



Disminución del sangrado en la nefrolitotomía anatrófica en pacientes manejados con aprotinina en el Hospital Juárez de México

Carlos Viveros Contreras,* Sergio Tejeda Parra,** Juan A. Lugo García***

RESUMEN

Se realizó un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, observacional y descriptivo. La población en estudio fue un total de 25 pacientes, elegidos de la Consulta Externa del Servicio de Urología del Hospital Juárez de México con diagnóstico de litiasis renal coraliforme, para ser sometidos a nefrolitotomía anatrófica, posteriormente se seleccionaron de forma aleatoria dos grupos de pacientes: uno de 14 y otro de 11. Se llevó a cabo en el grupo A, de 14 pacientes, la nefrolitotomía anatrófica con aplicación de aprotinina transoperatoria, a dosis de 50 mL, 30 minutos antes del abordaje quirúrgico y 50 mL después de la nefrorrafia. Al grupo B, de 11 pacientes, se le realizó la nefrolitotomía anatrófica de manera convencional sin aplicación de aprotinina; en ambos grupos se cuantificó el sangrado transoperatorio de manera convencional, con cuantificación de gases, compresas y líquido de aspiración, se evaluó la presencia o ausencia de hematuria macroscópica posquirúrgica a las 24 horas, tiempo de isquemia caliente, disminución de hemoglobina a las 48 horas y cuantificación del drenaje del lecho quirúrgico. La pérdida sanguínea de los 14 pacientes que recibieron aprotinina fue en promedio de 290.7 mililitros en el transoperatorio y a las 24 horas tres pacientes (21.4%) presentaron sangrado, los 11 pacientes restantes (78.6%) no presentaron sangrado a las 24 horas. El gasto por el drenaje a las 24 horas fue en promedio de 67.5 mililitros, con un rango de 20 a 250 mL. El tiempo quirúrgico promedio del grupo de aprotinina fue de 143.5 minutos con un rango de 120 a 180 minutos. El tiempo de isquemia fue en promedio de 17.5 minutos con un rango de 10 a 25 minutos. La pérdida de hemoglobina 48 horas después fue en promedio de 1.2 g. Sólo un paciente (7.14%) presentó sangrado 15 días después de la cirugía y fue sometido a nefrectomía por sangrado persistente. La pérdida sanguínea de los 11 pacientes del grupo control fue en promedio de 799.0 mililitros en el transoperatorio y a las 24 horas nueve pacientes (81.8%) presentaron sangrado, los dos pacientes restantes (18.2%) no presentaron sangrado a las 24 horas. El gasto por el drenaje a las 24 horas fue en promedio de 179 mililitros. El tiempo quirúrgico promedio del grupo control fue de 157.7 minutos con un rango de 130 a 180 minutos. El tiempo de isquemia fue en promedio de 16.7 minutos con un rango de 10 a 25 minutos. La pérdida de hemoglobina fue en promedio de 2.62 gramos a las 48 horas. Dado que el valor de la χ^2 obtenida en este estudio (27.51) es mayor que la χ^2 teórica (3.84) la hipótesis de investigación se considera significativa. Con estos resultados se comprueba la eficacia de la aprotinina para disminuir el sangrado transoperatorio, el cual ha sido reportado por diversos estudios de la literatura mundial. En este estudio se confirmó la eficacia de la terapia con dosis de 100 mililitros de aprotinina para reducir la pérdida de sangre transoperatoria y postoperatoria, así como la seguridad de este tratamiento. Por ello, se puede recomendar el uso rutinario de aprotinina en pacientes que sean sometidos a nefrolitotomía anatrófica.

Palabras clave: Nefrolitotomía, aprotinina, sangrado.

ABSTRACT

It was made an experimental, longitudinal, prospective, observational and descriptive studio. The total sample was constituted by 25 patients, who were selected from the external consultation of urology department at the Juárez Hospital of México, they were diagnosed coraliform renal litiasis, that must be treated by an anatrofic litotomy. It was made a selection in aleatory way for 2 groups of 14 and 11 patients. In The group "A" was made an anatrofic litotmy with transoperatory application of aprotinin, the dosis was 50 milliliters thirty minutes before the surgery, and 50 milliliters after the surgery. In the group "B", constituted by 11 patients, was made the anatrofic litotomy on the conventional way, without aprotinin. In both groups was quantified the bleeding during the surgery in the conventional way; it was made an evaluation of presence or absence of macroscopic hematuria in the 24 hours after the surgery; also was evaluated time of ischemia during the surgery, haemoglobin 's drecrease in the 48 hours after the surgery and quantification of drainage of surgical place. The average of lost bleed of the 14 patients who received aprotinin was 290.7 mililiters during the surgery, and 24 hours after the surgery 3 patients (21.4%) presented bleeding, the others 11 patients

* Jefe del Servicio de Urología.

** Médico Residente del Servicio de Urología.

*** Médico Adscrito del Servicio de Urología.

(78.6%) did not presented bleeding. The average quantify of the drainage 24 hours after the surgery was 67.5 mililiters, with variation of 20 to 250 mL. The average of surgical time of the group "A" (with application of aprotinin) was 143.5 minutes con variation of 120 to 180 minutes. The average of ischemia time was 17.5 minutes with variation of 10 to 25 minutes. The average in decrease of haemoglobin 48 hours after the surgery was 1.2 g. Just 1 patient (7.14%) presented bleeding 15 days after the surgery, and was treated with nefrectomy because of the persistent bleeding. The average of lost bleed in the group "B", constituted by 11 patients, was 799.0 mililiters during the surgery, and 24 hours after the surgery 9 patients (81.1%) presented bleeding, the other 2 patients (18.2%) did not presented bleeding 24 hours after the surgery. The average of quantify drainage at 24 hours after the surgery was 179 mililiters. The average of surgical time was 157.7 minutes with variation of 130 to 180 minutes. The average of ischemia time was 16.7 minutes with variation of 10 to 25 minutes. The average in decrease of haemoglobin 48 hours after the surgery was 2.62 gr. Because of the value of χ^2 obtained on this studio (27.51) was larger than the theoric χ^2 (3.84) the investigation hypothesis has been considered significant. And with this results has been probed the effectiveness of the Aprotinin.

Key words: Nephrolitotomy, aprotinina, bleeding.

INTRODUCCIÓN

Los cálculos urinarios son la tercera afección más frecuente en vías urinarias, sólo los superan las infecciones y los trastornos de la próstata. Dada la escasez de derivados hematológicos y el riesgo de transmisión de enfermedades por medio de la transfusión sanguínea, no existen dudas de la necesidad actual de controlar la hemorragia por medios alternativos en los procesos quirúrgicos, tratando de reducir al mínimo las necesidades transfusionales.

Los cálculos urinarios atormentan a la humanidad desde los primeros testimonios de la civilización. Su etiología todavía permanece en la especulación. Los avances en el tratamiento quirúrgico de los cálculos urinarios han dejado atrás la comprensión de su etiología. En la clínica el mayor interés es lograr el diagnóstico oportuno y un tratamiento eficiente.^{1,2}

La mayor parte de los cálculos con tamaño y forma de astas de venado o coraliformes está ligada a infecciones; se componen de fosfato de magnesio-amonio (estruvita) y fosfato de calcio, minerales que se precipitan según un modelo matriz del sistema pielocalicial con configuración de asta de venado o coral. La anormalidad básica en estos casos es orina alcalina crónica como resultado de la infección por microorganismos patógenos productores de ureasa. En varios estudios se ha demostrado que la evolución natural de estos cálculos es obstrucción progresiva, infección y pérdida de la función renal, de modo que sólo su presencia constituye una indicación para extirparlos, incluso en ausencia de síntomas. Son más frecuentes en mujeres y reinciden de manera rápida, los cálculos de estruvita, son cálculos por infecciones que se relacionan con organismos que desdoblan la urea como *Proteus*, *Pseudomonas*, *Providencia*, *Klebsiella*, *Staphilococci* y *Mycoplasma*.^{1,2}

La nefrolitotomía es el tipo más frecuente de cirugía intrarrenal. El término incluye todas las técnicas quirúrgi-

cas que conservan la función renal, resecando los procesos patológicos de asiento intrarrenal y reconstruyendo el parénquima y el sistema colector del órgano. Además de la extracción de cálculos, la cirugía intrarrenal permite la resección exacta de tumores, tratamiento de fistulas con un sacrificio mínimo del tejido funcional renal.¹

Se considera que la cirugía intrarrenal requiere un profundo conocimiento de la anatomía y fisiología de este órgano, experiencia y conocimiento de las técnicas de microcirugía, instrumentos y materiales, radiografías y cuidados intensivos postoperatorios debido a la gran cantidad de sangre que se pierde en el procedimiento.

La pérdida de sangre por rezumamiento capilar se evita con un pinzamiento transversal de la arteria renal principal, y de cualquier otra accesoria que exista. Si se determinan con exactitud los planos intersegmentarios (arteriales) y se siguen con meticulosidad durante la nefrotomía, el sangrado tiende a ser limitado; sin embargo, las venas grandes próximas a los cálices y los infundibulos, pueden lesionarse, incluso con la disección roma, por su localización impredecible. La aprotinina se descubrió y aisló, independientemente, por Kraut y cols., en 1930, a partir de nódulos linfáticos bovinos, quienes la identificaron como un "inactivador" de las calicreínas y, por Kunitz y Northrop, en 1936, a partir de preparaciones obtenidas de páncreas de bovino, quienes la identificaron como un inhibidor de la tripsina. La aprotinina pertenece a la familia de las serpinas (Serie Proteasa Inhibidos), las cuales tienen una amplísima distribución en la naturaleza e inhiben una amplia gama de proteasas que tienen restos de serina en su centro activo. La inhibición se produce por la inactivación de la serina activa de la proteasa por el resto de lisina que se encuentra en la posición 15 de la molécula de aprotinina.^{3,4}

La observación de los efectos de una gran reducción del sangrado por el uso de aprotinina se descubrió por

casualidad, ya que su uso en cirugía cardíaca tenía como intención el prevenir los daños que se producían durante la circulación extracorpórea en ciertos tejidos del organismo, específicamente en los pulmones y su circulación, mediante la reducción de la activación celular.

Las proteinasas séricas juegan un papel importante en el sistema calicreína-cinínógeno-cinina, el sistema del complemento, el sistema de la coagulación y el sistema fibrinolítico en los que la plasmina y la calicreína plasmática desempeñan papeles claves. Después de una intravenosa de aprotinina hay una rápida distribución del fármaco en la totalidad del espacio extracelular, lo que conlleva a su rápida disminución inicial en la concentración del mismo en plasma alcanzando equilibrio a los 30 minutos. Después de esta fase de distribución, se observa una semivida plasmática de 150 minutos y un volumen de distribución de 60% del peso corporal. Posteriormente (por ejemplo, cinco horas después de la inyección) existe una fase de eliminación terminal, con una vida media de cerca de 10 horas.

Su distribución es esencialmente extracelular, no penetra en la célula ni atraviesa la barrera hematoencefálica. Tiene una afinidad elevada por el tejido renal. Después de 24 horas de infusión IV de aprotinina a dosis de 250,000 KIU por hora, se obtiene una concentración plasmática constante de 40 a 50 KIU/mL en los pacientes.^{5,6}

Aprotinina es un inhibidor de proteasas con una gran variedad de efectos sobre el sistema de la coagulación. Inhibe la plasmina y la calicreína afectando directamente a la fibrinólisis. También inhibe la activación de la coagulación en su fase de contacto, la cual inicia la coagulación y promueve la fibrinólisis. Además de estos efectos en las cascadas de la coagulación y fibrinólisis, aprotinina preserva las glucoproteínas adherentes que se encuentran en la membrana de las plaquetas protegiéndolas del daño que les puede producir el aumento de los niveles de plasmina en sangre, así como del daño mecánico que ocurre durante el bypass cardiopulmonar. El efecto neto es la inhibición tanto de la fibrinólisis como de los factores de la coagulación, con lo que disminuye el sangrado aunque el mecanismo exacto de estos efectos todavía no está claro.^{7,8}

El riñón juega un papel central en la eliminación de aprotinina. Después de una inyección intravenosa de aprotinina marcado radiactivamente, entre 25 y 40% de la radiactividad se excreta en orina en un periodo de 48 horas.

Aprotinina también está indicado en aquellos casos en los que es prioridad absoluta la conservación óptima de la sangre durante la cirugía a corazón abierto. Ello incluye: testigos de Jehová, portadores conocidos de virus altamente infecciosos, como, por ejemplo, hepatitis B, VIH y

los de grupos sanguíneos poco frecuentes, hemorragia hiperfibrinolítica de origen postraumático, por ejemplo, en obstetricia y ginecología.^{4,6-11,13.}

Dado que aprotinina puede contribuir al restablecimiento de la hemostasis mediante la inactivación de la plasmina libre, está indicado para el tratamiento de la hemorragia con riesgo vital debido a hiperplasminemia.

Aunque la pérdida excesiva de sangre ha disminuido considerablemente con una metodología y técnica que se ha mejorado con el tiempo, una aplicación más amplia de las técnicas de preservación sanguínea ayudaría a mantener las reservas sanguíneas y reducir la morbilidad relacionada con la transfusión. La necesidad promedio de sangre de donador para cirugía abierta renal se ha estimado en una a dos unidades. Por lo tanto, la búsqueda de nuevos métodos para la disminución del sangrado durante o después de la intervención ayudaría a disminuir los riesgos para los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, observacional y descriptivo. La población en estudio fue un total de 25 pacientes, seleccionados de la Consulta Externa del Servicio de Urología del Hospital Juárez de México, con diagnóstico de litiasis renal coraliforme, que fueran a someterse a nefrolitotomía anatrófica, seleccionando de forma aleatoria dos grupos de 14 y 11 pacientes, el proceso de aleatorización se realizó con tabla de números aleatorios. Realizando en el grupo A, de 14 pacientes, la nefrolitotomía anatrófica con aplicación de aprotinina transoperatoria, a dosis de 50 mililitros, 30 minutos antes del abordaje quirúrgico y 50 mL después de la nefrorrafia. Al grupo B, de 11 pacientes, se le realizó la nefrolitotomía anatrófica de manera convencional sin aplicación de aprotinina; en ambos grupos se cuantificó el sangrado transoperatorio de manera convencional, con cuantificación de gases, compresas y líquido de aspiración, se evaluó la presencia o ausencia de hematuria macroscópica posquirúrgica a las 24 horas, tiempo de isquemia caliente, disminución de hemoglobina a las 48 horas y cuantificación del drenaje del lecho quirúrgico. La población accesible fueron los pacientes diagnosticados en la Consulta Externa del Servicio de Urología del Hospital Juárez de México entre el periodo temporal de septiembre de 2003 a agosto de 2004.

Se incluyeron los pacientes masculinos y femeninos mayores de 18 años, con diagnóstico de litiasis renal coraliforme con función renal mayor de 40% por gammagrafía renal, candidatos a nefrolitotomía anatrófica.

Se excluyeron los pacientes con las siguientes características: Mujeres embarazadas o en etapa de lactancia; pacientes con coagulopatías, antibioticoterapia con betalactámicos, antecedentes conocidos de cardiopatía coronaria, arritmias importantes, insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, enfermedad vascular ocluyente o síndrome de Raynaud. Los sujetos con hipertensión controlada mediante el uso de medicamentos antihipertensivos durante los tres últimos meses serán considerados como elegibles para el estudio; pacientes con reacciones alérgicas serias a los fármacos clínicamente significativas, comprobadas y documentadas desde el punto de vista médico; pacientes a quienes se les haya administrado algún fármaco en fase de experimentación dentro del mes previo a su inclusión en el estudio; pacientes que pudieran donar sangre o sus derivados durante el periodo de tratamiento, o hasta un mes después de finalizado el estudio; pacientes incapaces de proporcionar su consentimiento informado o que, a juicio del investigador, no se encuentren en posibilidades de finalizar el estudio en forma satisfactoria.

No se permitió la inclusión de un paciente en este estudio en más de una ocasión.

Las variables independientes fueron: la aplicación de aprotinina, como variable cualitativa y la duración de la cirugía, tiempo de isquemia caliente, como variables independientes cuantitativas.

La variable dependiente fue el sangrado, valorado cuantitativamente de manera transoperatoria en mililitros con el método convencional de gasas, compresas, medición del líquido de aspiración y cuantificación del drenaje a las 24 horas, así como la cuantificación de hemoglobina a las 48 horas. La valoración del sangrado por la orina a las 24 horas se realizó de forma cualitativa.

La definición operacional de la aplicación de aprotinina fue que para cada uno de los procedimientos se aplicó vía intravenosa, 30 minutos antes del procedimiento, un frasco de aprotinina 50 mL (500,000 KIU a 5 mL x minuto) como dosis de impregnación y un frasco de aprotinina 50 mL (500,000 KIU) posterior a la nefrorrafia. Se trató de una variable nominal, con escala dicotómica, como presente o ausente.

La definición operacional del sangrado fue la cuantificación de éste en mililitros durante la cirugía y cualitativamente a las 24 horas posteriores a ésta en la orina.

Se determinó el porcentaje de disminución en el sangrado transoperatorio y postoperatorio de hasta 24 horas mediante la aplicación de aprotinina en comparación con el grupo control al que no se le aplicó aprotinina.

RESULTADOS

Se evaluaron 25 pacientes, en dos grupos, el grupo de aplicación de aprotinina con 14 pacientes, con rango de 36 a 57 años, con una media de 48 años, con diagnóstico de litiasis renal coraliforme; de los 14 pacientes, nueve (64.2%) fueron del sexo masculino y cinco (35.8%) del sexo femenino. Se observaron ocho litiasis coraliformes totales, de las cuales ocho ocupaban tres grupos caliciales (57.1%) y seis litiasis parciales, de las cuales tres ocupaban dos grupos caliciales y tres sólo un grupo calicial (42.9%). Cuatro casos del lado derecho (28.6%) y 10 casos de lado izquierdo (71.4%).

Del grupo control, formado por 11 pacientes, con rango de 38 a 62 años, con una media de 49.4 años, con diagnóstico de litiasis renal coraliforme; de los 11 pacientes, seis (54.5%) fueron del sexo masculino y cinco (45.5%) del sexo femenino. Se observaron cinco litiasis coraliformes totales (45.5%), de las cuales las cinco ocupaban tres grupos caliciales y seis litiasis parciales, de las cuales cuatro ocupaban dos grupos caliciales y las dos restantes ocupaban un grupo calicial. (54.5%), cuatro casos del lado derecho (36.3%) y siete casos de lado izquierdo (63.6%).

La pérdida sanguínea de los 14 pacientes que recibieron aprotinina fue en promedio de 290.7 mililitros en el transoperatorio (Fig. 1) y a las 24 horas tres pacientes (21.4%) presentaron sangrado (Fig. 2), los 11 pacientes restantes (78.6%) no presentaron sangrado a las 24 horas (Fig. 3). El gasto por el drenaje a las 24 horas fue en promedio de 67.5 mililitros, con un rango de 20 a 250 mL (Fig. 4). El tiempo quirúrgico promedio del grupo de aprotinina fue de 143.5 minutos con un rango de 120 a 180 minutos. El tiempo de isquemia fue en promedio de 17.5 minutos con un rango de 10 a 25 minutos. La pérdida de hemoglobina 48 horas después fue en promedio de 1.2 g. Sólo un paciente (7.14%) presentó sangrado 15 días después de la cirugía y fue sometido a nefrectomía por sangrado persistente.

La pérdida sanguínea de los 11 pacientes del grupo control fue en promedio de 799.0 mililitros en el transoperatorio (Fig. 1) y a las 24 horas nueve pacientes (81.8%) presentaron sangrado (Fig. 2), los dos pacientes restantes (18.2%) no presentaron sangrado a las 24 horas (Fig. 3). El gasto por el drenaje a las 24 horas fue en promedio de 179 mililitros (Fig. 4). El tiempo quirúrgico promedio del grupo control fue de 157.7 minutos con un rango de 130 a 180 minutos. El tiempo de isquemia fue en promedio de 16.7 minutos con un rango de 10 a 25 minutos. La pérdida de hemoglobina fue en promedio de 2.62 gramos a las 48 horas.

No se presentó ninguna reacción adversa en relación a hipersensibilidad con la administración del Trasylol.

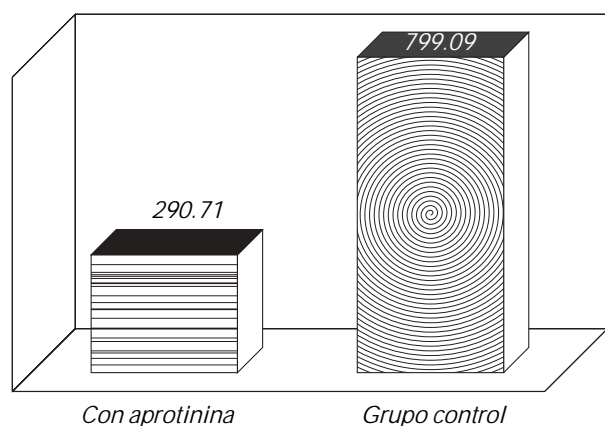


Figura 1. Promedio de sangrado transoperatorio (mililitros).

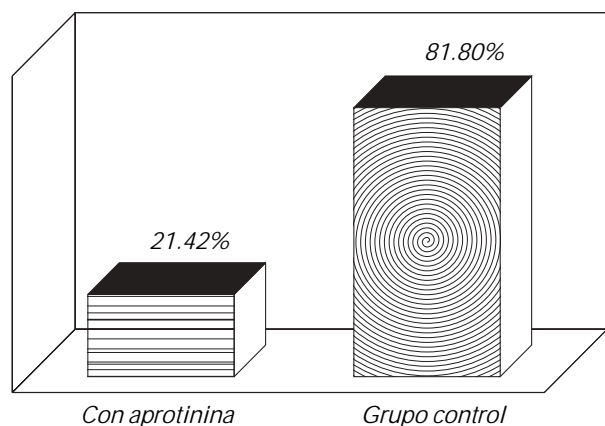


Figura 2. Sangrado presente en orina a las 24 horas.

Dado que el valor de χ^2 obtenido en este estudio (27.51) es mayor que la χ^2 teórica (3.84) la hipótesis de investigación se considera significativa. Aun con la corrección de Yates podemos ver que el resultado en el estudio (15.56) supera el valor de la χ^2 teórica, por lo que podemos afirmar que la hipótesis de investigación es significativa. Este resultado indica que existe una correlación positiva alta entre la aplicación de Trasylol y la ausencia de sangrado en orina a las 24 horas, ya que mientras el resultado de phi se acerque más ± 1.00 menos excepciones se encontrarán en la población.

DISCUSIÓN

En este estudio se logró una reducción en la pérdida hemática transoperatoria de más de 60% en el grupo de la aprotinina (290 mL) en comparación con el grupo control no tratado (799 mL). Con estos resultados se comprueba

la eficacia de la aprotinina para disminuir el sangrado transoperatorio, el cual ha sido reportado por diversos estudios de la literatura mundial.

Las pérdidas por el drenaje postoperatorio fueron significativamente inferiores en el grupo tratado con aprotinina con un promedio de 67.5 mL comparado con el grupo control que fue de 179 mL, con una diferencia de 105 mL.

La valoración del sangrado en la orina en el grupo de la aprotinina fue significativamente menor con sólo 21.4% de los pacientes comparado con el grupo control que estuvo presente en 81.8% de los pacientes, esto comprueba que la aplicación de aprotinina en la nefrolitotomía anatófica es eficaz para la disminución del sangrado postoperatorio evaluado a las 24 horas.

La disminución en gramos de hemoglobina a las 48 horas después del procedimiento fue significativamente menor con la aplicación de aprotinina con una pérdida en promedio de 1.2 g, comparado con el grupo control

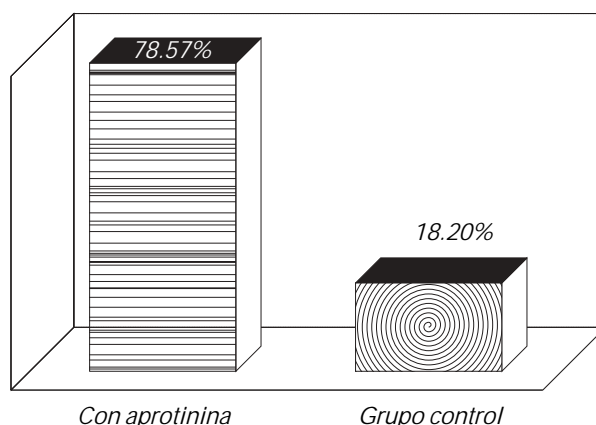


Figura 3. Sangrado ausente en la orina a las 24 horas.

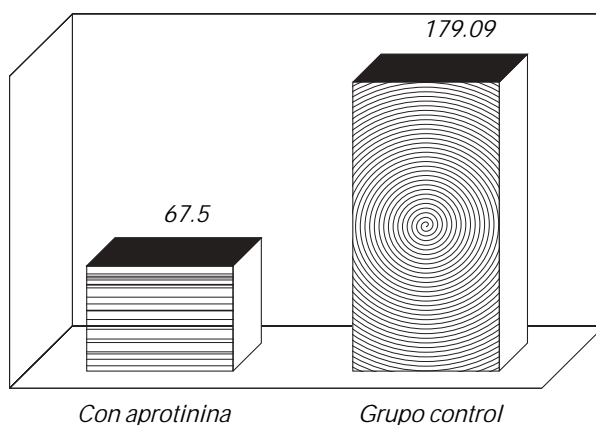


Figura 4. Promedio del drenaje a las 24 horas.

de 2.6 g, esto favorece la disminución en las reintervenciones por sangrado y la morbilidad por la aplicación de hemoderivados.

Sólo un paciente del grupo de aprotinina presentó sangrado 15 días después de la cirugía, el cual se presentó de manera persistente y se le realizó nefrectomía.

No se encontró diferencia en el tiempo quirúrgico del grupo del aprotinina, con un promedio de 143.5 min, que el grupo control de 157.7 min.

El tiempo de isquemia promedio del grupo de aprotinina fue de 17.5 minutos, similar al grupo control de 16.7 minutos, factor importante, debido al deterioro de la función renal secundario al daño isquémico, lo cual no superó los 25 minutos, en ningún paciente.

No se identificaron reacciones anafilácticas ni adversas con la aplicación del tratamiento.

En este estudio se confirmó la eficacia de la terapia con dosis de 100 mililitros de aprotinina para reducir la pérdida de sangre transoperatoria y postoperatoria, así como la seguridad de este tratamiento. Por ello, se puede recomendar el uso rutinario de aprotinina en pacientes que sean sometidos a nefrolitotomía anatófica.

CONCLUSIÓN

La aplicación de aprotinina, en pacientes sometidos a nefrolitotomía anatófica, reduce el sangrado transoperatorio y postoperatorio en más de 60% en comparación con los pacientes sometidos a dicho procedimiento de manera convencional.

La utilización de aprotinina en la nefrolitotomía anatófica reduce la pérdida de hemoglobina y, por consiguiente, la morbilidad de la aplicación de los hemoderivados.

La aprotinina es un fármaco seguro y eficaz que puede ser utilizado en pacientes con litiasis renal que sean sometidos a nefrolitotomía anatófica.

REFERENCIAS

- Walsh PC, Campbell MD. Urología. 7a. Ed. Tomo1. Cap. 8. Lowe FC, Brendler CB (eds.). Editorial Panamericana; 1994.
- Tanago EA, McAninch JW. Urología General de Smith. Cap. 42. McAninch JW (ed.). Editorial Manual Moderno; 2001, p. 691-2.
- Adelman B, Michelson AD, Loscalzo J, et al. Plasmin effect on platelet glycoprotein Ib-von Willebrand factor interactions. *Blood* 1985; 65: 32-40.
- Alajmo F, Calamai G, Perna AM, et al. Highdose aprotinin: hemostatic effects in open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 536-9.
- Amris CJ. Inhibitions of fibrinolytic and thromboplastic activity by Trasylol®. *Scand J Hoemat* 1966; 3: 19-32.
- Angelini GD, Cooper GJ, Lamarra M, Bryan AJ. Unorthodox use of aprotinin to control life threatening bleeding after cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1990; 1: 799-800.
- Bidstrup BP, Royston D, Taylor KM, Sapsford RN. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin (Trasylol®). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 364-72.
- Bidstrup BP, Royston D, McGuiness C, et al. Aprotinin in aspirin treated patients. *Perfusion* 1990; 5: 77-81.
- Abrams CS, Ellison N, Budzynski A, Shattil SJ. Direct detection of activated platelets and platelet-derived microparticles in humans. *Blood* 1987; 75: 128-38.
- Aoki N, Yoshida N. Inhibitions of platelet aggregation by proteases inhibitors. Possible involvement of proteases in platelet aggregation.
- Abrams CS, Ellison N, Budzynski A, Shattil SJ. Direct detection of activated platelets and platelet-derived microparticles in humans. *Blood* 1987; 75: 128-38.
- Adelman B, Michelson AD, Loscalzo J, et al. Plasmin effect on platelet glycoprotein Ib-von Willebrand factor interactions. *Blood* 1985; 65: 32-40.
- Alajmo F, Calamai G, Perna AM, et al. Highdose aprotinin: Hemostatic effects in open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 536-9.
- Anonymous. Can drugs reduce surgical blood loss? *Lancet* 1988; 1: 155-6.
- Blood* 1978; 52: 1-12.
- Bashein G, Nessly ML, Rice AL, et al. Preoperative aspirin therapy and reoperation for bleeding after coronary artery bypass surgery. *Arch Int Med* 1991; 151: 89-93.
- Bick R. Hemostasis defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices, and other extracorporeal circuits. *Semin Thromb Hemost* 1985; 249-80.
- Bidstrup BP, Royston Sapsford RN, Taylor KM. Effect of aprotinin on need for blood transfusions in patients with endocarditis having open heart surgery. *Lancet* 1988; 1: 366-7.
- 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; 55(4): 971-6.
- Bidstrup BP, Underwood SR, Sapsford RN. Effect of aprotinin (Trasylol®) on aorta-coronary bypass graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105(1): 147-53.
- Blauhut B, Gross C, Neczek S, et al. Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and

- renal function after cardiopulmonary bypass.] Thorac Cardiovas Surg 1991; 101: 958-67.
22. Blombäck B, Blombäck M, Olsson P. Action of a proteolytic enzyme inhibitor on blood coagulation *in vitro*. Thrombosis et diathesis haemorrhagica 1967; 18: 190-7.
 23. Blümel G, Huth K, Lasch HG. The influence of Trasylol® on experimental fat embolism. New aspects of Trasylol® therapy 4: 129-35. Schattauer, Stuttgart-New York 1970.
 24. Bode AP, Miller DT. The use of thrombin inhibitors and aprotinin in the preservation of platelets stored for transfusion. J Lab Clin Med 1989; 113: 753-8.
 25. Bode AP, Krupp CL, Miller DT. Effect of platelet activation inhibitors on the loss of glycoprotein Ib during storage of platelet concentrates. Lab Clin Med 1990; 115: 669-79.
 26. Boldt J, Knothe C, et al. Comparison of two aprotinin dosage regimens in pediatric patients having cardiac operations. Influence on platelet function and blood loss. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105(4): 705-11.
 27. Amris CJ. Inhibitions of fibrinolytic and thrombolytic activity by Trasylol®. Scand j Hoemat 1966; 3: 19-32.
 28. Angelini GD, Cooper GJ, Lamarra M, Bryan AJ. Unorthodox use of aprotinin to control life threatening bleeding after cardiopulmonary bypass. Lancet 1990; 1: 799-800.
 29. Aoki N, Yoshida N. Inhibitions of platelet aggregation by protease inhibitors. Possible involvement of proteases in platelet aggregation. Blood 1978; 52: 1-12.
 30. Bashein G, Nessly ML, Rice AL, et al. Preoperative aspirin therapy and reoperation for bleeding after coronary artery bypass surgery. Arch Int Med 1991; 151: 89-93.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Carlos Viveros Contreras
 Servicio de Urología
 Hospital Juárez de México
 Av. Instituto Politécnico Nacional 5160
 Col. Magdalena de las Salinas
 Deleg. Gustavo A. Madero
 C.P. 07760. México, D.F.
 Tel.: 5447-7633