la consecuencia de una redistribución de la GpIb producida durante la CEC y cuyo mecanismo todavía quedaría por establecer más que una pérdida de estos receptores ⁽¹⁹⁷⁾.

La disfunción plaquetar observada durante la CEC también se puede explicar al encontrar una agregación plaquetar alterada. Por ello, el siguiente paso que realizamos fue estudiar la agregación de plaquetas normales incubadas con plasma de pacientes pertenecientes a los dos grupos de nuestro estudio. Tras añadir un agente proagregante como el colágeno y ADP, obtuvimos una agregación defectuosa con el plasma de pacientes del grupo control que no observamos con el plasma de pacientes tratados con APROTININA. Por tanto, en nuestro estudio existe un efecto de protección plaquetaria por la APROTININA.

Al igual que nuestro grupo, Lu y cols ⁽³⁸⁾ encuentran que la agregación plaquetaria a la ristocetina fue marcadamente defectuosa en el grupo placebo, hecho que no se constató en el de la APROTININA. La preservación del funcionalismo plaquetar se ha objetivado especialmente con altas dosis de APROTININA.

Boldt et al ⁽¹⁹⁸⁾ así como otros autores ⁽¹⁹⁹⁾, encontraron una agregación plaquetar disminuida en todos los pacientes después de la CEC, sin presentar diferencias aquellos que habían recibido APROTININA. Friedenberg et al ⁽¹⁹⁹⁾, demostraron una agregación defectuosa con los tres inductores (adrenalina, colágeno y ADP) en los pacientes sometidos a CEC y tratados con APROTININA.

Todas estas observaciones también podrían explicarse a través de la acción de la heparina al unirse a las plaquetas, especialmente las activadas ^(195,200). Esta unión parece que tiene lugar en las GPIb ⁽²⁰¹⁾, por lo que si se cuantifican estos receptores mediante anticuerpos monoclonales, el conteo será inferior, ya que están ocupados por la heparina. Se ha visto que la APROTININA se une a la heparina ⁽²⁰²⁾ dejando libres las GpIb, por lo que el conteo de los receptores será mayor. Sin embargo, en nuestros resultados no se observó un conteo mayor de receptores en el grupo tratado con APROTININA.

Otro factor importante a tener en cuenta en la disfunción plaquetar es la plasmina; ésta es un agonista y un inhibidor plaquetar, determinado por la concentración de APROTININA y por la temperatura ⁽⁷⁶⁾. A 37°C la plasmina causa un cambio conformacional con redistribución de los receptores GpIb que pasan de la superficie a los sistemas canaliculares de las plaquetas, siendo un mecanismo reversible⁽²⁰³⁾, cuyo resultado es un contaje de receptores menor. Con la administración de APROTININA a dosis altas no se observa esta "pérdida" de receptores debido a que se genera menos plasmina. Hay autores que no han observado ningún efecto beneficioso de la APROTININA en la función plaquetar ^(31,44,204).

Todo ello hace pensar que el deterioro de la hemostasia postoperatoria en los pacientes no tratados con APROTININA se puede atribuir a un efecto deletéreo sobre la adhesión y la agregación plaquetares, mientras que la APROTININA produce un efecto protector sobre estos receptores específicos de las plaquetas ⁽³⁸⁾. No se ha demostrado que este efecto se mantenga en el postoperatorio ^(49,58).

Uniendo estos datos con los resultados que hemos obtenido en nuestro estudio de la inhibición de la fibrinólisis y la coagulación por parte de la APROTININA, consideramos que la menor generación de trombina y plasmina con disminución de los PDFFbg, conlleva como consecuencia una preservación de la función plaquetaria, que redundará en la eficacia hemostática del fármaco aquí utilizado. Es decir, que la APROTININA, por mecanismos que no son directos sobre las plaquetas, mejora la función de éstas.

La APROTININA es fármaco seguro para ser utilizado en la población pediátrica. En nuestra casuística no ha habido ninguna reacción alérgica atribuible a la administración de APROTININA. Se administró lentamente en los primeros minutos con una estrecha vigilancia hemodinámica. No realizamos dosis test en ningún paciente y tampoco hubo reexposiciones al fármaco. Aunque varios trabajos encuentran también que la APROTININA es segura ^(36,54,109,113), hay otros que han observado reacciones de hipersensibilidad, incluso shock anafiláctico ^(158-161,205-212).

El grupo de Dietrich⁽¹⁶⁰⁾ ha observado que la APROTININA es un fármaco seguro para utilizarlo en niños. Ellos lo han utilizado en 6000 ocasiones, al igual que el grupo francés de Pouard⁽¹⁶⁰⁾. Exceptuando las reacciones de hipersensibilidad, estos autores no han encontrado otros problemas atribuibles a este fármaco. Además se ha constatado en muchas instituciones que los cirujanos cardíacos no quieren operar sin APROTININA, por considerar que su uso mejora mucho la hemostasia durante la cirugía.

Se ha llevado a cabo un trabajo retrospectivo de todos los pacientes reexpuestos a la APROTININA entre enero de 1988 a marzo de 1995 en el German Heart Center, en Munich, para valorar la prevalencia de esta reacción adversa⁽¹⁵⁸⁾. Un total de 6000 pacientes recibieron APROTININA entre los cuales, 248 eran reexposiciones. Hubo siete reacciones adversas a la APROTININA. La incidencia de reacción adversa en los adultos fue del 2,7% en reexposiciones (5/183) y de 1,2% en la población pediátrica (3/254) en reexposiciones, con una incidencia global del 1,8% (8/437). Estos resultados difieren de los aportados por otros autores. Schulze et al⁽²⁰⁹⁾, publican una incidencia de 5,8% reacciones alérgicas tras la reexposición a la APROTININA, Diefenbach et al⁽¹⁵⁹⁾ una frecuencia de 6% y Ceriana et al⁽²⁰⁷⁾ un paciente en 200 reexposiciones. Estas diferencias observadas en los resultados de estos autores quizás sean debidas a la gran variedad en la severidad de los síntomas de las reacciones adversas.

Weipert y cols⁽²¹¹⁾, han demostrado que en el 47% de los pacientes los anticuerpos IgG contra la APROTININA se desarrollaron durante las 6 semanas siguientes a la intervención. y que el 39% de los pacientes seguían mostrando niveles plasmáticos medibles de IgG durante 48 meses.

Börher et al⁽²⁰⁶⁾, describen un paciente que experimentó hipotensión brusca y rubor tras la administración de una dosis alta de APROTININA.

El grupo de Dietrich⁽¹⁸²⁾ ha reportado dos reacciones severas ante un total de 1800 aplicaciones de APROTININA en niños. Se trataba de reintervenciones y de niños que ya habían recibido el fármaco anteriormente.

Cohen y cols⁽²⁰⁵⁾, describen una reacción anafiláctica severa en un niño al que se le administró APROTININA por primera vez. El shock hemodinámico que presentó pudo ser tratado con éxito al iniciarse inmediatamente la CEC.

La administración de un fármaco que afecte al sistema hemostático del organismo conlleva la posibilidad de provocar un desequilibrio en los mecanismos de la coagulación y la fibrinólisis, que puede traducirse clínicamente en la aparición de tromboembolismo. En nuestra casuística no se objetivó ningún fenómeno trombótico valorado en el período postoperatorio mediante ecocardiograma. Cabe valorar si los métodos utilizados han sido lo suficientemente rigurosos y fiables para poder sacar estas conclusiones. En nuestro estudio se efectuó mediante la visualización directa del catéter central tras ser retirado, además de realizar ecocardiogramas seriados de control en el postoperatorio. Ninguno de ellos es capaz de detectar la presencia de microémbolos y por tanto no podemos asegurar que nuestros pacientes no presentaran esta complicación.

Se ha visto que con el ácido tranexámico, que actúa bloqueando la fibrinólisis, ha habido cierre precoz de la fenestración realizada en los procedimientos de Fontan^(144,146), aunque otros autores no lo han observado⁽¹⁶³⁾. Esto podría confirmar que la APROTININA posee otras propiedades aparte de su acción antifibrinolítica, siendo por ello, un fármaco seguro en estos procedimientos⁽¹⁴⁰⁾, aunque tampoco está exenta de esta complicación⁽¹⁶²⁾. Por ello, cuando hablamos de fármacos antifibrinolíticos es difícil llegar a un consenso sobre las posibles complicaciones tromboembólicas que pueden desencadenar.

Hay autores que defienden que esta complicación se debe más que a los efectos adversos de la APROTININA, a los niveles bajos de ATIII facilitando la aparición de trombosis, aunque otros mantienen que es debida no a alteraciones en la hemostasia sino a los bajos flujos de la CEC con disminución en la perfusión pulmonar y a la coagulopatía de base⁽¹⁴⁴⁾.

Penkoske y cols⁽⁵⁶⁾, en un estudio realizado en 80 niños intervenidos de cardiopatías congénitas, han encontrado que en el grupo tratado con APROTININA (n=35), tres de ellos tuvieron episodios de trombosis. Trabajos realizados en adultos^(213, 214), muestran una prevalencia de complicaciones tromboembólicas alrededor de un 6%.

La APROTININA se elimina en el túbulo proximal y produce una diuresis ahorradora de potasio; la degradación metabólica activa se realiza a nivel lisosomal^(24,111). Por ello, es posible que una sobredosis de APROTININA produzca disfunción renal⁽³⁶⁾. Nuestros resultados reflejan un aumento no significativo de la diuresis intraoperatoria en aquellos niños que recibieron APROTININA, aunque sin llegar a alterar la función renal, siendo ésta valorada desde el punto de vista clínico, por lo tanto de forma poco específica. Sundt et al⁽¹⁴²⁾ observaron una influencia negativa del empleo de la APROTININA durante hipotermia profunda con parada circulatoria sobre la función renal y la coagulación en el adulto. Ranucci⁽¹³⁷⁾ al utilizar dosis bajas de APROT (30,000 KIU/kg, dosis única en el cebado) pudo observar una moderada disfunción tubular atribuible a este fármaco, por lo que recomienda tener precaución al utilizar dosis más altas. En un estudio realizado por Faulí⁽¹⁶⁷⁾ de nuestro grupo, las dosis altas de APROTININA producían en pacientes sin afectación renal previa, un patrón de disfunción tubular de larga duración aunque sin repercusiones clínicas. No se dispone de esta información en niños. Sin embargo, la mayoría de los parámetros bioquímicos utilizados en estos estudios para valorar la función renal solo permiten detectar alteraciones groseras. En este trabajo se utilizaron parámetros específicos de disfunción tubular, encontrando alteraciones no descritas anteriormente.

Sin embargo, un estudio realizado por Lemmer et al⁽²¹⁵⁾, en 216 pacientes adultos sometidos a cirugía de puentes coronarios con CEC, muestra un aumento transitorio y no significativo de los niveles plasmáticos de creatinina tanto en los pacientes tratados con APROTININA a dosis altas (20/108) como en el grupo placebo (13/108). Coniff⁽¹⁴⁶⁾ tampoco observó problemas renales atribuibles a la APROTININA en un estudio multicéntrico realizado en adultos que iban a ser sometidos a recambio valvular.

Por tanto, aunque la APROTININA no carece de efectos trombóticos y renales, en nuestro estudio éstos no se manifestaron clínicamente.

A continuación se discuten los resultados encontrados en el Estudio II, es decir en la administración de APROTININA en niños de peso inferior a 10 kg, comparando su uso intraoperatorio con la continuación del tratamiento en el postoperatorio.

ESTUDIO II.- El problema hemostático en cirugía cardíaca pediátrica se prolonga en el postoperatorio, debido a la mayor complejidad de las intervenciones y mayor riesgo de sangrado, siendo especialmente evidente en los niños más pequeños. Uno de los motivos de confusión en la información disponible del uso de APROTININA en cirugía cardíaca pediátrica es la inclusión de niños de muy distinto peso.

Por esta razón, se hizo el segundo estudio en esta Tesis para saber si, además del intraoperatorio se obtenían ventajas de seguir la administración de la APROTININA en el postoperatorio. En este estudio todos los niños recibieron el fármaco antifibrinolítico, unos en el intraoperatorio y el resto lo mantuvo hasta 4 horas después de la intervención. Fue un estudio sólo de eficacia clínica de dos regímenes ya que no se consideró ético dejar a este grupo, de alto riesgo para el sangrado, sin tratamiento. Este estudio incluyó solo niños cuyo peso era inferior a 10 kg debido a que este grupo de población pediátrica posee unas características especiales con gran tendencia al sangrado y gran dificultad en el manejo de esta complicación.

Durante la realización de los primeros casos de este estudio tuvimos la impresión que la APROTININA en el postoperatorio era eficaz desde el punto de vista clínico; por ello, 4 niños que fueron randomizados en el grupo intraoperatorio salieron fuera de estudio y se les administró APROTININA hasta 4 horas después de finalizar la cirugía, ya que durante la intervención sangraron mucho. Este tipo de acción tiene una influencia negativa sobre el tamaño de la muestra y, por tanto, sobre el protocolo de investigación. Pero los problemas éticos que suponen dejar sin tratamiento a unos pacientes cuando se cree que éste sea útil, preponderó en nuestro estudio.

En este estudio quisimos valorar si la administración de la APROTININA hasta el postoperatorio inmediato podría mantener el efecto beneficioso de este fármaco sobre el sangrado. Sin embargo, la administración de APROTININA a dosis altas durante la cirugía y hasta 4 horas después de la intervención no consiguió disminuir el sangrado de forma diferente al grupo que solo la recibió intraoperatoriamente en las 24 horas siguientes a la cirugía, aunque estos resultados podrían estar sesgados por ser una muestra pequeña y poco homogénea en cuanto al tipo de intervención y tiempo de CEC. Sólo se observaron diferencias significativas en el consumo de plaquetas a las 6 horas del postoperatorio, siendo mayor en el grupo que recibió APROTININA sólo hasta el final de la cirugía.

Los resultados que hemos obtenido no muestran que la APROTININA administrada hasta 4 horas después de la cirugía proporcione una eficacia clínica mayor que la administrada sólo en el intraoperatorio. Los pacientes de este estudio mantuvieron un comportamiento similar en cuanto a las pérdidas sanguíneas y a la necesidad de hemoderivados.

En este segundo estudio tampoco hubo ninguna complicación atribuible a la administración de APROTININA. Podemos decir que este fármaco se mostró seguro en este grupo de población pediátrica de peso inferior a los 10 kg, aunque queda por aclarar qué sucederá en una nueva exposición al fármaco en cuanto a reacciones alérgicas.

Algunos grupos de trabajo han propuesto estudios similares al nuestro sin llegar a ninguna conclusión. El grupo de Popov-Cenic⁽⁴⁹⁾, administró APROTININA a dosis bajas durante el primer día del postoperatorio sin resultados concluyentes. D'Errico y cols⁽⁵⁸⁾ argumentan la necesidad de nuevos trabajos encaminados a estudiar el efecto de la APROTININA administrada de forma continua en el postoperatorio, hasta la extubación del paciente, para poder observar si se acorta el período de ventilación mecánica y los días de estancia en la Unidad de vigilancia intensiva y así disminuir la respuesta inflamatoria que aún se halla elevada en el postoperatorio.

Hay autores que sostienen que la actividad antifibrinolítica de la APROTININA se mantiene en el postoperatorio^(191,216) puesto que queda atrapada dentro del coágulo y prosigue su acción a pesar del aclaramiento renal. Además, la inhibición que la APROTININA ejerce sobre la plasmina limita la generación de los lugares de unión para el plasminógeno y el activador tisular del plasminógeno (t-PA) en el coágulo de fibrina⁽²¹⁷⁾.

Por otro lado, Huang y cols⁽¹²¹⁾ sugieren que la menor alteración de la hemostasia que ellos han observado en el postoperatorio de los niños tratados con APROTININA se puede atribuir a la prevención de la hiperfibrinólisis que este fármaco ejerce cuando se administra durante la CEC.

Por el contrario, otros grupos han observado como la cirugía mayor se acompaña de un período de hipofibrinólisis en el postoperatorio, debido a la liberación de grandes cantidades del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) a partir de las células endoteliales estimuladas^(179,218-220), confirmándose este efecto también después de la CEC⁽¹⁸²⁾.

La eficacia clínica de este protocolo de administración es dudosa. Creemos en la necesidad de realizar nuevos trabajos con más número de niños siendo, si es posible, más homogéneos en cuanto a edad y diagnósticos, con una revisión minuciosa de la sobrecarga de volumen y, por tanto, de la hemodilución (volumen del cebado, volumen de la APROTININA administrada, volumen que representan las transfusiones) que en este estudio no se hizo.

Cabe valorar la necesidad de realizar un estudio completo de la hemostasia para ver si la APROTININA administrada hasta varias horas después de la intervención es eficaz a nivel biológico. Quizás sea necesario administrarla más horas hasta que el estado de hiperfibrinólisis que presentan estos niños esté totalmente bloqueado y se haya superado la grave disfunción plaquetar, uno de los factores que más influye en el sangrado durante el postoperatorio de la cirugía cardíaca con CEC. Estos son puntos no estudiados en esta Tesis que pueden tener gran importancia para definir el protocolo más eficaz de administrar APROTININA.

Resumiendo todos los resultados obtenidos podemos decir que, de los dos estudios que componen esta Tesis se deduce la seguridad de la administración de la APROTININA a dosis altas en cirugía cardíaca pediátrica. Del estudio en niños de más de 10 Kg se deduce la eficacia de la APROTININA a dosis altas y se define el patrón hemostático de la misma. Del estudio en niños por debajo de 10 kg, no podemos deducir la mayor eficacia de la APROTININA administrada en el intraoperatorio y postoperatorio frente a su uso únicamente intraoperatorio.

VIII.-CONCLUSIONES:

1.- La APROTININA a dosis altas se mostró eficaz en el control del sangrado tras la cirugía de las cardiopatías congénitas bajo circulación extracorpórea, en los niños de más de 10 Kg de peso.

2.- La necesidad de hemoderivados de los niños de más de 10 Kg sometidos a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, fue menor en los niños que recibieron APROTININA a dosis altas.

3.- La APROTININA a dosis altas se muestra como un fármaco seguro en niños de todos los pesos incluidos en los estudios de esta Tesis..

4.- En los niños de más de 10 Kg hemos podido demostrar el mecanismo de acción de la APROTININA a dosis altas, observándose su efecto antifibrinolítico mediante el descenso en las concentraciones plasmática de los productos de degradación del fibrinógeno-fibrina (PDFgF) y de los complejos plasmina-antiplasmina (PAP).

5.- En los niños de más de 10 Kg hemos podido confirmar que la APROTININA a dosis altas es capaz de inhibir la activación de la coagulación, obteniéndose una menor generación de trombina monitorizada mediante el fragmento $_{1+2}$ de la protrombina.

6.- Altas dosis de APROTININA administradas a niños de más de 10 Kg, parece que no influyen en la activación plaquetaria, cuando se utilizan para su análisis la proteína selectina-P de la membrana plaquetar y la proteína lisosomal 53-KD .

7.- Al estudiar si la APROTININA a dosis altas influye en la preservación de las Gps de membrana plaquetar (GpIb y GpIIb-IIIa) en los niños de más de 10 Kg, hemos observado que la función plaquetar se halla protegida tanto a nivel cuantitativo, ya que no se ha observado pérdida de receptores de la membrana plaquetar monitorizada mediante los Ac monoclonales CD42 y CD41, como a nivel cualitativo ya que se preserva la función de estos receptores.

8.- Hemos analizado la agregación plaquetar en el grupo de niños de más de 10 Kg, pudiendo demostrar una mejor agregación de las plaquetas de aquellos niños que habían recibido altas dosis de APROTININA.

9.- En los niños de menos de 10 Kg no hemos podido demostrar que la administración de APROTININA a dosis altas hasta 4 horas después de la cirugía sea más eficaz en disminuir el sangrado y en las necesidades de hemoderivados, que el régimen que finaliza en quirófano.

10.- A la vista de los resultados obtenidos en este trabajo, aconsejamos la administración de APROTININA en la cirugía de las cardiopatías congénitas, según el protocolo de altas dosis de Hammersmith (si la superficie corporal del niño es inferior a $1,16 \text{ m}^2$ la dosis es 240 mg/m^2 en bolus y en el cebado, seguido de una perfusión horaria de 56 mg/m^2 ; si la superficie corporal es mayor a $1,16 \text{ m}^2$ la dosis es la misma que la del adulto), establecido por Royston.

BIBLIOGRAFIA :

- 1.- Engle MA. *50th anniversary historical article. Congenital heart disease.* J Am Coll Cardiol 1999 Mar 15; 33 (4): 905-8.
- 2.- Jonas RA. *Advances in surgical care of infants and children with congenital heart disease.* Curr Opin Pediatr. 1995; 7(5): 572-9.
- 3.- Jacobson FC. *Anestesia en niños con cardiopatía congénita. Manual de anestesia pediátrica.* Mosby 1991; 11: 231-233.
- 4.- Kirklin JK. *The postperfusion Syndrome: Inflammation and damaging effects of cardiopulmonary bypass.* In: Cardiopulmonary bypass: current concepts and controversies. ED Tinker JH. Sanders. 1989; 7: 131-46.
- 5.- Kirklin JK, Westaby S, Blackstone JW, et al. *Complement and damaging effects of cardiopulmonary bypass.* Thorax 1983; 86: 845-57
- 6.- Edmunds LH, Colman RW, Niewiarowski S. *Blood-surface interactions during cardiopulmonary bypass.* In: Friedel N, Hetzer R, Royston D, editors. Blood use in cardiac surgery. New York: Springer-Verlag, 1991: 27-36.
- 7.- Kluft C. *Pathomechanisms of defective hemostasis during and after extracorporeal circulation: contact phase activation.* In: Friedel N, Hetzer R, Royston D, editors. Blood use in cardiac surgery. New York: Springer-Verlag, 1991: 10-15.
- 8.- Bachmann F, McKenna R, Cole ER, et al . *The hemostatic mechanism after open heart surgery.* In: *Studies on plasma coagulation factors and fibrinolysis in 512 patients after extracorporeal circulation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 70: 76-85.
- 9.- Cooper J, Slogoff S. *Hemodilution and priming solutions for cardiopulmonary bypass.* In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR, ed. Cardiopulmonary bypass: principles and management. Baltimore. Williams & Wilkins, 1993: 124-127.
- 10.- Milam JD, Austin SF, Nihill MR, Keats AS, Cooley DA. *Use of sufficient hemodilution to prevent coagulopathies following surgical correction of cyanotic heart disease.* J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89: 623-9.

- 11.- Greely WJ, Ungerleider RM, Smith LH, et al. *The effects of deep hypothermia cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral blood flow in infants and children.* J Thorac Cardipvasc Surg 1989; 97: 737-45.
- 12.- Newburger JW, Jonas RA, Werhovsky G et al. *A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermia circulatory arrest vs low flow cardiopulmonary bypass.* N Engl J Med. 1993; 329: 1057-64.
- 13.- Barratt-Boyes BG. *Complete correction of cardiovascular malformations in the first two years of life using profound hypothermia.* In: *Heart Disease in Infancy* (eds) Barratt-Boyes BG, Neutze JM and Harris EA. Churchill Livingstone, Edinburg, 1973; p35.
- 14.- Ekert H, Gilchrist GS, Stauton R, Hammond D. *Hemostasis in cyanotic congenital heart disease.* J Pediat. 1970; 76: 221.
- 15.- Kawamura M, Minamikawa O, Yokochi H, et al. *Safe limit of hemodilution in cardiopulmonary bypass comparative analysis between cyanotic and acyanotic congenital heart disease.* Japanese Journal Surg. 1980; 10: 206-11.
- 16.- Jobes D, Nicolson S, Steven J, Manno C. *Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1993; 55: 1277-84.
- 17.- Maurer H, McCue C, Caul J, Still W. *Impairment platelet aggregation in congenital heart disease.* Blood 1972; 40: 207-16.
- 18.- Kern FH, Morana NJ, Sears JJ, Hickey PR. *Coagulation deffects in neonates during cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1992; 54: 541-46.
- 19.- Bick RI, Schmalhorst Sw, Arbegast NR. *Alterations of hemostatis associated with cardiopulmonary bypass.* Trombosis Reseach. 1976; 8: 285-91.
- 20.- Khuri SF, Wolfe JA, Josa M et al. *Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104: 94-107.

- 21.- Woodman RC, Harker LA. *Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass*. Blood 1990; 76: 1680-97.
- 22.- Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD, et al: *Dipyridamole preserved platelets and reduced blood loss after cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96: 332-41.
- 23.- Aren C, Feddersen K, Rådegran K. *Effects of prostacyclin infusion on platelet activation and postoperative blood loss in coronary bypass*. Ann Thorac Surg 1983; 36: 49.
- 24.- Verstrate M. *Clinical application of inhibitors of fibrinolysis*. Drugs 1985; 29: 236-61.
- 25.- Nilsson IM, Andersson L, Björkamn SE. *Epsilon-aminocaproic acid (E-ACA) as a therapeutic agent. Based on 5 years clinical experience*. Acta Medica Scandinavica 1966; Suppl, 448:1-46.
- 26.- McClure PD, Izsak J. *The use of epsilon aminoaproic acid to reduce bleeding during cardiac bypass in children with congenital heart disease*. Anesthesiology 1974; 40: 604-8.
- 27.- Vander Salm TJ, Ansell JE, Okike ON, Marsicano TH, Lew R, Stephenson WP, Rooney K. *The role of epsilon aminocaproic acid in reducing bleeding after cardiac operation: A double-blind randomized study*. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95: 538-40.
- 28.- Rocha E, Llorens R, Páramo JA, Arcas R, Cuesta B, Martin Trenor A. *Does desmopressin acetate reduce blood loss after surgery in patients on cardiopulmonary bypass*. Circulation 1988; 77: 1319-23.
- 29.- Seear MD, Wadsworth LD, Rogers PC, Sheps S, Ashmore PG. *The effect of desmopressin acetate (DDAVP) on postoperative blood loss after cardiac operations in children*. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98: 217-19.
- 30.- Royston D. *The serine antiprotease aprotinin (Trasylol): A novel approach to reducing postoperative bleeding*. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1990; 1: 55-69.
- 31.- Basora M, Gomar C, Escolar G, Pacheco M, Fita G, Rodriguez E, Ordinas A. *Platelet function during cardiac surgery and cardiopulmonary bypass with low-dose aprotinin*. J Cardiothorac Vasc Anesth 1999 Aug;13 (4): 382-7.

- 32.- Royston D, Bidstrup Bp, Taylor KM, Sapsford RN. *Effect of aprotinin on need for blood transfusions after repeat open heart surgery*. Lancet 1987;2:1289-1291.
- 33.- van Oeveren W, Harder MP, Roozendaal KJ, Eijssman L, Wildevuur CRH. *Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovas Surg 1990; 99:788-97.
- 34.- van Oeveren W, Jansen NJ, Bidstrup BP et al. *Effects of aprotinin on haemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg 1987; 44: 640-45.
- 35.- Roath OS, Majer RV, Smith AG. *The use of aprotinin in thrombocytopenic patients: a preliminary evaluation*. Blood Coagulation and fibrinolysis 1990; 1: 235-39
- 36.- Dietrich W, Spannagl M, Jochum M, et al. *Influence of high-dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation patterns in patients undergoing myocardial revascularization*. Anesthesiology 1990; 73: 1119-26.
- 37.- Havel M, Teufelsbauer H, Knöbl P, et al. *The effect of intraoperative aprotinin administration on postoperative bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 968-72.
- 38.- Lu H, Soria C, Commin PL, et al. *Hemostasis in patients undergoing extracorporeal circulation: the effect of aprotinin (trasylool)*. Thromb Haemost 1991; 66: 633-37.
- 39.- Bidstrup BP, Royston D, Taylor KM, Sapsford RN. *Effect of aprotinin on need for blood transfusion in patients with septic endocarditis having open -heart surgery*. Lancet 1988;1:366.
- 40.- Bidstrup BP, Royston D, McGuinness C, Sapsford RN. *Aprotinin reduces bleeding in patients taking aspirin at the time of open heart surgery*. Circulation 1989; 80(4,II): 158 Abstract.
- 41.- Cosgrove III DM, Heric B, Lytle BW, et al. *Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: a placebo- controlled study*. Ann Thorac Surg 1992 Dec; 54: 1031-8.
- 42.- Alajmo F, Calamai G, Perna AM, et al. *High-dose aprotinin: hemostatic effects in open heart operations*. Ann Thorac Surg 1989 Oct; 48: 536-9.

- 43.- Spannagl M, Dietrich W, Beck A, et al. *High-dose aprotinin reduces prothrombin and fibrinogen conversion in patients undergoing extracorporeal circulation for myocardial infarction (letter)*. *Thromb Haemost* 1994; 72: 159-60.
- 44.- Orchard MA, Goodchild CS, Prentice CRM, et al. *Aprotinin reduces cardiopulmonary bypass-induced blood loss and inhibits fibrinolysis without influencing platelets*. *Br J Haematol* 1993; 85: 533-41.
- 45.- Schönberger JP, Everts PA, Ercan H, et al. *Low-dose aprotinin in internal mammary artery bypass operations contributes to important blood saving*. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1172-6.
- 46.- Covino E, Pepino P, Iorio D, et al. *Low-dose aprotinin as blood saver in open heart surgery*. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 414-8.
- 47.- Kawasuji M, Ueyama K, Sakakibara N, et al. *Effect of low-dose aprotinin on coagulation and fibrinolysis in cardiopulmonary bypass*. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1205-9.
- 48.- Hardy JF, Desroches J, Belisle S, et al. *Low-dose aprotinin infusion is not clinically useful to reduce bleeding and transfusion of homologous blood products in high-risk cardiac surgical patients*. *Can J Anaesth* 1993; 40: 625-31.
- 49.- Popov-Cenic S, Urban AE, Nöe G. *Studies on the cause of bleeding before and after surgery with a heart-lung machine in children with cyanotic and acyanotic congenital defects and their prophylactic treatment*. In: McConn R, ed. *The role of chemical mediators in the pathophysiology of acute illness and injury*. New York, Raven Press, 1982: 229-42.
- 50.- Elliot M, Allen A. *Aprotinin in pediatric cardiac surgery*. *Perfusion* 1990; 5: 73-6.
- 51.- Müller H, Alken A, Ziemer G, et al. *Aprotinin in paediatric cardiopulmonary bypass surgery*. *J Cardiothor Anesth* 1992; 6 (suppl 1): 100.
- 52.- Boldt J, Knothe C, Zickmann B, et al. *Comparison of two aprotinin dosages regimens in pediatric patients having cardiac operations: influence on platelet function and blood loss*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 705-11.

- 53.- Herynkopf F, Lucchese F, Pereira E, et al. *Aprotinin in children undergoing correction of congenital heart defects*. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108: 517-21.
- 54.- Dietrich W, Mossinger H, Spannagl M, et al. *Hemostatic activation during cardiopulmonary bypass with different aprotinin dosages in pediatric patients having cardiac operations*. J Thorac Cardiovasc Surg 1993 Apr; 105: 712-20.
- 55.- Royston D. *High-dose aprotinin therapy: a review of the first five year's experience*. J Cardiothorac Vasc Anesth 1992 Feb; 6: 76-100.
- 56.- Penkoske PA, Entwistle LM, Marchak BE, Seal RF, Gibb W. *Aprotinin in children undergoing repair of congenital heart defects*. Ann Thorac Surg 1995, 60(6): 529-32.
- 57.- Codispoti M, Mankad PS. *Management of anticoagulation and its reversal during paediatric cardiopulmonary bypass: a review of current UK practice*. Perfusion 2000 Jun; 15(3): 191-201.
- 58.- D'Errico CC, Shayevitz JR, Martindale SJ, et al. *The efficacy and cost of aprotinin in children undergoing reoperative open heart surgery*. Anesth Analg 1996; 83: 1193-9.
- 59.- Davies M, Allen A, Kort H, Weerasena N, Rocco D, Paul C, Hunt B, Elliot M. *Prospective, randomized, double-blind study of high-dose aprotinin in pediatric cardiac operations*. Ann Thorac Surg 1997; 63: 497-503.
- 60.- Greely W. *Introduction*. Inn: *Trasylol Pediatric Investigational Meeting*. Ann Thorac Surg 1998; 65: S29-30.
- 61.- Mohr R, Golan M, Martinowitz U, Rosner E, Goor DA, Ramot B. *Effect of cardiac operation on platelets*. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 92: 434-41.
- 62.- Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Hessel E, Slichter SJ. *Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: Acquired transient platelet dysfunction associated with selective α -granule release*. Blood 1980; 56: 824-34.
- 63.- Moriau M, Masure R, Hurllet A. *Haemostasis disorders in open heart surgery with extracorporeal circulation*. Vox Sang 1977; 32: 41-51.

- 64.- Mckenna R, Bachmann F, Whittaker B, Gilson Jr, Weinberg M Jr. *The hemostatic mechanism after open-heart surgery. II. Frequency of abnormal platelet functions during and after extracorporeal circulation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 70: 298-308.
- 65.- Zilla P, Fasol R, Groscuth P, Klepetko W, Reichenspurner H, Wolner E. *Blood platelets in cardiopulmonary bypass operations. Recovery occurs after initial stimulation, rather than continual activation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97:379-388.
- 66.- Mammen EF, Koets MH, Washington BC. *Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery.* Semin Thromb Hemostas 1985; 11: 281-92.
- 67.- Fontcuberta J, Gómez JA, Félez J, Borrell M, Brunet S, Rutllant ML. *Alteraciones biológicas de la hemostasia y su correlación con las complicaciones hemorrágicas en la circulación extracorpórea.* Biol Clin Hematol 1980; 2: 245-56.
- 68.- Andrew M, Paes B, Johnston M. *Development of the hemostatic system in the neonates and young infant.* Am J Pediatr Hematol Oncol 1990; 92: 95-104.
- 69.- Paul MN, Currinblay Z, Miller RA, et al. *Trombocytopenia in cyanotic congenital heart disease.* Circulation 1961; 24: 1013-17.
- 70.-Ekert M, Sheers M. *Preoperative and postoperative platelet function in cyanotic congenital heart disease.* J Thorac Cardiovasc Surg 1974; 67: 184-190.
- 71.- Alagille D, Heims D, Guery J, et al. *Les thrombopathies associées aux cardiopathies congénitales; étude de l'hémostase dans cinquante cas.* Rev Franc Clin Biol 1958; 3: 322.
- 72.- Maurer H, McCue C, Caul J, Still W. *Impairment platelet aggregation in congenital heart disease.* Blood 1972; 40: 207-16.
- 73.- Komp D. *Polycythemia in cyanotic heart disease.* J Pediatr 1970; 76:231.
- 74.- Furie B, Furie BC. *Molecular and cellular biology of blood coagulation.* N Engl J Med 1992; 326: 800-6.
- 75.- Winters KJ, Santoro SA, Miletich JP, Eisenberg PR. *Relative importance of thrombin compared with plasmin-mediated platelet activation in response to plasminogen activation with streptokinase.* Circulation 1991; 84:152-60.

76.- Lu H, Soria C, Cramer EM, et al. *Temperature dependence of plasmin-induced activation or inhibition of human platelets*. Blood 1991; 77: 996-1005.

77.- Francis CW, Marder VJ. *Physiologic regulation and pathologic disorders of fibrinolysis*. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. Hemostasis and thrombosis. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1987: 358-79.

78.- Tanaka K, Morimoto T, Yada I, Kusagawa deguchi K. *Physiologic role of enhanced fibrinolytic activity during cardiopulmonary bypass in open heart surgery*. Trans Am Soc artif inter Organs. Vol XXXIII. 505-509.

79.- Salzman EW, Merrill EW, Binder a, et al. *Protein-platelet interaction on heparinized surfaces*. J Biomed Mat Reseach 1969;3: 69-75.

80.- Edmunds LH, Ellison N, Colman RW. *Platelet function during cardiac operation. Comparison of membrane and bubble oxygenators*. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 83: 805-10.

81.- Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G. *Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: do changes in coagulation differ?*. Ann Thorac Surg 1996 Jul; 62: (1) 130-35.

82.- van den Dungen JJ, Karliczek GF, Brenken U, et al. *Clinical study of blood trauma during perfusion with membrane and bubble oxygenators*. J Thorac Cardiovasc Surg 1982 ; 83: 108-16.

83.- Masters RG. *Bubble oxygenators are outdated and no longer appropriate for cardiopulmonary bypass*. Pro: the superiority of membrane oxygenator. J Cardiothor Anesth 1989; 3: 235-7.

84.- Hirayama T, Yamaguchi H, Allers M, Roberts D. *Evaluation of red cell damage during cardiopulmonary bypass*. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 19: 263-65.

85.- Nilsson L, Bagge L, Nystroem SO. *Blood cell trauma and postoperative bleeding: comparison of bubble and membrane oxygenators and observations on coronary suction*. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 24: 65-9.

- 86.- Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, et al. *Complement activation during cardiopulmonary bypass. Comparison of bubble and membrane oxygenators.* J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 91: 252-58.
- 87.- Jonas RA, Elliott MJ. *Cardiopulmonary bypass in neonates, infants and young children.* In: La Pierre RA, Howe RJ, Haw MP, Elliott MJ. *Oxygenators for paediatric cardiac surgery.* Butterworth-Heinemann, 1994.
- 88.- Blauth C, Smith P, Newman S, et al. *Retinal microembolism and neuropsychological deficit following clinical cardiopulmonary bypass: comparison of a membrane and a bubble oxygenator.* Eur J Cardiothorac Surg 1989; 3: 135-38.
- 89.- Blauth CI, Smith PL, Arnold JV, et al. *Influence of oxygenator type on the prevalence and extent of microembolic retinal ischemia during cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99: 61-9.
- 90.- Rinder CS, Mathew JP, Rinder HM, et al. *Modulation of platelet surface adhesion receptors during cardiopulmonary bypass.* Anesthesiology 1991; 75: 563-70.
- 91.- Dechavanne M, French M, Pages J, et al. *Significant reduction in the binding of a monoclonal antibody (LYP 18) directed against the IIb/IIIa glycoprotein complex to platelets of patients having undergone extracorporeal circulation.* Thromb Haemost 1987; 57: 106-110.
- 92.- van Oeveren W, Eijmsman L, Roozendaal KJ, Wildevuur CRH. *Platelet preservation by aprotinin during cardiopulmonary bypass.* Lancet 1988; 1: 644.
- 93.- Wenger RK, Lukasiewicz H, Mikuta BS, Niewiarowski S, Edmunds LH Jr. *Loss of platelet fibrinogen receptors during clinical cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 235-39.
- 94.- Musial J, Niewiarowski S, Hershock D, Morinelli TA, Colman RW, Edmunds LH Jr. *Loss of fibrinogen receptors from the platelet surface during simulated extracorporeal circulation.* J Lab Clin Med 1985; 105: 514-22.

- 95.- Adelman B, Michelson A, Loscalzo J, et al. *Plasmin effect on platelet glycoprotein Ib-von Willebrand factor interactions*. Blood 1985; 65:32-40.
- 96.- Niewiarowski S, Senyi AF, Gillies P. *Plasmin-induced platelet aggregation and platelet release reaction*. J Clin Invest 1973; 51: 1647.
- 97.- LeVeen HH, Ip M, Ahmed N, et al. *Lowering blood viscosity to overcome vascular resistance*. Surg Gynecol Obstet 1980; 150:139-49.
- 98.- Messer K. *Hemodilution*. Surg Clin N Am 1975; 55: 659-678.
- 99.- Valery CR, Cassidy G, Khuri S, et al . *Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction*. Ann Surg 1987; 205: 175-81.
- 100.- Michelson AD, Barnard MR, Khuri SF, Rohrer MJ, MacGregor H, Valeri CR. *The effects of aspirin and hypothermia on platelet function in vivo*. Br J Haematol 1999 Jan; 104: (1) 64-8.
- 101.- Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C. *Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function and fibrinolytic activity*. J Trauma 1998 May; 44: (5) 846-54.
- 102.- Wilde JT. *Hematological consequences of profound hypothermic circulatory arrest and aortic dissection*. J Card Surg 1997 Mar; 12: (2 Suppl) 201-6.
- 103.- Boldt J, Zickmann B, Schindler E, Welters A, Dapper F, Hempelman G. *Influence of aprotinin on the thrombomodulin/protein C system in pediatric cardiac operations*. J Thorac Cardiovasc Surg 1994 May; 107 (5): 1215-21.
- 104.- Reverter JC, Escolar G, Sanz C, Cases A, et al. *Platelet activation during hemodialysis measured trough exposure of P-selectin. Analysis by flow cytometric and ultrastructural techniques*. J Lab Clin Med 1994; 124:79-85.
- 105.- Wang JS, Lin CY, Hung WT, Karp RB. *Monitoring of heparin-induced anticoagulation with kaolin-activated clotting time in cardiac surgical patients treated with aprotinin*. Anesth 1992; 77: 1080-84.

- 106.-** Dietrich W, Dilthey G, Spannagl M, Jochum M, Braun SL, Richter JA. *Influence of high-dose aprotinin on anticoagulation, heparin requirement, and celite- and kaolin-activated clotting time in heparin-pretreated patients undergoing open-heart surgery. A double-blind, placebo-controlled study.* Anesthesiology 1995 Oct; 83(4): 679-89; discussion.
- 107.-** Barrowcliff TW, Johnson EA, Thomas D. *Antithrombin III and heparin.* Br Med Bull 1978; 34: 143-50.
- 108.-** Peters M, ten Cate JW, Koo LH, Breederveld C. *Persistent antithrombin III deficiency: risk factor for thromboembolic complications in neonates small for gestational age.* J Pediatr 1984; 105: 310-4.
- 109.-** Mössinger H, Dietrich W. *Activation of hemostasis during cardiopulmonary bypass and pediatric aprotinin dosage.* Ann Thorac Surg 1998; 65: S45-51.
- 110.-** Kunitz M, Northop JH. *Isolation from beef pancreas of crystalline trypsinogen, trypsin, a trypsin inhibitor, and an inhibitor trypsin compound.* Journal of General Physiology 1936; 19: 991-1007.
- 111.-** Kaller H, Patzschke K, Wegner LA, Horster FA. *Pharmakokinetic observations following intravenous administration of radioactive labelled aprotinin in volunteers.* European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics 1978; 3: 79- 85.
- 112.-** Longstaff C. *Studies in the mechanisms of action of aprotinin and tranexamic acid as plasmin inhibitors and antifibrinolytic agents.* Blood Coagul Fibrinolysis 1994; 5:537-42.
- 113.-** Mössinger H, Dietrich W, Spannagl M, et al. *High-dose aprotinin reduces not only fibrinolytic but also clotting activation in pediatric cardiac surgery.* Proceedings of the 15th SCA Meeting 1993: 249.
- 114.-** Marx G, Pokar H, Reuter H, et al. *The effects of aprotinin on hemostatic function during cardiac surgery.* J Cardiothorac Vasc Anesth 1991 Oct; 5: 467-74.
- 115.-** DeSmet AAEA, Joen MCN, van Oevern W, et al. *Increased anticoagulation during cardiopulmonary bypass by aprotinin.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 100: 520-7.

- 116.- España F, Estellés A, Griffin JH, Aznar J, Gilabert J. *Aprotinin (Trasylo) is a competitive inhibitor of activated protein C*. Thromb Res 1989; 56: 751-56.
- 117.- Cottam S, Hunt B, Segal H, Ginsburg R, Potter D. *Aprotinin inhibits tissue plasminogen activator-mediated fibrinolysis during orthotopic liver transplantation*. Transplantation Proceedings 1991; 23 (3): 1933.
- 118.- Musial J, Niewiarowski S, Rucinski B et al. *Inhibition of platelet adhesion to surfaces of extracorporeal circuits by desintegrins*. Circulation 1990; 82: 261-73.
- 119.- Harker LA. *Bleeding after cardiopulmonary bypass*. N Engl J Med 1986; 314: 446-48.
- 120.- Bick RL. *Hemostasis defects associated with cardiac surgery prosthetic devices and extracorporeal circuits*. Semin Thromb Hemost 1985;11:249-80.
- 121.- Huang H, Ding W, Su Z,Zhang W. *Mechanism of the preserving effect of aprotinin on platelet function and its use in cardiac surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 11-17.
- 122.- Edmunds LH. *Letter to the Editor concerning: Blood platelets and bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 470-7.
- 123.- Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, Vagher JP, Alexander JC, Caprini JA. *Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients*. Thromb Haemost 1988; 59: 62-7.
- 124.- Campbell FW, Addonizio VP Jr. *Platelet function alterations during cardiac surgery*. In: Ellison N, Jobes DR, eds. Effective hemostasis in cardiac surgery. Philadelphia: Saunders, 1988: 85-109.
- 125.- Wildevuur C, Eijnsman L, Roozendaal KL, Harder MP, Chang M, van Oeveren W. *Platelet preservation during cardiopulmonary bypass with aprotinin*. Eur J Cardiothorac Surg 1989; 3:533-538.
- 126.- Salzman EW, Weintraub RM, et al. *Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery*. A double-blind randomized trial. N Engl Med 1986; 314: 1402-6.
- 127.- Miles LSA, Ginsberg MA, White JG, Plow EF. *Plasminogen interacts with human*

plateletes through two distinct mechanisms. J Clin Invest 1986; 77: 2001-9.

128.- Peerschke EIB, Wainer JA. *Examination of irreversible platelet-fibrinogen interactions.* Cell Physiol 1985; 17: C466.

129.- Campbell F. *The contribution of platelet dysfunction to postbypass bleeding.* J Cardiothorac Vasc Anesth. 1991; 5(6): 8-12.

130.- Tice DA, Worth MH, Clauss RH, Reed GH: *The inhibition of trasylol of fibrinolytic activity associated with cardiovascular operations.* Surg Gynaecol Obst 1964; 119: 71-74.

131.- Astiz Arano MJ, Arrizirieta Larumbe I, Moriones Elosegui. *Influencia del cebado de la bomba con aprotinina en el sangrado postoperatorio.* Revista de la Asociación Española de perfusionistas 1991; 2: 5-9.

132.- Bidstrup BP, Royston D, Sapsford RN, Taylor KM. *Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin (Trasylol).* J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 364-72.

133.- Masiak M, Bross W. *Use of trasylol as an inhibitor of proteases of the fibrinolysis system during extracorporeal circulation.* Folia Med Cracov 1980; 22 (3-4): 455-61.

134.- Urban AE, Popov-Cenic S, Noë G, Kulzer R. *Aprotinin in open-heart surgery of infants and children using the heart-lung machine.* Clin Ther 1984; 6: 425-33.

135.- Hazan E, Pasaoglu I, Demircin M, Bozer AY. *The effect of aprotinin on postoperative bleeding in cyanotic congenital heart disease.* Turk J Pediatr 1991 Apr-Jun; 33(2): 99-109.

136.- Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Wege N, Dapper F, Hempelmann G. *Aprotinin in pediatric cardiac operations: platelet function, blood loss, and use of homologous blood.* Ann Thorac Surg 1993; 55: 1460-6.

137.- Rannucci M, Corno A, Pavesi M, Cirri S. *Renal effects of low dose aprotinin in pediatric cardiac surgery.* Minerva Anesthesiol 1994; 60 (7): 361-6

138.- Javorski J, Burrows F. *Pediatric cardiac anesthesia.* Current Opinion in Anaesth 1995; 8: 62-67.

- 139.- Jaquiss RD, Huddleston CB, Spray TL. *Use of aprotinin in pediatric lung transplantation*. J Heart Lung Transplant 1995; 14: 302-7.
- 140.- Tweddell JS, Berger S, Frommelt PC, et al. *Aprotinin improves outcome of single-ventricle palliation*. Ann Thorac Surg 1996; 62: 1329-35.
- 141.- Aoki M, Jonasa RA, Nomura F, et al. *Effects of aprotinin on acute recovery of cerebral metabolism in piglets after hypothermic circulatory arrest*. Ann Thorac Surg 1994; 58: 146-53.
- 142.- Sundt TD, Kouchoukos NT, Saffitz JE, Murphy SF, Wareing TH, Stahl DJ. *Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest*. Ann Thorac Surg 1993; 55: 1418-24.
- 143.- Westaby S, Forni A, Dunning J, et al. *Aprotinin and bleeding in profoundly hypothermic perfusion*. Eur J Cardiothorac Surg 1994; 8: 82-6.
- 144.- Pouard Ph. *Review of efficacy parameters*. Inn:Trasylol Pediatric Investigational Meeting. Ann Thorac Surg 1998; 65: S40-44.
- 145.- Carrell TP, Schwanda M, Vogt PR, Turina MI. *Aprotinin in pediatric cardiac operations: a benefit in complex malformations and with high-dose regimen only*. Ann Thorac Surg 1998 jul; (6) 153-8
- 146.- Coniff RF. *The Bayer 022 compassionate-use pediatric study*. Ann Thorac Surg 1998 Jun; 65: 6S 31-3.
- 147.- Boldt J. *Endothelial-related coagulation in pediatric surgery*. Ann Thorac Surg 1998; 65: S56-9.
- 148.- Stern DM, Esposito C, Gerlach H, et al. *Endothelium and regulation of coagulation*. Diabetes Care 1991; 14: 160-6.
- 149.- Boffa MC, Karochkine M, Berard M. *Plasma thrombomodulin as a marker of endothelium damage*. Nouv Rev Fr Hematol 1991; 33: 529-30.

150.- Wachtfogel YT, Kucich U, Hack CE, et al. *Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion.* J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 1-9.

151.- Ali M, Becket J, Brannan J, et al. *The effect of high dose aprotinin therapy on the systemic inflammatory response in a porcine model of cardiopulmonary bypass.* Perfusion 1996; 11: 278-80.

152.- Himmelfarb J, Holbrook D, McMonagle E. *Effects of aprotinin on complement and granulocyte activation during ex vivo hemodialysis.* Am J Kidney Dis 1994; 24: 901-6.

153.- Royston D. *Serine protease inhibition prevents both cellular and humoral responses to cardiopulmonary bypass.* J Cardiovasc Pharmacol 1996; 27 (S1): S42-9.

154.- Hill G, Alonso A, Spurzem JR, et al. *Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans.* J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 1658-62.

155.- Hill GE, Pohorecki R, Alonso A, et al. *Aprotinin reduces interleukine-8 production and lung neutrophil accumulation after cardiopulmonary bypass.* Anesth Analg 1996; 83: 696-700.

156.- Journois D, Isreal-Biet D, Pouard P, et al. *High-volume zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children.* Anesthesiology 1996; 85: 965-76.

157.- Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al. *Influence of low-dose aprotinin on the inflammatory reaction due to cardiopulmonary bypass in children.* Ann Thorac Surg 1996; 61: 1205-11.

158.- Dietrich W, Spath P, Ebaell A, Richter JA. *Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin: analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations.* J Thorac Cardiovasc Surg 1997 Jan; 113(1): 194-201.

159.- Diefenbach C, Abel M, Limpers B, et al. *Fatal anaphylactic shock after aprotinin reexposure in cardiac surgery.* Anesth Analg 1995; 80: 830-1.

- 160.- Dietrich W. *Incidence of hypersensitivity reactions*. Ann Thorac Surg 1998; 65:S60-4.
- 161.- Ryckwaert Y, Barthelet Y, Bonnet-Boyer MC, Rochette A, Capdevila X, d'Arthis F. *Anaphylactic shock after a test-dose of aprotinin in pediatric orthopedic surgery*. Ann Fr Anesth Reanim 1999 Oct; 18(8): 904-8.
- 162.- Pozzi M, Marullo A, Booker PD. *Tromboembolism leading to myocardial ischaemia in a patient requiring a fenestrated Fontan operation*. Ann Thorac Cardiovasc Surg 1998 Aug; 4(4): 217-9.
- 163.- Gruber EM, Shukla AC, Reid RW, Hickey PR, Hansen DD. *Synthetic antifibrinolytics are not associated with an increased incidence of baffle fenestration closure after the modified Fontan procedure*. J Cardiothorac Vasc Anesth 2000 Jun; 14(3): 257-9.
- 164.- Dietrich W, Barankay A, Hähnel Ch, Richter JA. *High-dose aprotinin in cardiac surgery: three years' experience in 1.784 pacientes*. J Cardiothorac Vasc Surg 1992;6(3):324-27.
- 165.- Schweizer A, Hohn L, Morel DR, Kalangos A, Licker M. *Aprotinin does not impair renal haemodynamics and function after cardiac surgery*. Br J Anaesth 2000 Jan; 84(1): 16-22.
- 166.- Fauli A, Gomar C, Campistol JM, Manig JM, Matute P. *Renal tubular dysfunction inferred by aprotinin treatment in coronary artery graft surgery*. B J A 2000; 84: (A) 82.
- 167.-D'Errico C. *Pharmacoeconomics analysis in a pediatric population*. Ann Thorac Surg 1998;65:S52-5.
- 168.- D'Errico CC, Munro HM, Bove EL. *Pro: the routine use of aprotinin during pediatric cardiac surgery is a benefit*. J Cardiothorac Vasc Anesth 1999 Dec;13(6):782-4.
- 169.- Miller BE, Tosone SR, Tam VK, Kanter KR, et al. *Hematologic and economic impact of aprotinin in reoperative pediatric cardiac operations*. Ann Thorac Surg 1998 Aug;66(2): 535-40.
- 170.- Zobel G, Stein JI, Kuttig M, et al. *Continuous extracorporeal fluid removal in children with low cardiac output after cardiac operations*. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:593-7.

- 171.- Underleider R. *Effects Of cardiopulmonary bypass and use of modified ultrafiltration.* Ann Thorac Surg 1998;65:S35-9.
- 172.- Naik S, Elliott M. Ultrafiltration. Inn: Jonas R, Elliott M: *Cardiopulmonary bypass in neonates, infants and young children.* Butterworth-Heinemann Ltd. 1994;13: 158-72.
- 173.- Maehara T, Novak I, Wyse RH, Elliott M. *Perioperative changes in total body water by bio-electrical impedance in children undergoing open heart surgery.* Eur J Cardiothorac Surg 1991;5: 258-64.
- 174.- Thurer RL, Lytle BW, Cosgrove DM, Loop FD: *Autotransfusion following cardiac operations: A randomized, prospective study.* Ann Thorac Surg 1979;27:500-506.
- 175.- Brunken R, Follette D, Witting J: *Coronary artery bypass in hereditary factor XI deficiency.* Ann Thorac Surg 1984;38:406.
- 176.- Aris A, Pisciotta AV, Hussey CV, Gale H, Lепley D. *Open heart surgery in von Willebrand's disease.* J Thorac Cardiovasc Surg 1975;69:183.
- 177.- Pelzer H, Schwartz A, heimburger N. *Determination of human thrombin-antithrombin III in plasma with an enzyme linked immunosorbent assay.* Thromb Haemost 1988;59:101-6.
- 178.- Koppert PW, Hoegge de Nobel E, Nieuwenhuizwen W. *A monoclonal antibody-based for fibrin degradation products in plasma.* Thromb Haemost 1988; 59: 310-15.
- 179.- Holvoet P, et al. *An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the measurement of plasmin α 2-antiplasmin complex in human plasma application to the detection of in vivo activation of the fibrinolytic system.* Thromb Haemost 1986;56:124-27.
- 180.-Reverter JC, Béguin S, Kessels H, Kumar R, Hemker HC, Coller BS. *Inhibition of platelet-mediated, tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody.* J Clin Invest 1996; 98(3): 863-74.
- 181.- Greeley W, Dietrich W, D'Errico CC, Hickey P, Pouard P, et al. *Consensus discussion on Trasylol use in pediatric surgery: current knowlegde.* Ann Thorac Surg 1998; 65: S74-6.

- 182.- Dietrich W, Möisinger H. *The use of aprotinin in pediatric cardiopulmonary bypass.* *Inn: Pifarré R: Blood conservation with aprotinin.* Hanley & Belfus, Inc. 1995; 17: 275-87.
- 183.- Williams GD, Ramamoorthy C. *Con: the routine use of aprotinin during pediatric cardiac surgery is not a benefit.* *Ann Cardiothorac Vasc Anestg* 1999 Dec; 13(6): 785-8.
- 184.- Beath SM, Nuttall GA, Fass DN, Oliver WC Jr, et al. *Plasma aprotinin concentrations during cardiac surgery: full- versus half-dose regimens.* *Anesth Analg* 2000 Aug; 91(2): 257-64.
- 185.- Teufelsbauer H, Proidl S, Havel M, Vukovich Th. *Early activation of hemostasis during cardiopulmonary bypass: Evidence for thrombin mediated hyperfibrinolysis.* *Thromb Haemost* 1992; 68: 250-52.
- 186.- Dietrich W. *Reducing trombin formation during cardiopulmonary bypass: is there a benefit of the additional anticoagulant action of aprotinin?* *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 suppl 1: S50-7.
- 187.- Santamaria A, Mateo J, Oliver A, Litvan H, Murillo J, Souto JC, Fontcuberta J. *The effect of two different doses of aprotinin on hemostasis in cardiopulmonary bypass surgery: similar transfusion requirements and blood loss.* *Haematologica* 2000 Dec; 85(12):1277-84.
- 188.- Wolk LA, Wilson RF, Birdick M, et al. *Changes in antitrombin, antiplasmin and antiplasminogen during and after cardiopulmonary bypass.* *AM Surg* 1985;51:309-13.
- 189.- Wahba A, Black G, Koksich M, et al. *Aprotinin has no effect on platelet activation and adhesion during cardiopulmonary bypass.* *Thromb Haemost* 1996 May; 75(5): 844-8.
- 190.- van Riper DF, Horrow JC, Osborne D. *Is the thromboelastograph a clinically useful predictor of blood loss after bypass?.* *Anesthesiology* 1990;73:A1206.
- 191.- He Lu, Buit C, Soria J, Touchot B, et al. *Postoperative hemostasis and fibrinolysis in patients undergoing cardiopulmonary bypass with or without aprotinin therapy.* *Throm Haem* 1994;72:438-43.
- 192.- Horrow JC, Hlavacek J, Strong MD. *Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations.* *J Thorac Cardiovasc* 1990;99:70-74

- 193.**-George JN, Pickett EB, Saucerman S, et al. *Studies on resting and activated platelets and platelet membrane microparticles in normal subjects and observations in patients during adult respiratory distress syndrome and cardiac surgery.* J Clin Invest 1986; 78: 340-48
- 194.**- Metzelaar MJ, Schuurman HJ, Heijnen HFG, Sixma JJ, Nieuwenhuis HK. *Biochemical and immunohistochemical characteristics of CD62 and CD63 monoclonal antibodies.* Virchows Arch 1991; 61: 629-77.
- 195.**-Wahba A, Black G, Koksich M, et al. *Cardiopulmonary bypass leads to a preferential loss of activated platelets. A flow cytometric assay of platelet surface antigens.* Eur J Cardiothorac Surg 1996; 10(9): 768-73.
- 196.**-Cramer EM, Lu H, Caen JP, Soria C, Tenza D. *Differential redistribution of platelet glycoproteins Ib and IIb-IIIa after plasmin stimulation.* Blood 1991;77:694-699.
- 197.**- Michelson AD, Barnard MR. *Plasmin-induced redistribution of platelet glycoprotein Ib.* Blood 1990; 76: 2005-10.
- 198.**- Boldt J, Knothe C, Zickmann B, et al. *Platelet function in cardiac surgery: influence of temperatura and aprotinin.* Ann Thorac Surg 1993; 55: 652-8
- 199.**- Friedenberg WR, Myers WO, Plotka ED, et al. *Platelet dysfunction associated with cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1978;25:298-305.
- 200.**- Horne MK, Chao ES. *Heparin binding to resting and activated platelets.* Blood 1989; 74: 238-43.
- 201.**- Gogstad GO, Solum NO, Krutnes MB. *Heparin-binding platelet proteins demonstrated by crossed affinity electrophoresis.* Br J Haematol 1983;53:563-73.
- 202.**-John L, Rees G, Kovacs I. *Aprotinin: An alternative explanation for the observed effect on glycoprotein Ib levels.* J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106:747-8.
- 203.**-Edmunds H. *Invited letter concerning: Aprotinin's effect in cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106(4):748-49.Harker LA. *Bleeding after cardiopulmonary bypass.* N Engl J Med 1986;314:1447-9.

- 204.- Santamaria A, Mateo J, Muñoz-Diaz E, Oliver A, Murillo J, Litvan H, Souto JC, Fontcuberta J. *Platelet function during cardiopulmonary bypass not changed by two different doses of aprotinin*. Haematologica 2000 Apr; 85(4): 381-5.
- 205.- Cohen DM, Norberto J, Cartabuke R, Ryu G. *Severe anaphylactic reaction after primary exposure to aprotinin*. Ann Thorac Surg 1999 Mar; 67(3): 837-8.
- 206.- Böhrer H, Bach A, Fleiscner F, et al. *Adverse haemodynamic effect of high-dose aprotinin in a paediatric cardiac surgical patient*. Anaesthesia 1995; 45: 853-4.
- 207.- Ceriana P, Maurelli M, Locatelli A, et al. *Anaphylactic reaction to aprotinin (letter)*. J Cardiothorac Vasc Anesth 1995; 9: 477-84.
- 208.- Dawachter P, Mouton O, Masson O, et al. *Anaphylactic reaction to aprotinin during cardiac surgery (letter)*. Anaesthesia 1993; 48:1110-1.
- 209.- Schulze K, Graeter T, Schaps D, et al. *Severe anaphylactic shock due to repeated application of aprotinin in patients following intrathoracic aortic replacement*. Eur J Cardiothorac Surg 1993; 7: 495-6.
- 210.- Wuthrich B, Schmid P, Schmid ER, et al. *IgE-mediated anaphylactic reaction to aprotinin during anaesthesia (letter)*. Lancet 1992;340: 173-4.
- 211.- Weipert J, Meisner H, Jochum M, Dietrich W. *Long-time follow-up of aprotinin-specific immunoglobulin G antibodies after cardiac operations*. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 114: 676-8.
- 212.- Fraedrich G, Neukamm K, Scheider T, et al. *Safety and risk/benefit assessment of aprotinin in primary CABG*. In: Friedel N, Hetzer R, Royston D, editors. Blood use in cardiac surgery. New York: Springer-Verlag, 1991: 221-31.
- 213.- Bidstrup BP, Underwood SR, Sapsford RN, et al. *Effect of aprotinin (Trasylol) on aorta-coronary bypass graft patency*. J Thorac Cardiovasc surg 1993 Jan; 105: 147-52.
- 214.- Lemmer Jh, Stanford W, Bonney SL, et al. *Aprotinin for coronary bypass operations. Efficacy, safety, and influence on early saphenous vein graft patency*. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107: 543-53.

- 215.- Lemmer JH, Stanford W, Bonney SL, et al. *Aprotinin for coronary bypass grafting: effect on postoperative renal function*. Ann Thorac Surg 1995 Jan; 59(1):132-6.
- 216.- Cicek S, Demirkilic U, Kuralay E, Ozal E, Tatar H. *Postoperative aprotinin: effect on blood loss and transfusion requirements in cardiac operations*. Ann Thorac Surg 1996; 61(5): 1372-6.
- 217.- Tran-Thang C, Kruithof EKO, Atkinson J, Bachmann F. *High affinity binding sites for human glu-plasminogen unveiled by limited plasminic degradation of fibrin*. Eur J Biochem 1986; 160: 599-604
- 218.- Reilly CF, Hutzelmann JE. *Plasminogen activator inhibitor PAI-1 binds to fibrin and inhibits tissue type plasminogen activator-mediated fibrin dissolution*. J Biol Chem 1992; 267: 1728-35.
- 219.-Kassis J, Hirsh J, Podor TJ. *Evidence that postoperative fibrinolytic shutdown is mediated by plasma factors that stimulate endothelial cell type I plasminogen activator inhibitor biosynthesis*. Blood 1992; 80: 1758-64.
- 220-Paramo JA, Rifon J, Llorens R, et al. *Intra and postoperative fibrinolysis in patients undergoing cardiopulmonary surgery*. Haemostasis 1991; 21: 58-64.
- 221.- Ohuchi H, Okade H, Nagata N, Kaneko Y. *Aprotinin reduces homologous blood transfusions when pediatric cardiac surgery must be redone*. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi 1996 Nov; 44(11): 1980-5
- 222.- Bidstrup BP, Harrison J, Royston D, Taylor KM, Treasure T. *Aprotinin therapy in cardiac operations: a report on use in 41 cardiac centers in the United Kingdom*. Ann Thorac Surg 1993 Apr; 55(4): 971-6.
- 223.-Royston D. *Preventing the inflammatory response to open-heart surgery: the role of aprotinin and other protease inhibitors*. Int J Cardiol 1996 Apr 26; 53 Suppl: S11-37.

Tabla 1.- Características demográficas.

	Estudio I		Estudio II	
	I aprot	I control	II intraop	II postop
Nº pacientes	19	14	6	10
EDAD(m) media±DS	50,6±25,1	74.8±57.7	11,0±8,8	8,5±8,9
Rango	(17-84)	(12-180)	(0,2-15)	(0,5-15)
Superficie corporal	0,6±0,2	0,8±0,3	0,3±0,9	0,2±0,9
Sexo (V/H)	10/9	8/6	4/2	4/6
CC C/ no C.	6/13	3/11	5/1	6/4

V/H: varón/hembra

CC C/ no C: cardiopatía congénita cianótica/ no cianótica.

Tabla 2.- Cardiopatías congénitas.

	Estudio I		Estudio II	
	I aprot	I control	II intraop	II postop
CIANOTICAS				
VU	-	-	1	-
AT	-	1	-	1
TOF	2	2	-	-
TGA	2	-	1	1
CIV + HTP	-	-	2	2
DAVP	2	-	1	1
CANAL AV + HTP	-	-	-	1
NO CIANOTICAS				
CIV	2	3	-	3
EP	1	-	-	-
CIV+Eao	3	-	-	-
Eao	1	1	-	-
CANAL AV	2	1	1	-
CIA	4	6	-	1

VU: ventrículo único; AT: atresia pulmonar; TOF: tetralogía de Fallot; TGA: transposición de las grandes arterias; CIV: comunicación interventricular; HTP: hipertensión pulmonar; DAVP: drenaje anómalo de las venas pulmonares; CANAL AV: canal auriculoventricular; EP: estenosis pulmonar; Eao: estenosis aórtica; CIA: comunicación interauricular.

Tabla 3.- Características intraoperatorias y postoperatorias.

	I aprot	I control	II intraop	II postop
Tiempos quirúrgicos (min):				
CEC media±DS	97±69	71±64	132±90	115±73
Rango	(15-260)	(7-200)	(30-260)	(45-310)
CEC	8	3	3	4
Pinzamiento Ao	53±45	44±52	70±62	20±26
Cirugía	205±112	168±97	254±130	249±194

Tiempo de cirugía: I aprot vs I control, p=0,3; II intraop vs II postop, p=0,9

	I aprot	I control	II intraop	II postop
Postoperatorio				
Extubación (horas)	35,8±47,7	37,1±59,1	47,6±46,2	70,5±59,1
U V I (días)	6,2±5,3	5,4±6,1	9,3±6,2	14,2±5,2

UVI: Unidad de Vigilancia Intensiva.

Tiempo de extubación: I aprot vs I control, p=0,9; II intraop vs II postop, p=0,4

Tiempo de estancia en UVI: I aprot vs I control, p=0,5; II intraop vs II postop, p=0,1

Tabla 4.- Dosis total de APROTININA (mg/m²).

	Estudio I		Estudio II	
	I aprot	I control	II intraop	II postop
Dosis	430±117	-	211±57	245±76
Rango	(275-713)	-	(146-266)	(166-427)

Tabla 5.- Pérdidas hemorrágicas postoperatorias (ml/m²)

	Estudio I		Estudio II	
	I aprot	I control	II intraop	II postop
12 h	71±46**	184±112	22±9	18±14
24 h	125±117**	244±141	35±14	27±28
48 h	240±215	264±142	59±46	40±32

** p< 0,01, I aprot vs I control.

Tabla 6.- Consumo de hematías (ml/m²).

	Estudio I		Estudio II	
	I aprot	I control	II intraop	II postop
Intraop	272±126	366±205	139±110	122±120
6 h	29±49*	108±149	13±14	9±16
24 h	0	12±46	6±9	4±8
Total	376±239*	596±306	162±54	166±109

* p< 0,05, I aprot vs I control.

Tabla 7.- Consumo de plasma fresco (ml/m²)

	Estudio I		Estudio II	
	I aprot	I control	II intraop	II postop
Intraop	122±210	129±151	52±54	44±46
6 h	62±81*	191±259	13±21	10±12
24 h	52±84	18±47	19±18	23±12
Total	258±300	243±295	112±66	102±120

* p< 0,05, I aprot vs I control.

Tabla 8.- Consumo de plaquetas (ml/m²)

	Estudio I		Estudio II	
	I aprot	I control	II intraop	II postop
Intraop	57±87	19±39	28±18	12±11
6 h	5±21**	11±28	14±15	0**
24 h	0	0	0	1±3
Total	87±102	52±95	60±49	26±27

** p< 0,01: I aprot vs I control y II intraop vs II postop.

Tabla 9.- Transfusión de sangre autóloga (ml/m²)

	Estudio I		Estudio II	
	I aprot	I control	II intraop	II postop
Intraop	107±124	283±340	38±36	15±17
6 h	2±10	12±47	0	1±4
24 h	0	0	0	0
Total	107±127	252±280	38±36	16±17

Tabla 10.- Evolución de la hemoglobulina (g/dl) en los Estudios I y II.

Tiempo	I aprot	I control	II intraop	II postop
T 0	12,5±1,56	11,45±2,02	8,42±1,62	12,53±4,10
T 1	7,93±1,47	8,01±1,45	9,15±2,31	9,37±1,37
T 2	8,76±1,22	9,28±1,12	9,93±2,07	11,68±1,12
T 3	11,24±1,57	11,18±1,33	12,33±1,75	11,75±1,65

Tiempos extracción muestras: **T0**: basal; **T1**: 30 min inicio CEC; **T2**: antes de finalizar la CEC; **T4**: final de la cirugía.

Tabla 11.- Evolución de las plaquetas (10⁹/L) en los Estudios I y II.

Tiempo	I aprot	I control	II intraop	II postop
T 0	252,8±71,0	242,1±82,3	169,5±83,9	264,2±85,4
T 1	92,1±49,3	122,3±62,3	61,1±31,5	80,0±36,3
T 2	118,1±33,3	106,6±35,6	139,8±81,4	72,2±33,5
T 3	147,9±51,8	116,5±43,1	81,2±14,1	77,5±46,8

Tabla 12.- Evolución del TTPA (s) en los Estudios I y II.

Tiempo	I aprot	I control	II intraop	II postop
T 0	28,1±5,5	28,1±2,4	29,8±5,2	26,0±4,3
T 1	>90,00	>90,00	85,8±21,1	>90,00
T 2	58,9±21,8	41,4±12,5	52,5±15,9	66,7±24,9
T 3	35,6±18,2	29,8±10,8	44,6±25,7	42,2±19,1

Tabla 13. Evolución de la Tasa de Protrombina (%) en los Estudios I y II.

Tiempo	I aprot	I control	II intraop	II postop
T 0	86,2±13,9	84,0±13,3	77,5±10,8	68,3±18,2
T 1	42,3±11,8	35,1±10,2	33,5±8,4	41,4±19,8
T 2	46,0±12,1	39,0±11,1	51,6±7,4	47,1±21,3
T 3	51,5±16,7	52,5±±1,0	59,7±11,4	49,1±21,9

Tabla 14. Evolución del Fibrinógeno (g/L) en los Estudios I y II.

Tiempo	I aprot	I control	II intraop	II postop
T 0	2,25±0,62	3,11±0,82	2,07±0,81	1,78±0,53
T 1	1,12±0,41	2,21±0,55	1,09±0,35	1,17±0,44
T 2	1,77±1,08	1,83±0,60	1,43±0,35	1,46±0,47
T 3	2,65±1,18	2,50±0,77	2,35±0,75	2,40±1,77

Tabla 15. Evolución de los Leucocitos ($10^3/L$) en los Estudios I y II.

Tiempo	I aprot	I control	II intraop	II postop
T 0	6,5±1,8	7,6±2,1	11,9±2,1	8,1±3,9
T 1	5,1±2,5	5,3±3,1	6,2±2,8	5,1±1,6
T 2	7,2±2,4	8,9±2,5	10,1±4,6	7,6±2,4
T 3	13,7±4,3	12,9±3,1	12,4±5,3	12,4±4,6

Tabla 16. Evolución del Fragmento $_{1+2}$ en el Estudio I.

EXTRACCION	I aprot	I control
T 0	7,51±1,05	7,66±1,35
T 1	2,38±0,73***	7,08±1,28
T 2	3,57±1,14***	7,98±1,04
T 3	4,08±0,97***	8,32±1,70

*** $p < 0,001$, I aprot vs I control.

Tabla 17. Evolución de los PAP (mg/L) en el Estudio I.

EXTRACCION	I aprot	I control
T 0	272,87±150,13	266,64±165,27
T 1	1371,10±624,04**	2596,70±1206,90
T 2	1176,20±670,83*	2310,30±1642,50
T 3	652,94±290,83*	1316,40±1181,90

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$: I aprot vs I control.

Tabla 18. Evolución de los PDFgF (ng/ml) en el Estudio I.

EXTRACCION	I aprot	I control
T 0	33,53±13,30	34,88±11,96
T 1	16,51±12,43***	158,69±91,25
T 2	19,61±11,93***	312,94±154,09
T 3	24,12±18,33***	351,95±122,62

*** p < 0,001, I aprot vs I control.

Tabla 19. Evolución del CD-62 SELECTINA-P en el Estudio I (% positividad).

EXTRACCION	I aprot	I control
T 0	7,32±0,89	7,33±0,87
T 1	19,40±1,33	20,23±1,41
T 2	18,28±2,53	19,65±2,08
T 3	17,45±1,98	19,17±2,06

Tabla 20. Evolución del CD-63 SELECTINA-P en el Estudio I (% positividad).

EXTRACCION	I aprot	I control
T 0	3,72±0,76	3,74±0,85
T 1	9,20±1,22	9,90±0,88
T 2	8,72±0,58	9,77±0,57
T 3	9,35±1,24	9,62±1,16

Tabla 21. Evolución de la Gps Ib en el Estudio I (% intensidad de fluorescencia).

EXTRACCION	I aprot	I control
T 0	196,33±14,30	195,43±13,47
T 1	191,50±11,37	197,36±12,59
T 2	200,25±11,23	194,0 ±11,12
T 3	192,19±10,77	196,50±12,85

Tabla 22. Evolución de las Gps IIb-IIIa en el Estudio I (% intensidad de fluorescencia).

EXTRACCION	I aprot	I control
T 0	235,01±9,59	232,5±7,35
T 1	240,56±10,17	248,07±11,96
T 2	238,50±9,26	244,22±11,53
T 3	236,06±6,32	242,07±13,00

Tabla 23. Inhibición de la agregación máxima de las plaquetas (µmoles/ml) mediante los agonistas ADP y Colágeno en el Estudio I.

Inhibición (X±SD)		
Agonista	I aprot	I control
ADP(4 mM) (Kyoto Dai -Ichi Kagaku)	10,9±10,3***	67,0±16,2
Colágeno (2,5 mg/ml) (Menarini)	25,1±8,9***	82,8±12,4

*** p< 0,001, I aprot vs I control.

Fig. 2.- Pérdidas Hemorrágicas Postoperatorias (ml/m²) en los Estudios I y II.

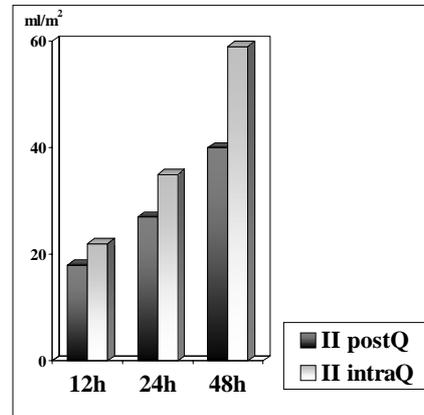
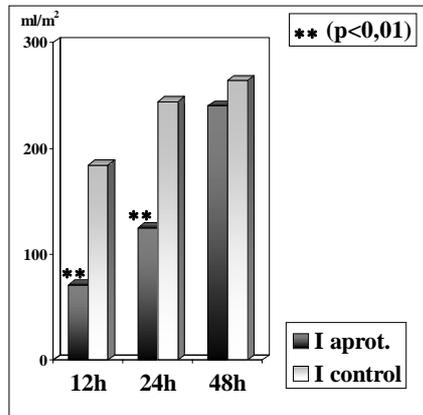


Fig. 3.- Consumo de Hematíes (ml/m²) en los Estudios I y II.

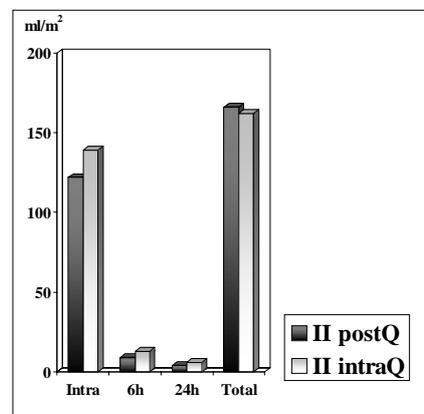
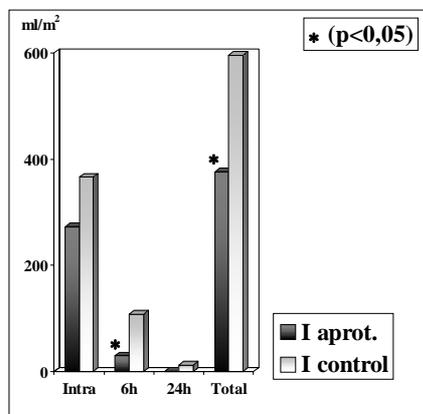


Fig. 4.- Consumo de Plasma (ml/m²) en los Estudios I y II.

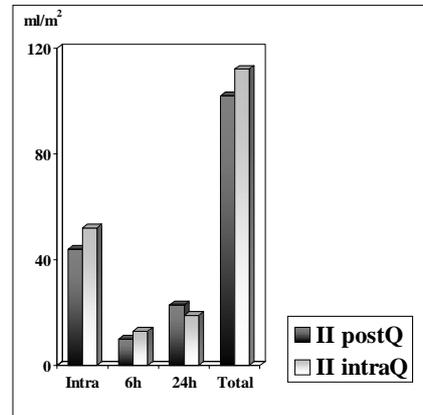
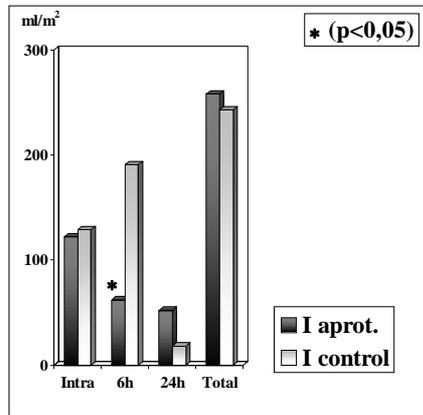


Fig. 5.- Consumo de Plaquetas (ml/m²) en los Estudios I y II.

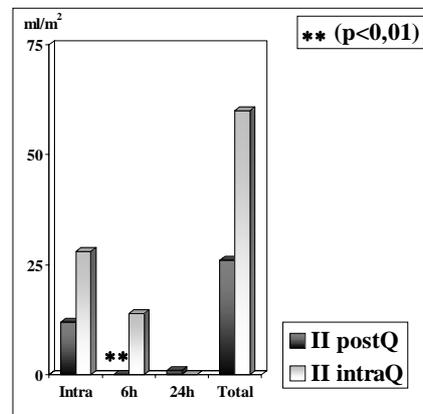
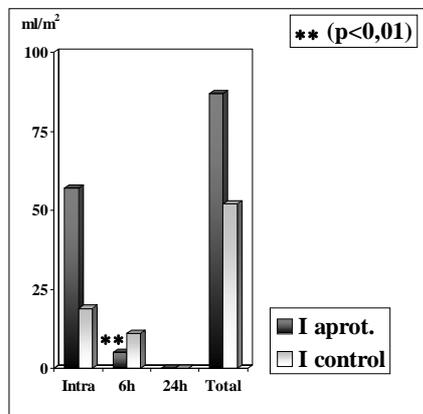


Fig. 6.- Transfusión de Sangre Autóloga (ml/m²) en el Estudio I.

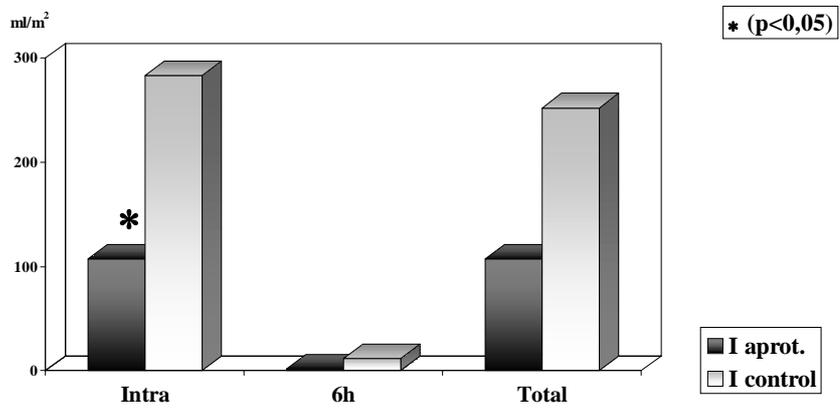
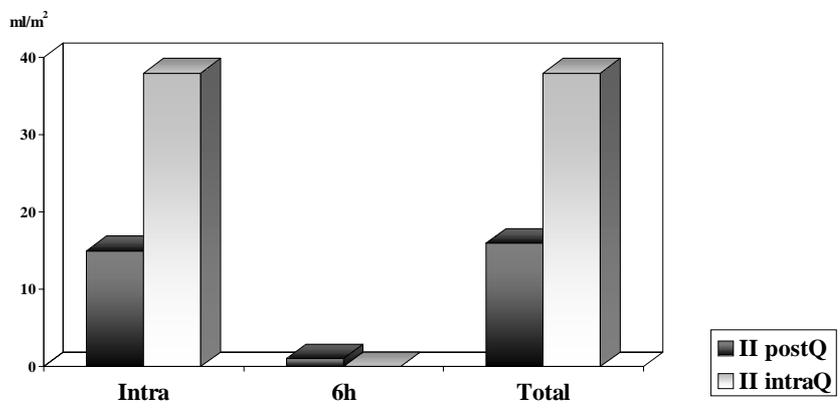


Fig. 7.- Transfusión Sangre Autóloga (ml/m²) en el Estudio II.



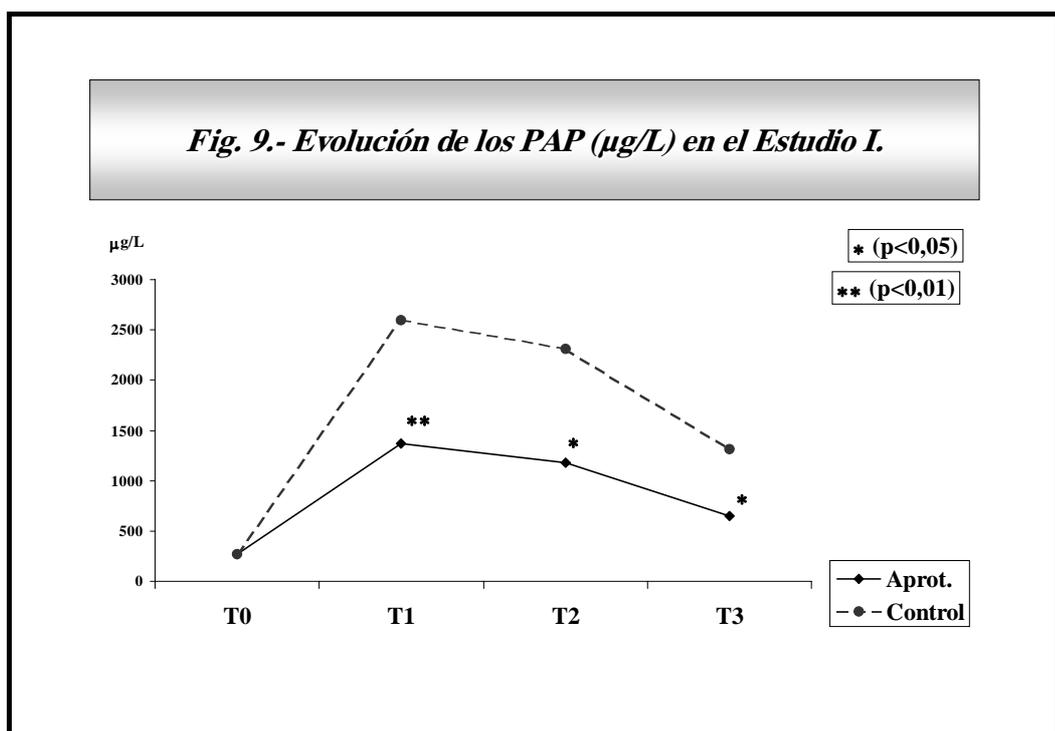
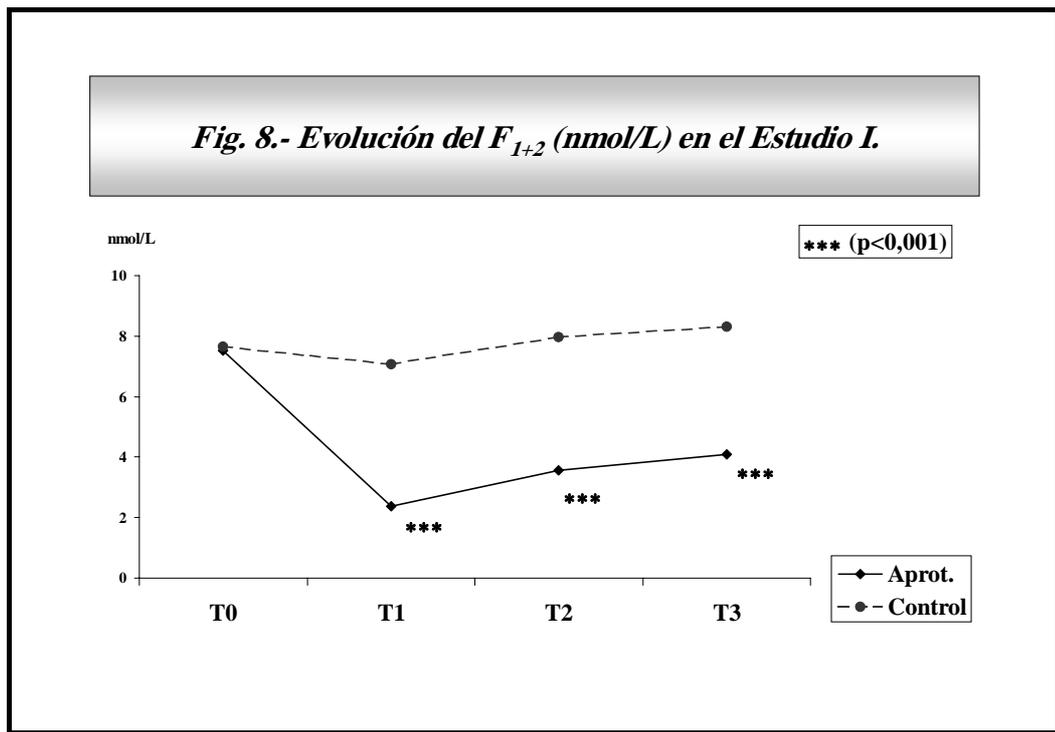


Fig. 10.- Evolución de los PDFgF (ng/L) en el Estudio I.

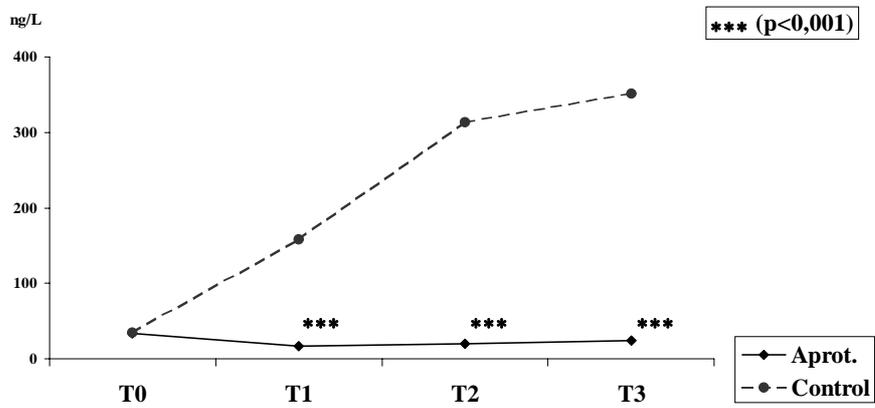


Fig. 11.- Evolución del CD-62 en el Estudio I.

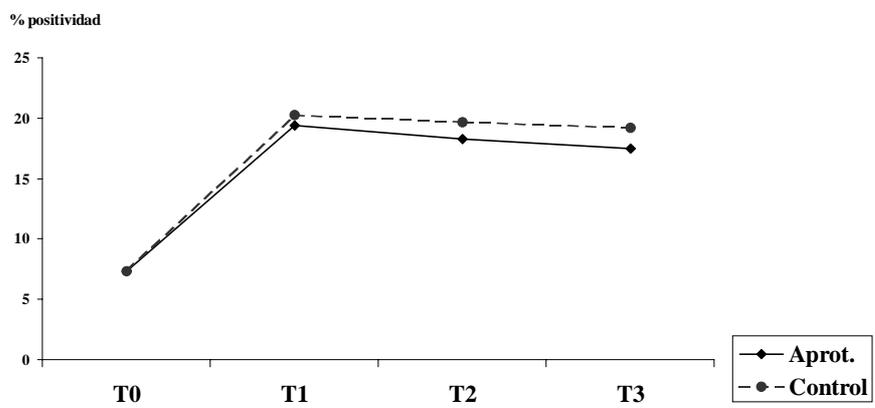


Fig. 12.- Evolución del CD-63 en el Estudio I.

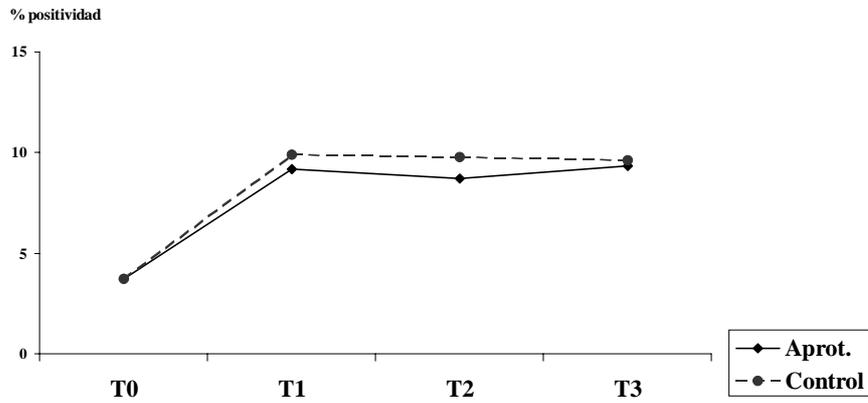


Fig. 13.- Evolución del CD-42 (GpIb α) en el Estudio I.

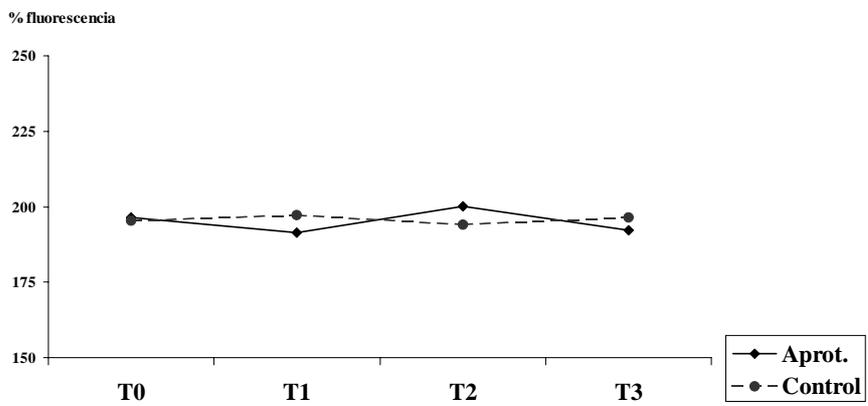


Fig. 14.- Evolución del CD-41 (GpIIb-IIIa) en el Estudio I.

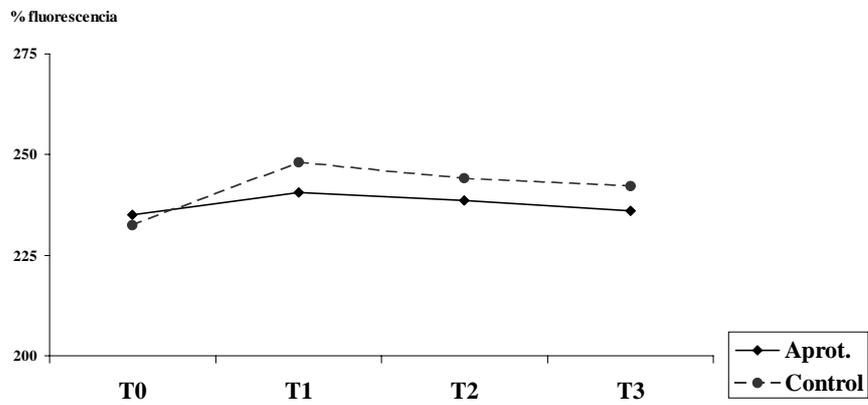


Fig. 15.- Inhibición de la agregación máxima de las plaquetas mediante los agonistas ADP y Colágeno en el Estudio I.

