

11246



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

“DISMINUCIÓN DEL SANGRADO EN LA
NEFROLITOTOMÍA ANATRÓFICA EN PACIENTES
MANEJADOS CON APROTININA”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

UROLOGIA

PRESENTA:

DR. LUIS JIMÉNEZ JUÁREZ

ASESOR: DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS



MÉXICO DF. FEBRERO 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

"AUTORIZACIÓN DE TESIS"



**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA**

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO



**SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM**

ASESOR:
DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN
EN UROLOGÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

NÚMERO DE REGISTRO: HJM-921/04.03.18.

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Por la oportunidad de realizar mis sueños.

A “mis padres”: Gracias por todo el apoyo otorgado durante mi formación como hombre y Médico, y por las oraciones que siempre necesite.

A mi prometida: Gracias por estar siempre conmigo.

A mis amigos: Sergio, Juan, por el apoyo durante esta etapa de mi profesión.

A mis “Maestros del Servicio de Urología del Hospital Juárez”:

Dr. Carlos Viveros Contreras

Dr. Juan A. Lugo García

Dr. C. Octavio Rovelo Díaz

Dr. Jesús Torres Aguilar

Dr. Alberto Bazan Soto

Dr. Rodrigo Arellano Cuadros.

Por su ayuda, consejos, apoyo y por sus enseñanzas.

A Las Autoridades del Hospital Juárez de México: Por el apoyo durante la realización de esta tesis.

CONTENIDO

	Página
INTRODUCCIÓN	5
JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	22
HIPOTESIS	23
OBJETIVO	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
MATERIAL Y MÉTODO	25
RESULTADOS	28
GRÁFICAS	30
DISCUSION	35
CONCLUSIÓN	37
BIBLIOGRAFÍA	38

INTRODUCCIÓN

Los cálculos urinarios son la tercera afección más frecuente en vías urinarias, sólo los superan las infecciones y los trastornos de la próstata. ^{1,2}

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 esta 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 anomalía básica en estos casos es orina alcalina crónica como resultado de la infección por microorganismos patógenos productores de ureasa. La mayor parte de estos cálculos están relacionados con infecciones, pero algunos de ácido úrico y de cistina también adquieren dicha configuración. Los cálculos de oxalato de calcio y fosfato de calcio, que son los más comunes, rara vez adoptan la forma de asta de venado o son tan grandes. 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 solo 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 *micoplasma*. ^{1,2}

La alta concentración de amonio derivada de los organismos que desdoblan la urea, causa un pH urinario alcalino, el pH de un paciente con un cálculo de fosfato, amonio-magnesio oscila entre 6.8 a 8.3 y en raras ocasiones es menor de 7.0. Los cristales de fosfato-amonio-magnesio solamente se precipitan con este pH urinario alto. Los cuerpos extraños y las vejigas neurógenicas quizás predispongan al paciente a infecciones urinarias y a la formación subsiguiente de cálculos de estruvita.

Se deben remover todos los fragmentos de cálculos, ya sea con ayuda de irrigación o sin ella. La irrigación de hemiacidrina debe usarse con precaución, para la irrigación de vías altas. El ácido acetohidroxámico inhibe la acción de la ureasa bacteriana, por ello reduce el pH urinario y disminuye la posibilidad de precipitación. ^{1,2}

La nefrolitotomía es el tipo más frecuente de cirugía intrarrenal. El término incluye todas las técnicas quirúrgicas que conservan la función renal, reseca 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. ²

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. ^{1,2}

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 infundíbulos, pueden lesionarse, incluso con la disección roma, por su localización impredecible.^{1,2}

Reseña histórica de la Aprotinina

La Aprotinina se descubrió y aisló, independientemente, por Kraut y colaboradores en 1930 a partir de nódulos linfáticos bovinos, quienes la identificaron como un "inactivador" de las calicreinas 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.^{4,5}

La Aprotinina está muy bien estudiada ya que, durante muchos años, fue la molécula de investigación favorita entre los especialistas en proteínas. Sin embargo, a pesar de ser tan conocida, no se conoce el papel fisiológico que desempeña. Se encuentra en los mastocitos de tejidos bovinos. Otras serpinas de bajo peso molecular y similares a la Aprotinina se han encontrado en varias especies entre la que cabe citar el caracol (Dietl y Tschesche 1975) y la anémona de mar (Wunderer y colaboradores. 1976) así como en el plasma humano y bovino (Fioretti y col., 1987 y 1983).^{13,14}

Como la primera acción conocida de la Aprotinina fue la de inhibir calicreínas, se empleó en aquellas situaciones en las que se daba una excesiva liberación de estas sustancias como puede ser la pancreatitis aguda, cuadro clínico en el que se usó con eficacia en la década de los sesenta pero, en estudios posteriores de Trapnell y col., 1974, no se pudo demostrar que su utilización aumentara la sobrevida o disminuyera las complicaciones.¹⁵

En años posteriores su empleo incluyó cuadros clínicos de coagulopatías e hiperfibrinólisis (Sher, G., 1977) o aquellos en los que se presentaba aumento de actividad enzimática e inflamatoria, como es el caso del choque traumático (Auer y col., 1979), pero los resultados no fueron todo claros que cabía esperar.

Ya a mediados de los años sesenta se publicaron trabajos en los que se aplicaba la Aprotinina en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea con resultados de un ahorro moderado de sangre, debido seguramente a que las dosis utilizadas eran bastante bajas (Tice y col., 1964. Mammen Ef. 1968; Ambus y col, 1971) comparadas con las utilizadas actualmente.^{16,17}

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.

En una reunión científica llevada a cabo en Luxemburgo en 1984, se sugirió que se podrían reducir o evitar algunos de los daños que se producían por la activación celular en cirugía cardíaca mediante el uso de inhibidores de proteasas séricas; la hipótesis utilizada para esta sugerencia se basó en el hecho de que el contacto de la sangre con la superficie del oxigenador estimula un gran número de "cascadas inflamatorias" que actúan a través de mecanismos

humorales o celulares pero que, en última instancia, están controlados por cascadas de amplificación de enzimas proteolíticas; la gran mayoría de cascadas inflamatorias son proteasas séricas. El efecto acumulado de esta amplificación da, como consecuencia, una respuesta inflamatoria en todo el cuerpo. Este concepto fue desarrollado por Kirklin y colaboradores en 1983, cuyo foco de atención se centraba en el papel de la activación del complemento en este proceso.

Durante la circulación extracorpórea, la administración rutinaria de heparina, que inhibe la vía intrínseca y previene la coagulación, es la que evita que se pongan en marcha estas cascadas de efectos deletéreos mediante la activación de la proteasa sérica antitrombina III. La hipótesis, puesta a prueba en un comienzo sugería que los otros miembros del complemento, la fibrinólisis y la activación de la calicreína, también se podrían inhibir mediante la aplicación de cantidades razonables de alguna antiproteasa y se usó para ello aprotinina porque se conocía su poder inhibitorio sobre la calicreína y la plasmina a dosis clínicas y porque era el único inhibidor de proteasas séricas disponible en Inglaterra en esa época que tenía una toxicidad lo suficientemente baja para usarse en humanos a las concentraciones requeridas.^{42,43}

La concentración de Aprotinina necesaria para inhibir la acción de la calicreína fue motivo de investigación por parte del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Munich, Alemania (Van Oeveren et al., 1987). El estudio para conocer su utilidad se llevó a cabo como una investigación piloto en pacientes sometidos a implantación de bypass de arteria coronaria y participó como Anestesiólogo el Dr. David Royston.

La dosis que se obtuvo de estos estudios se llamó, en un principio. "Dosis Royston", posteriormente se llamó "Dosis Londres" y, últimamente, se conoce como "Dosis Hammersmith" ya que el Dr. Royston estaba trabajando en el Hospital Hammersmith de Londres en la época en que describió la dosis pero, la consecución de la misma se debe, en su mayor parte al trabajo de investigación del equipo de bioquímica de Munich (Royston, 1992:78 y 79).^{17,18,38,41}

En base a numerosos estudios publicados y otros sin publicar y, de acuerdo a la experiencia personal del Dr. Royston (1992 79), es posible que la dosis óptima de Aprotinina tenga que ajustarse de acuerdo a un cierto número de factores relacionados con el tipo de cirugía así como del paciente al que se le debe administrar.³⁸

Denominación genérica: Aprotinina.

Definición: Es un inhibidor estequiométrico natural de numerosas proteinasas como la quimotripsina, la calicreína tisular y plasmática, la plasmina y la tripsina, entre otras, y se obtiene de pulmón bovino.¹⁷

Fórmula empírica:

C₂₈₄ H₄₃₂ N₈₄ O₇₉ S₇

Análisis elemental: C=52,38%, H=6,69%, N=18,07%, O=19,41%, S=3,45%.

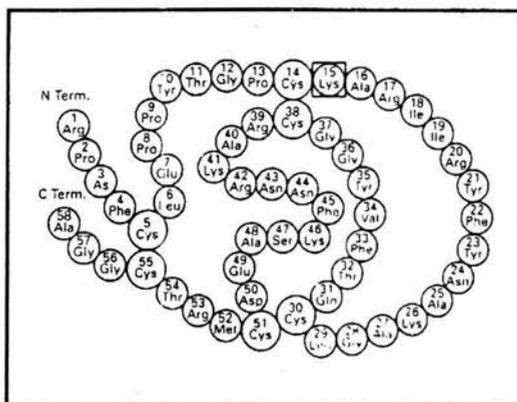


Figura 1. Estructura primaria de la molécula de aprotinina.

Estructura primaria: Polipéptido básico (punto isoelectrico 10.5) compuesto por 16 aminoácidos distintos, dispuestos en una sola cadena de 58 restos aminoácidos (Fig. 1) con tres puentes disulfuro en las posiciones 5-55, 14-38 y 30-51. El puente disulfuro entre las cisteínas 14 y 38 puede escindirse fácilmente por agentes reductores, mientras que los otros dos puentes son mucho más estables.

Peso molecular: 6,512 daltons.

Estructura terciaria: (Fig. 2), según Huber y colaboradores y Diesenhofer y Steigemann, la molécula tiene una longitud de 20 Å y un diámetro de 19 Å, presenta una estructura de hoja plegada en B (de la alanina en posición 16 a la glicina en posición 32) y enroscada formando una doble hélice que gira hacia la derecha en un paso de 14 aminoácidos.^{16, 17}

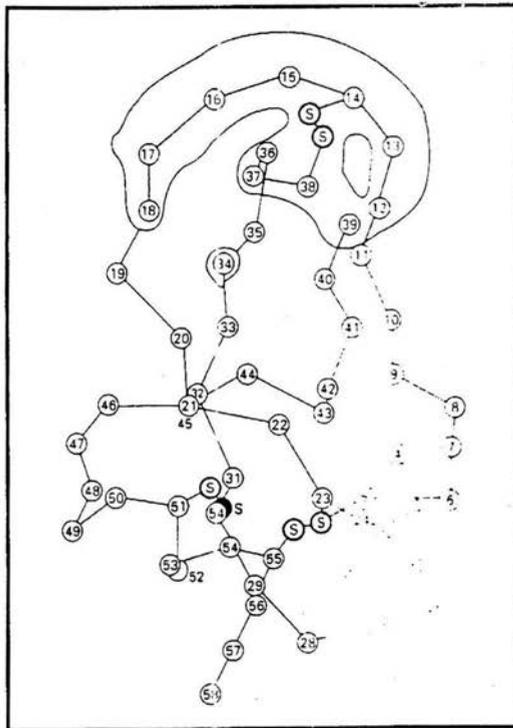


Figura 2. Estructura de la aprotinina.

Estabilidad: La molécula es relativamente estable frente a ácidos y a altas temperaturas pero es inestable frente a álcalis fuertes (Werle, 1972). La estabilidad de la molécula se debe a los 3 puentes disulfuro que unen, dos a dos, a las 6 cisteínas. (Fig. 1)

Centro activo: La secuencia lisinal (I S)- alanina (16) representa el centro activo.

Dialisabilidad: La molécula es dializable.

Solubilidad: Es soluble y estable en agua.

Descripción: Solución clara e incolora. La solución concentrada puede convertirse, por liofilización, en un polvo de blancura apreciable, higroscópico y amorfo.

Mediante la formación de un complejo enzimático estequiométrico y reversible, la Aprotinina actúa como inhibidor de la tripsina humana, de la plasmina, de la caliceína plasmática y de la caliceína tisular mediante la formación de complejos reversibles estequiométricos enzima-inhibidor. Las proteinasas séricas juegan un papel importante en el sistema caliceína-cinínogeno-cinina, el sistema del complemento, el sistema de la coagulación y el sistema fibrinolítico en los que la plasmina y la caliceína plasmática desempeñan papeles claves (Fig.3) (Kaplan y col., 1982; Rao y col., 1982). 17,18, 38

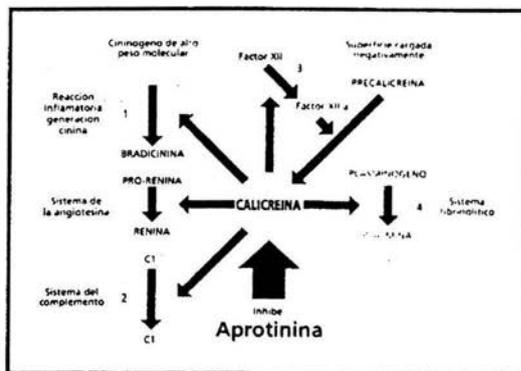


Figura 3. Papel de la caliceína y la plasmina como mediadores en los sistemas de coagulación, sistema fibrinolítico, cinina, angiotensina y complemento (Según Verstraete, 1985).

El efecto inhibitorio de la Aprotinina se debe a la formación de complejos Aprotinina-proteínasa. La unión de la Aprotinina con varias proteinasas muestra ciertas diferencias en las constantes de disociación siendo la unión más estable la que se produce con tripsina ($K_i=0.06 \text{ pmol/L}$); esta constante de disociación es una de las más bajas que se conocen para una interacción proteína-

proteína (Lazdunski y col., 1974). La unión con plasmina humana no es tan fuerte, porque la constante de disociación del complejo enzimainhibidor es mayor ($K_i=1$ nmol/L) y, posiblemente por ello, es reversible (Wiman, 1980). El complejo de la Aprotinina con caliceína plasmática humana es relativamente débil ($K_i=30$ nmol/L) pero todavía dentro del rango terapéutico de la Aprotinina (Nakahara, 1983; Philipp, 1978).^{38, 40, 45}

La Aprotinina se une no sólo a moléculas enzimáticas libres, sino también a aquellas moléculas enzimáticas ya unidas a otras moléculas pero que mantienen su centro activo todavía accesible. De este modo, la Aprotinina inhibe tanto la plasmina libre como los complejos plasmina-estreptocinasa formados como intermediarios en la terapia trombolítica con estreptocinasa (Wiman, 1980).^{48,49}

El efecto anticoagulante in vitro de la Aprotinina *otinina* ha sido, desde hace tiempo, difícil de entender (Amris, 1966; Blombäck y col., 1967; McNicol y col., 1970; Prentice y col., 1970). El enigma parece que se resolvió, al menos en parte, cuando Wuepper (1973) descubrió que la caliceína plasmática toma parte en el proceso de activación por contacto del factor XII a través de un mecanismo de retroalimentación. El efecto anticoagulante observado que posee la Trasylol, puede explicarse, por su propiedad inhibidora sobre la caliceína plasmática (Fig. 4).

^{48,49}

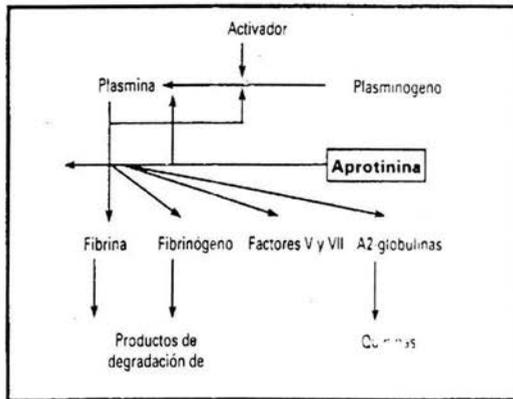


Figura 4.

Los estudios llevados a cabo, en los que se comparaba la farmacocinética de Aprotinina en voluntarios sanos, pacientes cardíacos a los que se les iba a intervenir quirúrgicamente con bypass cardiopulmonar y en mujeres a las que se iba a someter a histerectomía, sugieren farmacocinéticas lineales en dosis entre 500,000 y 2'000,000 KIU*.

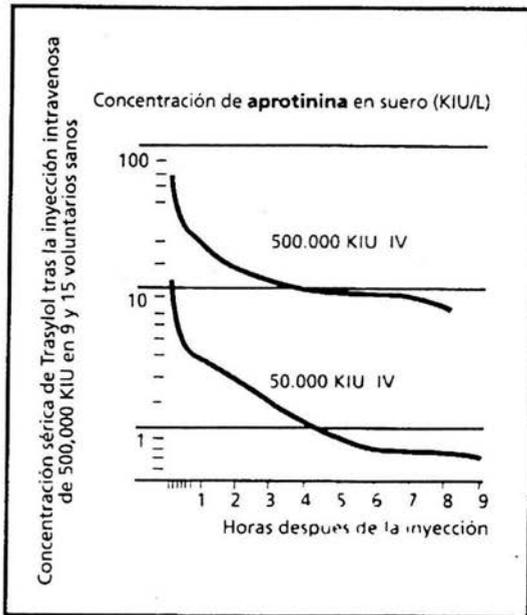


Figura 5. Medida de la actividad total tras la administración intravenosa del marcador radiactivo (Datos de archivo).

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 (Fig. 5) y un volumen de distribución del 60% del peso corporal. Posteriormente (por ejemplo 5 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. ^{14, 15}

Ello corresponde a aproximadamente 1 pmo/L, igualando, de esta forma, el nivel de concentración de a2-antiplasmina plasmática normal.

* KIU= Unidades Inhibidoras de Caliceína

Aprotinina, es un inhibidor de proteasas con una gran variedad de efectos sobre el sistema de la coagulación. Inhibe la plasmina y la caliceína 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. ^{33,34}

El riñón juega un papel central en la eliminación de Aprotinina. Después de una inyección intravenosa de Aprotinina marcado radioactivamente, entre el 25 y el 40% de la radioactividad se excreta en orina en un período de 48 horas. Después de la infusión de un millón de KIU en un período de 30 minutos, cerca del 2% se excreta de forma inalterada. Cuando se aplica una dosis mayor, consistente en 2 millones de KIUs (Unidades Inhibitorias de caliceína) en un periodo de 30 minutos, la excreción del fármaco inalterado es de, aproximadamente, el 9% de la dosis inyectada. **En estudios llevados a cabo en animales se ha podido comprobar que la Aprotinina se acumula principalmente en el riñón y que el ligamiento de los vasos renales retrasa considerablemente la caída de concentración de Aprotinina en sangre** (Kaller, 1968). ^{33, 34, 35}

El fármaco, después de filtrarse por los glomérulos se reabsorbe activamente por los túbulos proximales en los cuales se almacena en los fagolisosomas; posteriormente la Aprotinina va siendo degradada lentamente a péptidos cortos o aminoácidos mediante enzimas lisosomales. El proceso que sufre la Aprotinina en los riñones es similar al que sufre cualquier otra proteína pequeña, como puede ser la insulina ^{24, 25, 26}

Aprotinina se emplea en el tratamiento y profilaxis de aquellas enfermedades en las cuales está indicada la inhibición de enzimas proteolíticos (como la tripsina, plasmina y calicreína tanto tisular como plasmática). ^{14, 16}

Aprotinina está indicado en el tratamiento de pacientes durante y después de cirugía a corazón abierto con circulación extracorpórea. Ello incluye: pacientes que precisan reintervención, pacientes con endocarditis séptica; los diagnosticados de discrasias sanguíneas y coagulopatías, como por ejemplo hemofílicos; pacientes con enfermedad de Von Willebrand y pacientes que han recibido ácido acetilsalicílico (AAS). ^{9, 34}

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, p.e. en obstetricia y ginecología. ^{3, 5, 7, 9, 14, 15, 22, 24, 25, 26, 31, 34,}

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 á hiperplasminemia. Tal hemorragia se ha observado ocasionalmente durante la movilización y disección de tumores malignos, en leucemia promielocítica aguda y después de tratamiento trombolítico. Aprotinina inhibe también la actividad fibrinolítica del complejo plasmina-estreptocinasa formado después de tratamiento trombolítico con estreptocinasa.

Generalmente Aprotinina se tolera bien, pero al administrarse a través de una vía periférica, puede producir ocasionalmente tromboflebitis local.

Puede presentarse hipersensibilidad o reacciones pseudoalérgicas, no sólo después de repetidos ciclos de tratamiento sino también en la primera administración. Ello incluye erupciones cutáneas, taquicardia, palidez o cianosis, disnea, náuseas y choque anafiláctico. Si durante la inyección se presenta una reacción de hipersensibilidad, debe interrumpirse inmediatamente la administración y deben instaurarse las medidas terapéuticas adecuadas, como por ejemplo adrenalina, antihistamínicos y corticoides intravenosos. Pueden necesitarse también líquidos intravenosos, broncodilatadores y respiración asistida. ^{41,43}

En la coagulopatía de consumo, en la etapa de consumo excesivo de fibrina, la terapia fibrinolítica debe considerarse como una alternativa al tratamiento inhibidor.

No se conoce riesgo derivado de su administración en humanos. No obstante, y como medida de prudencia, se recomienda no prescribir durante los tres primeros meses del embarazo.

Aprotinina presenta un efecto inhibidor dosis-dependiente de la acción de la estreptocinasa. También presenta interacción con el plasminógeno, la urocinasa y la heparina.

Aprotinina no debe mezclarse con otros fármacos, especialmente con antibióticos B-lactámicos. Tampoco se debe administrar conjuntamente con soluciones nutritivas que contengan aminoácidos ni con soluciones oleosas.

La aprotinina es un polipéptido de pulmón de bovino con actividad inhibitoria de proteinasas.

Aprotinina se utiliza para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades donde la inhibición de las enzimas proteolíticas tales como tripsina, plasmina y calicreína (tisulares y plasmáticas) se encuentra indicado:

- Hemorragias hiperfibrinolíticas posteriores a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea o traumatismo y en situaciones trans y postparto.
- Complicaciones del tratamiento trombolítico (disolución de coágulos sanguíneos intravasculares), por ejemplo estreptoquinasa y uroquinasa.

Aprotinina ejerce una acción inhibitoria sobre la tripsina. La plasmina y sobre la calicreína plasmáticas y tisulares humanas mediante la formación de complejos enzima-inhibidor estequiométricamente reversibles. La Aprotinina no se une solamente a las moléculas libres de las enzimas, sino también a las enzimas que ya han aceptado a un sustrato, mientras el centro activo de las enzimas permanezca accesible. De esta manera, la Aprotinina inhibe tanto la plasmina libre como al complejo plasmina-estreptoquinasa formado como un intermediario en el tratamiento trombolítico con estreptoquinasa. ^{14, 15, 16}

La Aprotinina se enlaza al borde ciliado de las células epiteliales de los túbulos renales proximales y, también en menor extensión, al tejido cartilaginoso, debido a la afinidad de la molécula alcalina de la aprotinina por las glucoproteínas ácidas. La molécula de aprotinina se degrada a péptidos más pequeños y a aminoácidos por actividad lisosomal en los riñones. En el hombre, la excreción urinaria de Aprotinina activa contribuye en menos del 5% de la dosis, del 25 al 40% del fármaco marcado se elimina como metabolitos inactivos en orina. Los estudios realizados en pacientes con alteración renal no reportan alteraciones en la farmacocinética de la aprotinina. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis. ^{34, 35}

JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

En la actualidad, la cirugía renal para litiasis coraliforme, continua realizándose con sus indicaciones precisas, el término incluye todas las técnicas quirúrgicas que conservan la función renal, reseca los procesos patológicos de asiento intrarrenal, reconstruyendo el parénquima y el sistema colector del órgano. 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, materiales, radiografías y cuidados intensivos postoperatorios debido a la gran cantidad de sangre que se pierde en el procedimiento y posterior a este. 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 morbi-mortalidad relacionada con la transfusión. La necesidad promedio de sangre de donador para cirugía abierta renal se ha estimado en 1 a 2 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.

Objetivo Primario

Determinar que la Aprotinina disminuye la pérdida sanguínea en la Nefrolitotomía Anatórfica.

Objetivos Secundarios

- I. Determinar la pérdida sanguínea transoperatoria y postoperatoria con y sin la aplicación de Aprotinina en la Nefrolitotomía Anatórfica.

- II. Determinar la eficacia del tratamiento

HIPOTESIS.

La Aprotinina disminuye la pérdida sanguínea en la Nefrolitotomía Anatórfica.

HIPOTESIS NULA.

La Aprotinina NO disminuye la pérdida sanguínea en la Nefrolitotomía Anatórfica.

JUSTIFICACIÓN.

La importancia del presente estudio es la demostración de una disminución significativa del sangrado transoperatorio y postoperatorio al aplicar Aprotinina durante la nefrolitotomía anatrófica disminuyendo de este modo la morbilidad inmediata posquirúrgica y la administración de hemoderivados.

DISEÑO GENERAL

El presente es un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, descriptivo aleatorizado, en 25 pacientes con Diagnóstico de Litiasis Renal Coraliforme, del servicio de Urología del Hospital Juárez de México, con el fin de determinar que la Aprotinina disminuye la pérdida sanguínea transoperatoriamente y en el postoperatorio, en pacientes sometidos a nefrolitotomía anatrófica.

MATERIAL Y MÉTODO

Material

Frasco de vidrio blanco tipo II con 500,000 KIU en 50 ml de sol. Isotónica estéril. Los frascos están cerrados con un tapón de goma de tipo copolímero etileno-propileno-dieno.

Método

Se realizó un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, observacional y descriptivo. La población en estudio fue un total de 30 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 anatófica, seleccionando de forma aleatoria dos grupos de 15 pacientes, el proceso de aleatorización se realizó con tabla de números aleatorios. Realizando en el grupo A, de 14 pacientes, la Nefrolitotomía Anatófica con aplicación de Aprotinina transoperatorio, 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 Anatófica de manera convencional sin aplicación de Aprotinina; en ambos grupos se cuantificó el sangrado transoperatorio de manera convencional, con cuantificación de gasas, 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 período 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 Anatófica.

Se excluyeron los pacientes con las siguientes características: Mujeres embarazadas o en etapa de lactancia; pacientes con: coagulopatías, antibiótico terapia con beta-lactámicos, 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 período 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 hrs, así como la cuantificación de hemoglobina a las 48 hrs. La valoración del sangrado por la orina a las 24 hrs. 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, 1 frasco de aprotinina 50 ml (500,000 KIU a 5 ml x minuto) como dosis de impregnación y 1 frasco de aprotinina 50 ml (500,000 KIU) posterior a la nefrorrafía. 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 hrs. posteriores a ésta en la orina.

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

RESULTADOS

Se evaluaron 25 pacientes, en 2 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, 9 (64.2%) fueron del sexo masculino y 5 (35.8%) del sexo femenino. (Grafica 2) Se observaron 8 litiasis coraliforme totales, de los cuales 8 ocupaban 3 grupos caliciales (57.1%) y 6 litiasis parciales, de los cuales 3 ocupaban 2 grupos caliciales y 3 solo 1 grupo calicial (42.9%) (Grafica 3). Cuatro casos del lado derecho (28.6%) y 10 casos de lado izquierdo (71.4%). (Grafica 1).

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, 6 (54.5%) fueron del sexo masculino y 5 (45.5%) del sexo femenino. Se observaron 5 litiasis coraliformes totales (45.5%) de los cuales los 5 ocupaban 3 grupos caliculares y 6 litiasis parciales, de los cuales 4 ocupaban 2 grupos caliculares y los 2 restantes ocupaban 1 grupo calicial. (54.5%), 4 casos del lado derecho (36.3%) y 7 casos de lado izquierdo (63.6%).

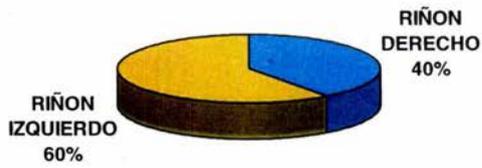
La pérdida sanguínea de los 14 pacientes que recibieron Aprotinina fue en promedio de 290.7 mililitros en el transoperatorio; (Grafica 6) y a las 24 horas 3 pacientes (21.4%) presentaron sangrado, (Grafica 4) los 11 pacientes restantes (78.6%) no presentaron sangrado a las 24 horas (Grafica 5). El gasto por el drenaje a las 24 horas fue en promedio de 67.5 mililitros, con un rango de 20 a 250 ml. (Grafica 7). 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 hrs después fue en promedio de 1.2 gr. Solo 1 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, (Grafica 6) y a las 24 horas 9 pacientes (81.8%) presentaron sangrado. (Grafica 4), los 2 pacientes restantes (18.2%) no presentaron sangrado a las 24 horas (Grafica 5). El gasto por el drenaje a las 24 horas fue en promedio de 179 mililitros. (Grafica 7). 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 hrs.

No se presentó ninguna reacción adversa en relación a hipersensibilidad con la administración del Trasylol. Dado que el valor de la Chi cuadrada obtenida en este estudio (27.51) es mayor que la chi cuadrada teórica (3.84) la hipótesis de investigación se considera significativa. Aún con la corrección de Yates podemos ver que el resultado en el estudio (15.56) supera el valor de la chi cuadra 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 hrs, ya que mientras el resultado de phi se acerque más + - 1.00 menos excepciones se encontrarán en la población.

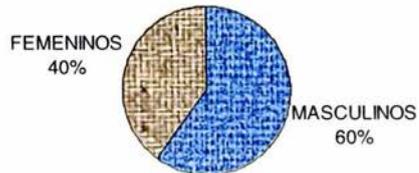
GRAFICA 1

**LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LA LITIASIS EN EL
TOTAL DE LA MUESTRA**

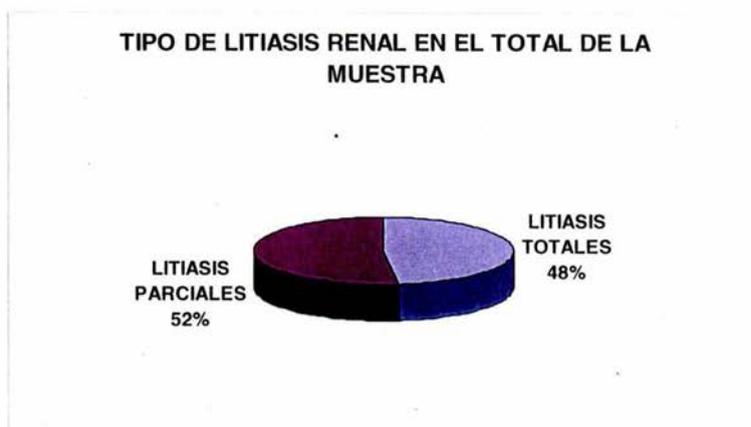


GRAFICA 2

SEXO DEL TOTAL DE LA MUESTRA EN ESTUDIO



GRAFICA 3

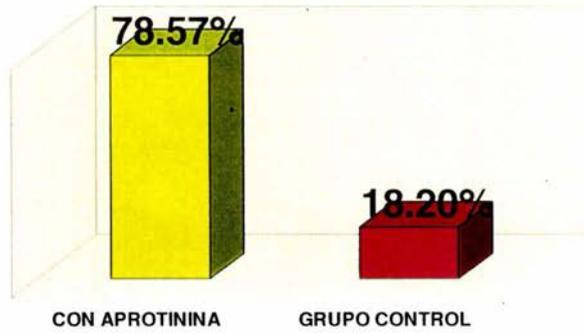


GRAFICA 4



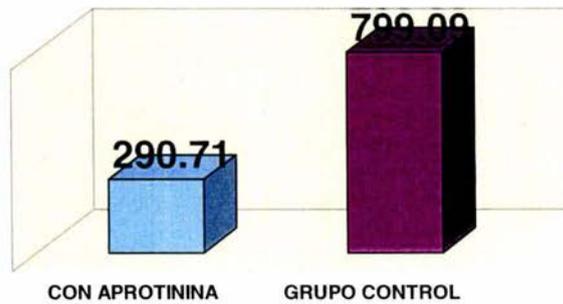
GRAFICA 5

SANGRADO AUSENTE EN ORINA A LAS 24 HORAS



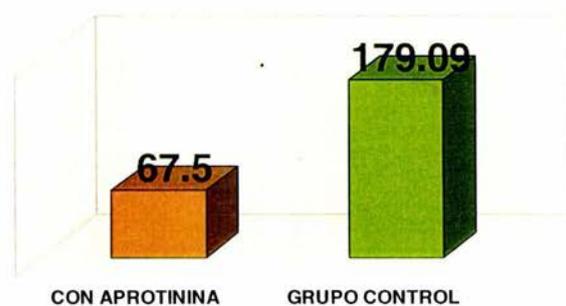
GRAFICA 6

PROMEDIO DE SANGRADO TRANSOPERATORIO (MILILITROS)



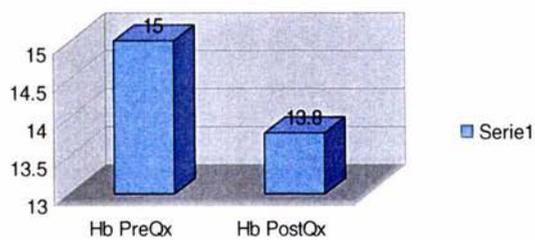
GRAFICA 7

PROMEDIO DE GASTO DEL DRENAJE A LAS 24 HORAS (MILITROS)



GRAFICA 8

DISMINUCIÓN DE HB APROTININA



GRAFICA 9



DISCUSION

En este estudio se logró una reducción en la pérdida hemática transoperatoria de mas del 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 solo 21.4% de los pacientes comparado con el grupo control que estuvo presente en el 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 hrs.

La disminución en gramos de hemoglobina a las 48 hrs después del procedimiento fue significativamente menor con la aplicación de aprotinina con una pérdida en promedio de 1.2 gr, comparado con el grupo control de 2.6 gr, esto favorece la disminución en las reintervenciones por sangrado y la morbilidad por la aplicación de hemoderivados.

Solo 1 paciente del grupo de Aprotinina presentó sangrado 15 días después de la cirugía el cual se presento de manera persistente y se le realizo 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 supero 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 Anatórfica.

CONCLUSION

La aplicación de Aprotinina, en pacientes sometidos a Nefrolitotomía anatórfica, reduce el sangrado transoperatorio y postoperatorio en más del 60% en comparación con los pacientes sometidos a dicho procedimiento de manera convencional.

La utilización de Aprotinina, disminuye la morbimortalidad por sangrado en los pacientes sometidos a nefrolitotomía anatórfica.

La utilización de aprotinina, en la Nefrolitotomía Anatórfica 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 Anatórfica.

Bibliografía

1. Patrick C. Walsh, M.D. Campbell Urología Séptima Edición tomo1, Capítulo 8, Franklin C. Lowe, Charles B. Brendler, Editorial Panamericana, año 1994.
2. Emil A. Tanago, Jack W. McAninch, Urología General de Smith, 2001, Editorial Manual Moderno, Capítulo 42, Jack W. McAninch. Pág. 691-692
3. Abrams CS, Ellison N, Budzynski A, Shattil SJ: Direct detection of activated platelets and platelet-derived microparticles in humans. *Blood* 75: 128-138, 1987.
4. Adelman B, Michelson AD, Loscalzo J, et al: Plasmin effect on platelet glycoprotein Ib-von Willebrand factor interactions. *Blood* 65:32-40, 1985
5. Alajmo F, Calamai G, Perna AM, et al: Highdose aprotinin: Hemostatic effects in open heart operations. *Ann Thorac Surg* 48:536-539, 1989
6. Amris CJ. Inhibitions of fibrinolytic and thromboplastic activity by Trasylol®. *Scand j Hoemat* 3:19-32, 1966.
7. Angelini GD, Cooper GJ, Lamarra M, Bryan AJ: Unorthodox use of aprotinin to control life threatening bleeding after cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1:799-800, 1990
8. Anonymous. Can drugs reduce surgical blood loss? *Lancet* 1988;i:155-156.
9. Aoki N, Yoshida N: Inhibitions of platelet aggregation by proteases inhibitors. Possible involvement of proteases in platelet aggregation. *Blood* 52:1-12, 1978
10. Bashein G, Nessly ML, Rice AL, et al: Preoperative aspirin therapy and reoperation for bleeding after coronary artery bypass surgery. *Arch Int Med* 151: 89-93, 1991
11. Bick R: Hemostasis defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices, and other extracorporeal circuits. *Semin Thromb Hemost* 1: 249-280, 1985
12. Bidstrup BP, Royston Sapsford RN, Taylor KM: Effect of aprotinin on need for blood transfusions in patients with endocarditis having open heart surgery. *Lancet* 1:366-367, 1988
13. 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* 97:364-372, 1989
14. Bidstrup BP, Royston D, McGuinness C, et al: Aprotinin in aspirin treated patients. *Perfusion* 5:77-81, 1990
15. 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* 55 (4) 1993, 971-976.
16. Bidstrup BP, Underwood SR, Sapsford RN. Effect of aprotinin (Trasylol®) on aorta-coronary bypass graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105 (I) 1993, 147-153. Blauhut B, Gross C, Necek S, et al: Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after

- cardiopulmonary bypass.] *Thorac Cardiovas Surg* 101:958-967, 1991 Blombäck B, Blombäck M, Olsson P. Action of a proteolytic enzyme inhibitor on blood coagulation in vitro. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica* 18:190-197, 1967.
18. Blümel G, Huth K, Lasch HG. The influence of Trasylol® on experimental fat embolism. New aspects of Trasylol® therapy 4:129-135. Schattauer, Stuttgart - New York 1970.
 19. Bode AP, Miller DT: The use of Thrombin inhibitors and aprotinin in the preservation of platelets stored for transfusion. *J Lab Clin Med* 113:753-758, 1989
 20. Bode AP, Krupp CL, Miller DT: Effect of platelet activation inhibitors on the loss of glycoprotein Ib during storage of platelet concentrates. *J Lab Clin Med* 115:669-679, 1990
 21. 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* 105(4) 1993,705-711.
 22. Abrams CS, Ellison N, Budzynski A, Shattil SJ: Direct detection of activated platelets and platelet-derived microparticles in humans. *Blood* 75: 128-138, 1987
 23. Adelman B, Michelson AD, Loscalzo J, et al: Plasmin effect on platelet glycoprotein Ib-von Willebrand factor interactions. *Blood* 65:32-40, 1985
 24. Alajmo F, Calamai G, Perna AM, et al: Highdose aprotinin: Hemostatic effects in open heart operations. *Ann Thorac Surg* 48:536-539, 1989
 25. Amris CJ. Inhibitions of fibrinolytic and thromboplastic activity by Trasylol®. *Scand j Hoemat* 3:19-32, 1966.
 26. Angelini GD, Cooper GJ, Lamarra M, Bryan AJ: Unorthodox use of aprotinin to control life threatening bleeding after cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1:799-800, 1990
 27. Anonymous. Can drugs reduce surgical blood loss? *Lancet* 1988;i:155-156.
 28. Aoki N, Yoshida N: Inhibitions of platelet aggregation by protease inhibitors. Possible involvement of proteases in platelet aggregation. *Blood* 52:1-12, 1978
 29. Bashein G, Nessly ML, Rice AL, et al: Preoperative aspirin therapy and reoperation for bleeding after coronary artery bypass surgery. *Arch Int Med* 151: 89-93, 1991
 30. Bick R: Hemostasis defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices, and other extracorporeal circuits. *Semin Thromb Hemost* 11: 249-280, 1985
 31. Bidstrup BP, Royston Sapsford RN, Taylor KM: Effect of aprotinin on need for blood transfusions in patients with endocarditis having open heart surgery. *Lancet* 1:366-367, 1988
 32. 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* 97:364-372, 1989
 33. Bidstrup BP, Royston D, McGuinness C, et al: Aprotinin in aspirin treated patients. *Perfusion* 5:77-81, 1990
 34. 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* 55 (4) 1993, 971-976.
 35. Bidstrup BP, Underwood SR, Sapsford RN. Effect of aprotinin (Trasylol®) on aorta-coronary bypass graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105 (1) 1993, 147-153. Blauhut B, Gross C, Necek S, et al: Effects of high-dose aprotinin on

- blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass.] *Thorac Cardiovasc Surg* 101:958-967, 1991 Blombäck B, Blombäck M, Olsson P. Action of a proteolytic enzyme inhibitor on blood coagulation in vitro. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica* 18:190-197, 1967.
37. Blümel G, Huth K, Lasch HG. The influence of Trasylol® on experimental fat embolism. *New aspects of Trasylol® therapy* 4:129-135. Schattauer, Stuttgart - New York 1970.
 38. Bode AP, Miller DT: The use of Thrombin inhibitors and aprotinin in the preservation of platelets stored for transfusion. *J Lab Clin Med* 113:753-758, 1989
 39. 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* 115:669-679, 1990
 40. 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* 105(4) 1993,705-711.
 41. Braude S, Nolop KB, Fleming JB, et al. - Increased pulmonary transvascular protein flux after canine cardiopulmonary bypass. Association with lung neutrophil sequestration and tissue peroxidation. *Am Rev Respir Dis* 134:867-872, 1986
 42. Brier M, Royston D, Bidstrup BP, Aronoff G: Kinetics of aprotinin during open heart surgery.
 43. *J. Pharmocol Therap* 47:183, 1990
 44. Bützow GH, Lindner J, Zaki I. Experimental shock and its treatment with Trasylol®. *New aspects of Trasylol therapy* 5:245-269. Schattauer, Stuttgart - New York, 1972 Byrne JG, Appleyard RF, Sun SC, Cooper GS. Sloane JA, Laurence RG, Cohn LH. Cardiac-derived thromboxane A₂. An initiating mediator of reperfusion injury? *J Thorac Cardiovasc Surg* 105(4) 1993,689-693. Cella G, Vittadello O, Galluci, et al: The release of platelet factor 4 and beta-thromboglobulin during extracorporeal circulation for open heart surgery. *Eur J Clin Invest* 11:165-169, 1981
 45. Chesbro JH, Clemets IP, Foster V, et al: A platelet-inhibitory drug trial in coronary artery bypass operations: benefits of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative vein-graft potency. *N Engl J Med* 307:73-78, 1982 Clark RA, Klebanoff SJ: Neutrophil platelet interactions are mediated by myeloperoxidase or hydrogen peroxide. *J Immunol* 124:399-407, 1980
 46. Clasen C, Jochum M, Mueller-Esterl W: Feasibility study of very high dose aprotinin in polytrauma patients, in Schlag G, Redl H (eds): *First Vienna Shock Forum. Pathophysiological Role of Mediators and Mediator Inhibitors in Shock.* New York, NY, Liss, 1987, pp 175-183
 47. Clozel JP, Banken L, Roux S: Aprotinin: An antidote for recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) active in vivo. *J Am Coll Cardiol* 16:507-510, 1990
 48. Colman RW, Scott CF, Schmier AU, et al: Initiation of blood coagulation at artificial surfaces. *Ann NY Acad Sci* 56:253-267, 1987 Commin PL, Lu H, Soria C, et al: Mechanisms of bleeding induced by aprotinin during cardiopulmonary bypass: A controlled study, *Anesthesiology* 73:3A, A 1205, 1990 Cosgrove III DM, Heric B, Lytle BW, Taylor PC, Novoa R, Golding LAR, Stewart RW, McCarthy PM, Loop FD. Aprotinin therapy for reoperative

- myocardial revascularization: a placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg* 54 (6) 1992, 1031-1038.
49. Cramer ER, Lu H, Caen IF, et al: Differential redistribution of platelet glycoproteins Ib and IIb/IIIa after plasmin stimulation. *Blood* 77:694-699, 1991
 50. Dawkins KID, Jamieson SW, Hunt SA, et al: Long term results, haemodynamics, and complications after combined heart-lung transplantation. *Circulation* 71:919-929, 1985 de Bono DP, Pringle S, Underwood I: Differential effects of aprotinin and tranexamic acid on cerebral bleeding and cutaneous bleeding time during rt-PA infusion. *Thromb Res* 61:159-163, 1991
 51. de Smet AREA, Joen MCN, van Oeveren W, et al: Increased anticoagulation during cardiopulmonary bypass by aprotinin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 100:S20-S27, 1990 Died T, Tschesche H: Trypsin - Kallikrein isoenzyme K (type Kunitz) from snails (*Helix pomatia*): Purification and characterization. *Eur J Biochem* 58:453-460. 1975
 52. Dietrich W, Barankay A, Ddchey G. et al: Reduction of homologous blood requirements
 53. in cardiac surgery by intraoperative aprotinin application: Clinical experience in 152 cardiac surgical patents *Thorac Cardiovasc Surg* 37:29-98. 1989