

Reducción de los requerimientos de hemoderivados en el trasplante hepático con aprotinina

P. Monedero*, J.A. Páramo**, F. Carrascosa*, J.I. Herrero***, F. Hidalgo*, M.J. Iribarren* y F. García-Pedrajas*

Departamentos de Anestesiología y Reanimación, Hematología y Hepatología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

*Departamento de Anestesiología y Reanimación. Servicios de **Hematología y ***Hepatología.

RESUMEN

OBJETIVOS

Evaluar la eficacia de la aprotinina para reducir los requerimientos de hemoderivados en el trasplante ortotópico hepático.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron los requerimientos de hemoderivados y las pruebas de coagulación en 42 pacientes adultos cirróticos sometidos a trasplante ortotópico hepático. Se compararon los 16 primeros trasplantes hepáticos que se realizaron sin aprotinina (grupo control), con los 26 siguientes trasplantes consecutivos que recibieron aprotinina: los primeros nueve, con una dosis de carga de 2 millones de unidades seguidas de una infusión de medio millón de unidades por hora hasta el final de la cirugía, y los siguientes 17 trasplantes la misma dosis de mantenimiento sin dosis de carga.

RESULTADOS

La transfusión de hemoderivados fue menor en los pacientes que recibieron aprotinina (concentrados de hematíes 5,3 frente a 13 U; plasma fresco congelado 9 frente a 14,6 U; plaquetas 1,7 frente a 4,2 U, y crioprecipitados 3,8 frente a 8,8 U). Encontramos una marcada reducción de la fibrinólisis (menor aumento del dímero-D) en la fase postanhepática con la utilización de aprotinina.

CONCLUSIONES

El uso profiláctico intraoperatorio de aprotinina tiene un efecto beneficioso en los mecanismos hemostáticos con una reducción de los requerimientos de hemoderivados. La reducción de la fibrinólisis parece contribuir a este efecto.

PALABRAS CLAVE

Cirugía: trasplante hepático. Aprotinina.

Correspondencia: Dr. P. Monedero.
Departamento de Anestesiología y Reanimación.
Clínica Universitaria. 31008 Pamplona. Navarra.

Reduction in blood product requirements with aprotinin during liver transplantation

SUMMARY

OBJECTIVES

To evaluate the efficacy of aprotinin in reducing the need for blood products in orthotopic liver transplantation.

PATIENTS AND METHODS

Blood product needs and coagulation test results were studied in 42 adults with cirrhosis of the liver who received orthotopic liver transplants. The first 16 liver transplants carried out without aprotinin (control group) were compared with the next 26 consecutive transplant patients who received aprotinin. Each of the first 9 received a loading dose of 2 million units that was followed by the infusion of half a million units per hour until the end of surgery. The next 17 received the same infusion dose at the same rate but no loading dose.

RESULTS

Patients who received aprotinin required fewer trans-fusions of blood products (5.3 units of packed red blood cells as opposed to 13 units; 9 units of fresh frozen plasma versus 14.6 units; 1.7 units of platelets versus 4.2 units; and 3.8 units of cryoprecipitates versus 8.8 units). We observed a marked reduction of fibrinolysis (less increase in D dimers after removal of the liver when aprotinin was used).

CONCLUSIONS

Prophylactic use of aprotinin during surgery has a beneficial effect on hemostatic mechanisms, reducing the need for blood products. A reduction in fibrinolysis seems to contribute to this effect.

KEY WORDS

Surgery: liver transplantation. Aprotinin.

INTRODUCCIÓN

El trasplante ortotópico de hígado (TOH) es uno de los principales tratamientos de los pacientes con enfermedad hepática terminal¹; sin embargo, las pérdidas masivas de sangre durante el TOH son todavía un motivo de preocupación. La coagulopatía que acontece durante el TOH se caracteriza por un aumento de la fibrinólisis junto a un déficit y consumo de plaquetas y de factores de la coagulación^{2,3}. A pesar de que la hiperfibrinólisis es una de las causas más importantes de hemorragia intraoperatoria, el tratamiento antifibrinolítico no se utiliza rutinariamente en el TOH.

La aprotinina por vía intravenosa es un inhibidor de proteasas que actúa sobre la plasmina, la tripsina y la kalicreína. Se ha mostrado eficaz en la reducción de las pérdidas sanguíneas postoperatorias y en los requerimientos transfusionales en cirugía cardíaca^{4,5} por la inhibición de los mecanismos fibrinolíticos y la preservación de la función plaquetaria^{6,7}.

Se han publicado resultados iniciales prometedores con el uso profiláctico de aprotinina en pacientes sometidos a TOH⁸⁻¹⁰ por lo que decidimos llevar a cabo un estudio clínico prospectivo para evaluar la eficacia de la aprotinina en la reducción de los requerimientos de sangre homóloga en pacientes sometidos a TOH. Los resultados obtenidos se compararon con un grupo histórico de pacientes que no recibieron aprotinina.

PACIENTES Y MÉTODOS

Tras la realización de 20 trasplantes en 17 pacientes, ante la publicación⁸⁻¹⁰ de buenos resultados con el uso profiláctico de aprotinina, introdujimos en 1991, con aprobación institucional, el fármaco en nuestro protocolo de tratamiento del TOH. Después de obtener el consentimiento informado, los siguientes 29 pacientes consecutivos sometidos a TOH recibieron aprotinina (Trasylol[®], Bayer AG, Leverkusen, Alemania): en los primeros 9 trasplantes, los pacientes recibieron una dosis de carga de 2 millones de unidades inhibitoras de kalicreína (UIK) seguidas de una infusión de 0,5 millones UIK/h hasta el final de la cirugía, y en los 20 procedimientos quirúrgicos subsiguientes, la misma dosis de mantenimiento sin dosis de carga. Para evaluar los efectos de la aprotinina comparamos a los pacientes que recibieron aprotinina con los pacientes históricos que no habían sido tratados (grupo control).

La totalidad de los pacientes fueron intervenidos con la misma técnica quirúrgica y procedimiento anestésico y los datos fueron registrados prospectivamente en un protocolo idéntico. Todos los trasplantes fueron realizados por el mismo equipo de 3 cirujanos y no se usó ninguna forma de circulación extracorpórea en ningún paciente. Preparamos una mezcla de hemoderivados para transfundir en caso de necesidad mediante un sistema de infusión rápida (RIS[®], Haemonetics, Braintree, Mass, EE.UU.). La composición de la mezcla fue concentrado de hematíes (CH), plasma fresco congelado (PFC) y solución electrolítica (Plasmalyte A[®], Laboratorios Travenol) en una proporción 300:300:250 ml. Se transfundió de forma adicional CH para mantener una hemoglobina por encima de 90 g/l y PFC para mantener el tiempo de protrombina mayor del 50%. En la fase postanhepática (después de la reperfusión del injerto)

administramos plaquetas (PLT) para mantener su valor por encima de $50 \times 10^9/l$, y crioprecipitados (CRIP) cuando las concentraciones de fibrinógeno eran inferiores a 1,2 g/l.

Obtuvimos muestras de sangre durante las distintas fases de la cirugía: basal (postinducción de la anestesia antes de la administración de aprotinina), I+60 (fase preanhepática, 1 h después de la incisión), I+120 (2 h después de la incisión y antes de la hepatectomía), II+30 (fase anhepática, 30 min después de la oclusión de la vena cava inferior y de la porta para la hepatectomía), III+10 (fase postanhepática, 10 min después de la reperusión del injerto tras despinzar la vena cava inferior infra y suprahepática y la vena porta), III+60 (60 min después de la reperusión) y III+120 (120 min después de la reperusión).

La monitorización de la hemostasia incluyó los dímeros-D y los tests estándares de coagulación: tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPT), tiempo de trombina (TT), fibrinógeno (FBN) y recuento plaquetario. Los dímeros-D (DD) son los productos de degradación de la fibrina estable, determinados en el plasma mediante un test de látex semicuantitativo comercialmente disponible (Ortho Dimer Test[®]). El valor normal para DD es menor de 500 ng/ml y consideramos arbitrariamente que existía hiperfibrinólisis con valores mayores de 800 ng/ml. Medimos también el consumo intraoperatorio de hemoderivados (CH, PFC, CRIP y PLT).

Los resultados se exponen como media \pm desviación estándar (DE). El análisis estadístico para comparar los resultados de aprotinina con el grupo control se realizó mediante los tests de la U de Mann-Whitney y de la χ^2 . Los valores de $p < 0,05$ se consideraron como estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Hemos incluido a todos los pacientes que habían recibido aprotinina en un solo grupo (grupo aprotinina), ya que no existían diferencias significativas en los datos demográficos, requerimientos de hemoderivados y valores de laboratorio entre los pacientes que recibieron una dosis de carga de aprotinina o una infusión sin dosis de carga. Excluimos del análisis estadístico 7 TOH: 5 trasplantes (tres en grupo control y dos en grupo aprotinina) y 2 pacientes con sangrados masivos debidos a problemas de la técnica quirúrgica: uno en el grupo control que requirió 40 U de CH, y un paciente del grupo aprotinina que necesitó 13 U de CH.

Las características de los pacientes se presentan en las tablas I y II. No había diferencias entre los 2 grupos en los valores preoperatorios de coagulación ni en los datos demográficos, excepto la edad que fue superior en el grupo aprotinina. Ningún paciente del grupo control era portador de una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt)¹¹, ya que el primer procedimiento se realizó en nuestra institución en 1992. Sin embargo, cuando comparamos los pacientes con y sin TIPS en el grupo aprotinina, no encontramos ninguna diferencia ni en la coagulación preoperatoria ni en los requerimientos de hemoderivados (TIPS/no TIPS: CH 4,7/5,6; PFC 9,2/8,9; CRIP 2,7/4,5; PLT 2,5/1,2; medias en U), ni en los tiempos quirúrgicos (TIPS/no TIPS: fase preanhepática 192/168; y tiempo total de cirugía 426/390; [medias en min]).

El tiempo total de cirugía fue inferior en el grupo aprotinina por una reducción del tiempo de la fase postanhepática.

Los requerimientos intraoperatorios de hemoderivados se recogen en la tabla III.

La utilización de CH, PFC, CRIP y PLT fue significativamente más baja en el grupo aprotinina que en el grupo control. No hubo diferencias en la concentración media de hemoglobina al final de la intervención entre ambos grupos (aprotinina: 104 ± 12 ; control: 98 ± 18 g/l).

La evolución de los parámetros de coagulación se expone en las figuras 1 a 5. El TP fue más prolongado en el grupo control que en el grupo aprotinina desde la fase I+60. Observamos un aumento del TPT en el grupo tratado con aprotinina.

La incidencia de hiperfibrinólisis y la evolución de los DD se exponen en la tabla IV y en la figura 6. Encontramos una mayor incidencia de hiperfibrinólisis en el grupo control, con diferencias significativas entre los grupos desde la fase II+30. En el grupo aprotinina, la hiperfibrinólisis se produjo sólo en 6 pacientes (23%) pero no se asoció con hemorragia generalizada. Es interesante observar como la hiperfibrinólisis inicial (determinación basal) se redujo con el uso de aprotinina (tabla IV). También merece destacarse que comparando todos los pacientes que no desarrollaron hiperfibrinólisis ($DD < 800$ ng/ml) en la fase anhepática (II+30), 20 enfermos del grupo aprotinina requirieron menos hemoderivados que ocho del grupo control: CH ($4,9 \pm 2,6$ frente a $10 \pm 6,5$ U; $p < 0,05$), PFC ($8,5 \pm 3,2$ frente a $13 \pm 4,9$ U; $p < 0,05$); CRIP ($2,5 \pm 4,7$ frente a $10,2 \pm 6,8$ U; $p < 0,01$) y PLT ($0,9 \pm 2,2$ frente a $3,6 \pm 3,8$ U; $p < 0,05$).

Dos pacientes de cada grupo sufrieron complicaciones hemorrágicas postoperatorias que requirieron una segunda laparotomía para evacuación de coágulos y hemostasia local. Un paciente del grupo aprotinina con cirrosis posnecrótica (Child B) y trombosis portal preoperatoria, al que no se pudo realizar trombectomía total durante el TOH, sufrió una trombosis parcial precoz de la vena porta que requirió trombectomía quirúrgica. La evolución postoperatoria después de esta segunda laparotomía fue sin incidencias. Tres pacientes del grupo control fallecieron a causa de recidiva de hepatocarcinoma, rechazo hiperagudo¹² y sepsis, y tres del grupo aprotinina a causa de hemorragia cerebral, sepsis después de una enfermedad del injerto contra el huésped, y de complicaciones infecciosas tras un re-trasplante por hepatitis fulminante por virus B.

La aprotinina fue bien tolerada en todos nuestros pacientes sin ningún efecto secundario ni reacción alérgica.

DISCUSIÓN

Basándonos en investigaciones previas⁸⁻¹⁰, iniciamos el uso de aprotinina en el TOH, reduciendo posteriormente las dosis según se ha descrito en la literatura^{13,14}. Los efectos sobre los requerimientos de hemoderivados fueron sorprendentes, con una reducción de casi un 60% en las necesidades de CH, CRIP y PLT y un 38% en PFC. Un paciente del grupo de aprotinina no requirió sangre homóloga. La disminución de la hemorragia quirúrgica se asoció a una disminución de los tiempos quirúrgicos totales, a expensas de la fase postanhepática.

También encontramos una reducción significativa de la hiperfibrinólisis sistémica en los pacientes tratados profilácticamente con aprotinina. En el TOH se ha descrito un estado de hiperactividad fibrinolítica, asociado al aumento de las concentraciones del activador tisular del plasminógeno (t-PA)¹⁵. El aumento del t-PA durante el TOH está inducido por la agresión quirúrgica, la pérdida de la función depuradora hepática y la liberación desde el endotelio vascular en la reperfusión hepática. Aunque en la mayoría de los estudios se ha encontrado que el aumento de la actividad fibrinolítica es un proceso transitorio y autolimitado, se han intentado tratamientos antifibrinolíticos para reducir el sangrado quirúrgico¹⁶. La actividad antifibrinolítica de la aprotinina ha sido demostrada tanto *in vitro*¹⁷ como *in vivo*^{9,18}. También se ha detectado una reducción de la liberación de t-PA en el TOH con la infusión de aprotinina¹³. Hemos observado una disminución de los requerimientos de hemoderivados en el grupo de aprotinina incluso en los pacientes sin fibrinólisis evidente, probablemente porque la aprotinina actúa a través de la inhibición de gran número de proteasas séricas que son importantes en la coagulación, la activación de contacto y la respuesta inflamatoria. En particular, la aprotinina inhibe la tripsina humana, la plasmina, la kaliceína tisular y plasmática y la trombina¹⁹. La kaliceína plasmática es un potente estimulador de la liberación de t-PA; sin embargo, el papel del sistema kaliceína plasmática durante el TOH no está todavía bien definido y se necesitan más investigaciones para desvelar el mecanismo completo de acción de la aprotinina durante el TOH y su probable efecto protector de la función plaquetaria que se ha descrito en la circulación extracorpórea⁷. Algunos autores han sugerido que el efecto primario de la aprotinina durante la circulación extracorpórea es la inhibición de la fase de contacto de la coagulación, mientras que la reducción de la fibrinólisis y la mejor preservación de la función plaquetaria son secundarias²⁰.

Los cambios que hemos observado en la coagulación durante el TOH son similares a los descritos por otros autores^{2,3}. El TP fue más prolongado durante el TOH en el grupo control, a pesar de un mayor consumo de PFC, probablemente por una mayor hemorragia quirúrgica. Ya se ha descrito en la literatura²⁰ la elevación del TPT con el uso de aprotinina, que parece deberse a la inhibición de la fase de contacto de la coagulación.

Nuestro estudio no es un trabajo ciego, con grupo control. Aunque las comparaciones de resultados se han realizado con un control histórico pensamos que el aprendizaje no ha influido en los resultados, ya que nuestro equipo quirúrgico tenía una amplia experiencia previa en otro hospital. Además los DD son un parámetro objetivo de fibrinólisis. El único estudio publicado prospectivo, a doble ciego, con grupo control no encuentra diferencias en los requerimientos de hemoderivados, pero su muestra es pequeña (18 pacientes en total) con tiempos largos de fase anhepática y con unos requerimientos de hemoderivados bastante elevados (18-20 U de CH y 28-30 U de PFC)¹⁴. Pensamos que sería necesaria la realización de estudios clínicos controlados, usando técnicas quirúrgicas y anestésicas idénticas en todos los pacientes, para confirmar nuestros resultados.

En la actualidad utilizamos aprotinina rutinariamente en todos nuestros pacientes sometidos a TOH, reemplazando en el postoperatorio los déficit de antitrombina III y evitando tanto la policitemia como la corrección excesiva de los defectos de coagulación. En nuestra experiencia no hemos tenido ninguna reacción alérgica²¹ ni efectos adversos⁴, tales como problemas en la función renal o aumento de las trombosis.

No sabemos cómo influyeron la aprotinina o la técnica quirúrgica en la trombosis parcial precoz de la vena porta que observamos en un paciente con trombosis portal preoperatoria.

En conclusión, la utilización profiláctica de aprotinina en el trasplante hepático tiene un efecto beneficioso en los mecanismos hemostáticos con una reducción de los requerimientos de sangre homóloga. La reducción de la fibrinólisis parece que contribuye a este efecto. Se necesitan estudios controlados para profundizar en esta conclusión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation. *N Engl J Med* 1989; 321: 1.014-1.022; 1.092-1.099.
2. Porte RJ. Coagulation and fibrinolysis in orthotopic liver transplantation: current views and insights. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: 191-196.
3. Lewis JH, Bontempo FA, Awad SA, Kang YG, Kiss JE, Ragni MU et al. Liver transplantation: intraoperative changes in coagulation factors in 100 first transplants. *Hepatology* 1989; 9: 710-714.
4. Álvarez J. Aprotinina y circulación extracorpórea. ¿Cuál es el beneficio?, ¿cuál es el coste? *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1994; 41: 1-2.
5. Carrera A, Martínez MV, García-Guiral M, Herrero E, Peral A, Planas A. Utilización de altas dosis de aprotinina en cirugía cardíaca. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1994; 41: 13-19.
6. Westaby S. Aprotinin in perspective. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1.033-1.041.
7. Van Oeveren W, Jansen NJG, Bidstrup BP, Royston D, Westaby S, Neuhof H et al. Effect of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac* 1987; 4: 640-645.
8. Grosse H, Lobbes W, Frambach M, Von Broen O, Ringe B, Barthels M. The use of high dose aprotinin in liver transplantation: the influence on fibrinolysis and blood loss. *Thromb Res* 1991; 63: 287-297.
9. Mallett SV, Cox D, Burroughs AK, Rolles K. Aprotinin and reduction of blood loss and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation [carta]. *Lancet* 1990; 336: 886-887.
10. Neuhaus P, Bechstein WO, Lefebvre B, Blumhardt G, Slama K. Effect of aprotinin on intraoperative bleeding and fibrinolysis in liver transplantation [carta]. *Lancet* 1989; 2: 924-925.
11. Zemel G, Katzen BT, Becker GJ, Benenati JF, Sallee S. Percutaneous transjugular portosystemic shunt. *JAMA* 1991; 266: 390-393.
12. Cienfuegos JA, Pardo F, Hernández JL, Camps J, Quiroga J, Pardo J. Hyperacute rejection in liver transplantation: morphological and clinical characteristics. *Transplant Proc* 1992; 24: 141-142.
13. Himmelreich G, Muser M, Neuhaus P, Bechstein WO, Slama KJ, Jochum M et al. Different aprotinin applications influencing hemostatic changes in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 132-136.
14. Groh J, Welte M, Azad SC, Anthuber M, Haller M, Kratzer MAA. Does aprotinin really reduce blood loss in orthotopic liver transplantation? *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: 306-308.

15. Porte RJ, Bontempo FA, Knot EAR, Lewis JH, Kang YG, Starzl TE. Systemic effects of tissue plasminogen activator-associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1989; 47: 978-984.
16. Kang Y, Lewis JH, Navalgund A, Rusesell MW, Bontempo FA, Miren LS et al. Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. *Anesthesiology* 1987; 66: 766-773.
17. Kang Y, De Wolf AM, Aggarwal S, Campbell E, Martin LK. In vitro study of the effects of aprotinin on coagulation during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 1.934-1.935.
18. Hunt BJ, Cottam S, Segal H, Ginsburg R, Potter D. Inhibition by aprotinin of t-PA-mediated fibrinolysis during orthotopic liver transplantation [carta]. *Lancet* 1990; 336: 381.
19. Royston D. The serine antiprotease aprotinin (Trasylol): a novel approach to reducing postoperative bleeding. *Blood Coag Fibrinol* 1990; 1: 55-69.
20. Dietrich W, Spannagl M, Jochum M. Influence of high-dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation patterns in patients undergoing myocardial revascularization. *Anesthesiology* 1990; 73: 1.119-1.126.
21. Wuthrich B, Schmid P, Schmid ER, Tornic M, Johansson SGO. IgE-mediated anaphylactic reaction to aprotinin during anaesthesia [carta]. *Lancet* 1992; 340: 173-174.

Tabla 1. Datos demográficos y de coagulación preoperatoria		
	Grupo aprotinina (n = 26)	Grupo control (n = 16)
Edad (años)	50,8 ± 9,3	44,7 + 10,2*
Peso (kg)	70,3 ± 11,9	66,0 ± 11,3
Altura (cm)	166,4 ± 8,7	165,7 ± 7,11
Child (n)		
A	3 (11,5%)	2 (12,5%)
B	13 (50%)	8 (50%)
C	10 (38,5%)	6 (37,5%)
TIPS (n)	10 (38%)	0*
TP basal (%)	51,8 ± 18,5	44,2 ± 19,5
TPT basal (s)	52,4 ± 27,3	45,6 + 16,3
TT basal (s)	20,3 ± 2,9	19,1 ± 3,6
FBN basal (g/l)	1,5 ± 0,6	1,8 ± 0,9
PLT banales (x 10 ⁹ /l)	78 ± 46	83 + 71
DD basal (ng/ml)	392,3 ± 461,2	437,5 ± 741,9
Hiperfibrinólisis basal (n)	3 (11,5%)	1 (6,2%)
Hemoglobina basal (g/l)	103 + 14	104 + 18
Indicación (n)		
Cirrosis posnecrótica	11	7
Cirrosis alcohólica	7	1
Cirrosis biliar primaria	2	2
Enfermedad de Wilson	1	1
Hemocromatosis	1	1
Síndrome de Budd-Chiari	0	2
Miscelánea	4	2
<p>X ± DE; n: número de pacientes; *p < 0,05; TIPS: derivación portosistémica intrahepática transyugular, TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; TT: tiempo de trombina; FBN: fibrinógeno; PLT: plaquetas; DD: dímeros-D.</p>		

Tabla 2. Características quirúrgicas		
	Grupo aprotinina (n = 26)	Grupo control (n = 16)
Laparotomía previa (n)	3 (11%)	6 (37%)
Tiempo preanhepático (min)	179,4 ± 47,4	174 ± 48,6
Tiempo anhepático (min)	53,4 ± 10,8	58,8 ± 12,6
Tiempo postanhepático (min)	173,4 ± 33	234,6 ± 55,8**
Tiempo total quirúrgico (min)	406,8 ± 67,2	467,4 ± 65,4*
<p>X ± DE; n: número de pacientes; *p < 0,05; **p < 0,001.</p>		

Tabla 3. Requerimientos de hemoderivados durante el TOH			
	Aprotinina	Control	p
CH (U)	5,3 ± 2,5	13,0 ± 10,7	< 0,01
	(0-10)	(3-30)	
PFC (U)	9,0 ± 3,1	14,6 ± 6,3	< 0,01
	(2-15)	(7-30)	
PLT (U)	1,7 ± 3,3	4,2 ± 3,7	< 0,05
	(0-12)	(0-10)	
CRIP (U)	3,8 ± 5,3	8,8 ± 7,5	< 0,05
	(0-16)	(0-24)	

X ± DE (rango); CH: concentrado de hematíes; PFC: plasma fresco congelado; PLT: plaquetas; CRIP: crioprecipitados.

Tabla 4. Hiperfibrinólisis intraoperatoria			
	Aprotinina	Control	p
Basal	3 (11,5)	1 (6,2)	NS
I+60	2 (7,7)	1 (6,2)	NS
I+120	1 (3,8)	1 (6,2)	NS
II+30	6 (23,1)	8 (50)	NS
III+10	6 (23,1)	8 (50)	NS
III+60	5 (19,2)	8 (50)	NS
III+120	5 (19,2)	10 (62,5)	0,01

Número de pacientes con dímeros-D superiores a 800 ng/ml (%); NS: no significativo; basal: postinducción de la anestesia, antes de la administración de la aprotinina; I+60: fase preanhepática, una hora después de la incisión quirúrgica; I+120: 2 h después de la incisión y antes de la hepatectomía; II+30: fase anhepática, 30 min después de la oclusión de la vena cava inferior y de la porta para la hepatectomía; III+10: fase postanhepática, 10 min después de la reperusión del injerto tras despinzar la vena cava inferior y suprahepática y la vena porta; III+60: 60 min después de la reperusión; III+120: 120 min después de la reperusión.

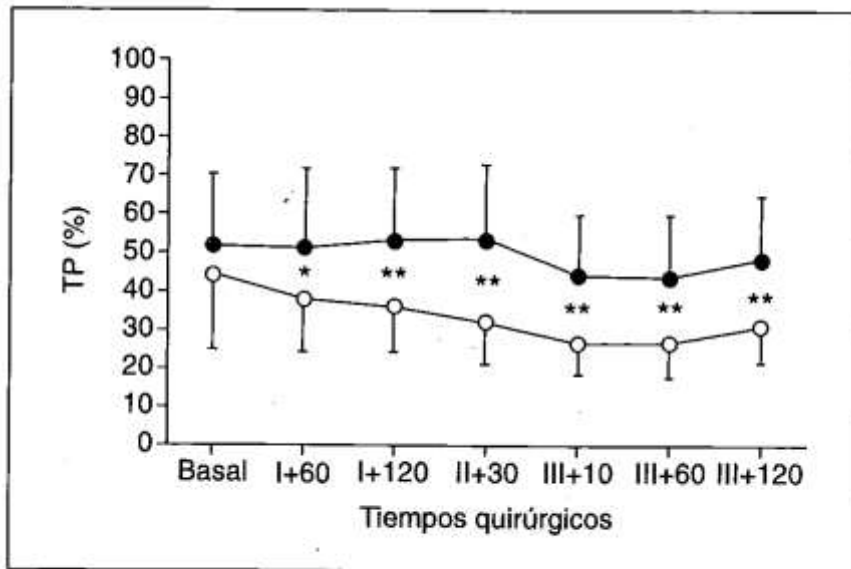


Fig. 1. Evolución del tiempo de protrombina (TP). $\bar{X} \pm DE$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ●—●: grupo aprotinina; ○—○: grupo control.

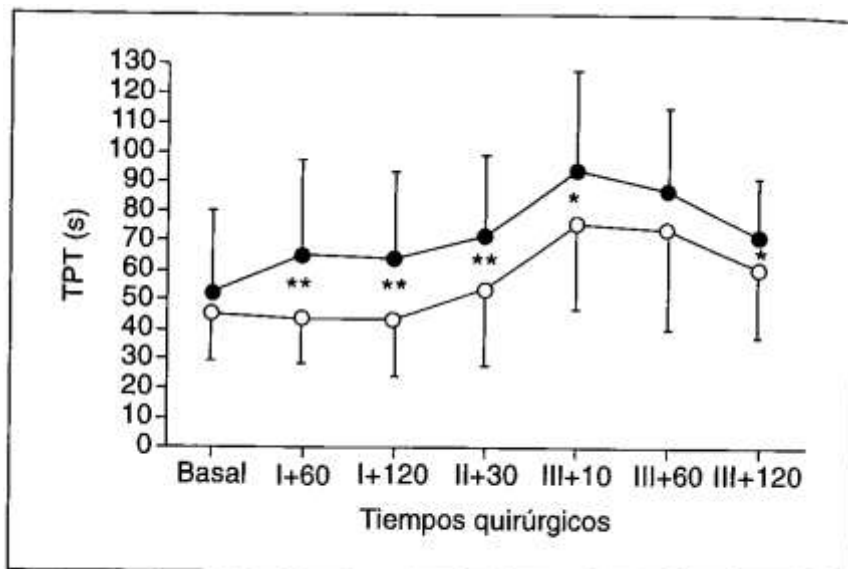


Fig. 2. Evolución del tiempo parcial de tromboplastina (TPT). $\bar{X} \pm DE$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ●—●: grupo aprotinina; ○—○: grupo control.

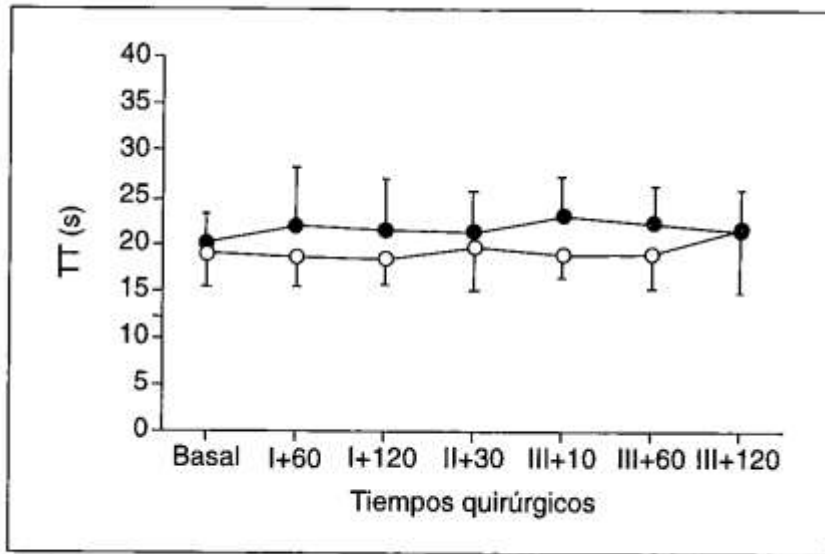


Fig. 3. Evolución del tiempo de trombina (TT). $\bar{X} \pm DE$; ●—●: grupo aprotinina; ○—○: grupo control.

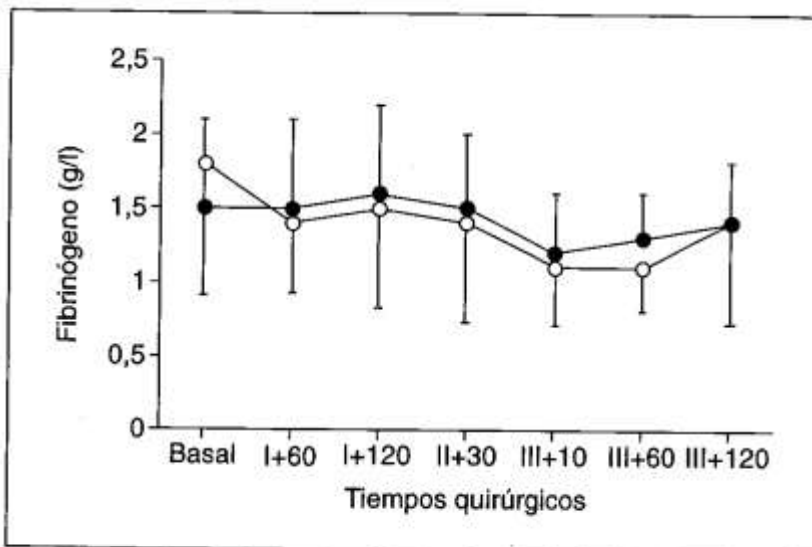


Fig. 4. Evolución del fibrinógeno (FBN). $\bar{X} \pm DE$; ●—●: grupo aprotinina; ○—○: grupo control.

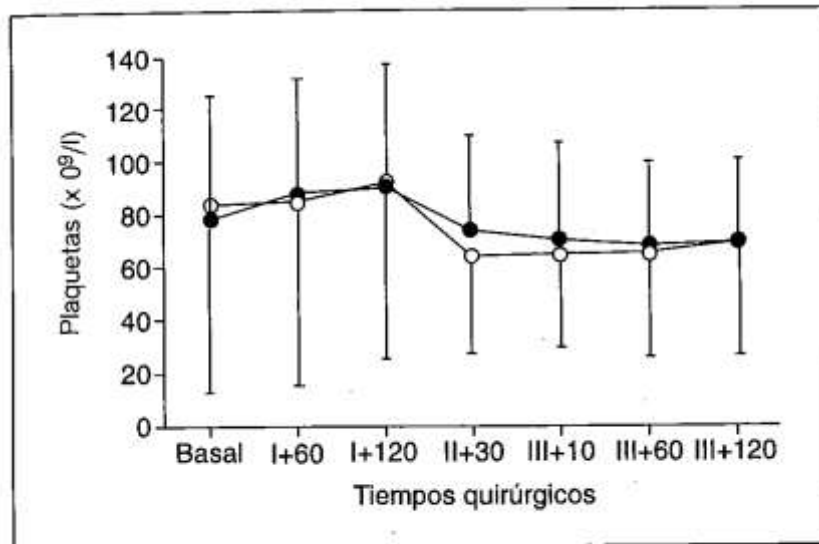


Fig. 5. Evolución de las plaquetas. $\bar{X} \pm DE$; ●—●: grupo aprotinina; ○—○: grupo control.

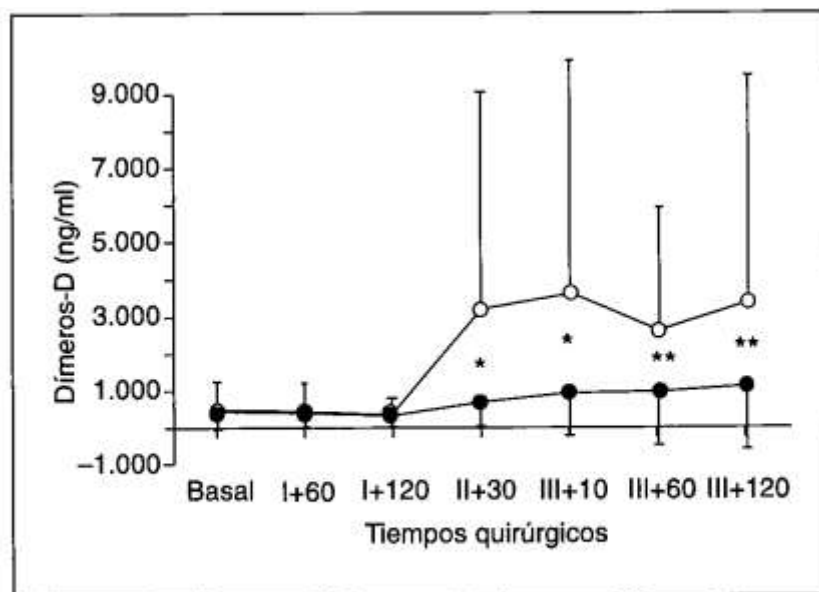


Fig. 6. Evolución de los dímeros-D. $\bar{X} \pm DE$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ●—●: grupo aprotinina; ○—○: grupo control.