

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**EMPLEO DE LA APROTININA EN LA CIRUGIA DEL
TRASPLANTE HEPATICO. ANALISIS DE LA
HEMOSTASIA, CONSUMO HEMOTERAPICO Y
MORBIMORTALIDAD, DURANTE LA CIRUGIA Y EL
POSTOPERATORIO**

TESIS DOCTORAL

M^ª DEL PILAR LLAMAS SILLERO

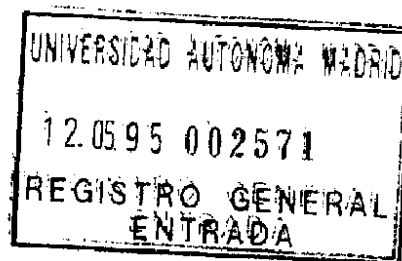
DIRECTOR: PROF. MANUEL-N. FERNANDEZ RODRIGUEZ

MADRID, 1995

TESIS/2611

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**EMPLEO DE LA APROTININA EN LA CIRUGIA DEL
TRASPLANTE HEPATICO. ANALISIS DE LA
HEMOSTASIA, CONSUMO HEMOTERAPICO Y
MORBIMORTALIDAD, DURANTE LA CIRUGIA Y EL
POSTOPERATORIO**

TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD
AUTONOMA
DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
BIBLIOTECA

M^{ca} DEL PILAR LLAMAS SILLERO

MADRID, 1995

Rg. F.M. 13412.

*A mis padres y hermana
A Enrique*

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer al Profesor M.N. Fernández Rodríguez, Catedrático de Hematología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe del Servicio de Hematología de la Clínica Puerta de Hierro, la dirección de esta Tesis y mi formación como hematólogo.

También quiero expresar mi agradecimiento al Dr. R. Cabrera, que me animó a iniciar este trabajo y sin cuya colaboración no hubiera sido posible su realización.

Agradezco a todo el personal de enfermería y técnicos del Laboratorio de Hematología y Banco de Sangre, especialmente a Dolores Medrano y a Julia Anguio, enfermeras del Laboratorio de Coagulación, su generosa colaboración.

Al Dr. V. Cuervas-Mons agradezco su ayuda en la orientación de este trabajo y en el acceso a los datos clínicos de los pacientes.

Me han sido de gran ayuda los comentarios sobre ciertos aspectos de esta Tesis del Dr. J. Gómez-Arnau, al que agradezco sinceramente su interés.

Quiero expresar mi agradecimiento al Servicio de Bioestadística de la Clínica Puerta de Hierro, especialmente a la Dra. Isabel Millán por su ayuda en el análisis estadístico.

Recuerdo con especial cariño al Dr. F. Pérez Jiménez, Catedrático de Patología Médica de la Universidad de Córdoba, al que debo gran parte de mi formación como médico y que siempre me animó a realizar una Tesis doctoral.

Durante estos años, he encontrado buenos compañeros y amigos, a los que quiero agradecer todo lo que me han enseñado y apoyado en el plano científico y humano.

Dentro de los agradecimientos no puedo dejar de mencionar a mi familia y a Enrique, que constantemente me han estimulado y dado confianza.

INDICE

LISTA DE FIGURAS	i
LISTA DE TABLAS	ii
ABREVIATURAS	v
INTRODUCCION	1
1. TRASPLANTE HEPATICO, GENERALIDADES	2
1.1. Introducción	2
1.2. Reseña histórica	2
1.3. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático	3
1.3.a. Indicaciones	4
1.3.b. Momento evolutivo adecuado para el trasplante	4
1.3.c. Contraindicaciones para el trasplante	4
1.4. Criterios de selección del donante	8
1.5. Cirugía del trasplante hepático	8
1.5.a. Técnica quirúrgica en el donante	9
1.5.b. Técnica quirúrgica en el receptor	10
1.6. Periodo postoperatorio inmediato	11
1.6.a. Fases del postoperatorio inmediato	12
1.6.b. Complicaciones del postoperatorio inmediato	12
1.7. Complicaciones del injerto	14
1.7.a. Fallo primario del injerto	14
1.7.b. Rechazo del injerto	15
1.7.c. Complicaciones arteriales	16
1.7.d. Complicaciones venosas	16
1.7.e. Complicaciones biliares	17
1.7.f. Infecciones	17
1.7.g. Hemorragia intraabdominal	18
1.7.h. Otras complicaciones	18
1.8. Supervivencia y calidad de vida	18
2. CONCEPTOS BASICOS SOBRE LA HEMOSTASIA	19
2.1. Introducción	19
2.2. Hemostasia primaria	19
2.2.a. Papel de la pared vascular	19
2.2.b. Papel de las plaquetas	20

2.3. Coagulación y fibrinólisis	21
2.3.a. Proceso de la coagulación	22
2.3.b. Regulación de la coagulación	24
2.3.c. Sistema fibrinolítico	25
3. ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LAS ENFERMEDADES DEL HIGADO Y DE LA VIA BILIAR Y EN EL TRASPLANTE HEPATICO	29
3.1. Introducción	29
3.2. Alteraciones de la hemostasia en las enfermedades del hígado y de la vía biliar	30
3.2.a. Alteraciones en los factores de la coagulación	30
3.2.b. Inhibidores de la coagulación	32
3.2.c. Coagulación intravascular diseminada	32
3.2.d. Alteraciones de la fibrinólisis	33
3.2.e. Trombocitopenia y alteración en la función plaquetaria	34
3.3. Alteraciones de la hemostasia en el trasplante hepático	34
3.3.a. Fase preanhepática	34
3.3.b. Fase anhepática	35
3.3.c. Fase de revascularización	36
3.4. Evaluación de la hemostasia en las enfermedades hepáticas	37
3.5. Tratamiento de las alteraciones de la coagulación en la hepatopatía	38
4. AGENTES ANTIFIBRINOLITICOS SINTETICOS Y APROTININA	41
4.1. Agentes antifibrinolíticos sintéticos	41
4.1.a. Generalidades	41
4.1.b. Metabolismo	41
4.1.c. Mecanismo de acción	42
4.1.d. Indicaciones clínicas	42
4.1.e. Efectos adversos	43
4.2. APROTININA	44
4.2.a. Generalidades	44
4.2.b. Metabolismo	45
4.2.c. Mecanismo de acción	45
4.2.d. Indicaciones clínicas	46
4.2.e. Interacciones medicamentosas	47
4.2.f. Efectos adversos	48
5. ASPECTOS HEMOTERAPICOS E INMUNOHEMATOLOGICOS DEL TRASPLANTE HEPATICO	50
5.1. Introducción	50
5.2. Gasto y reposición hemoterápica durante el trasplante hepático	51
5.2.a. Factores que condicionan el gasto hemoterápico en el trasplante hepático	51
5.2.b. Reposición hemoterápica	52
5.3. Problemas inmunológicos del trasplante hepático en relación con la transfusión	53

5.3.a. Anticuerpos antieritrocíticos	53
5.3.b. Sistema ABH	54
5.3.c. Enfermedad injerto contra el huesped (EICH) postransfusional	55
6. INMUNOBIOLOGIA DEL TRASPLANTE HEPATICO	57
PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	59
PACIENTES, MATERIAL Y METODOS	62
1. POBLACION DE ESTUDIO	63
2. VARIABLES ANALIZADAS EN RELACION CON LA SITUACION PRETRASPLANTE DEL PACIENTE, CON EL INJERTO Y CON LA INTERVENCION QUIRURGICA	63
2.1. Variables en relación con la situación clínica del paciente antes del trasplante	64
2.2. Variables en relación con el injerto y con el procedimiento quirúrgico	64
3. PROFILAXIS ANTIBIOTICA Y MEDICACION INMUNOSUPRESORA POSTRASPLANTE	64
4. ANALISIS DE LA HEMOSTASIA	68
4.1. Momentos en los que se realizó el estudio de la hemostasia. Forma de obtención de las muestras	68
4.2. Parámetros de la coagulación-fibrinólisis analizados	69
4.3. Técnicas utilizadas para la determinación de los parámetros de la hemostasia	70
4.3.a. Cuantificación del número de plaquetas y cifra de hemoglobina	70
4.3.b. Determinación del tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo de trombina y fibrinógeno	70
4.3.c. Cuantificación de los factores II, V, VII, X, VIII:C, IX, XI y XII	71
4.3.d. Determinación de antitrombina III, proteína C, plasminógeno y alfa 2 antiplasmina	72
4.3.e. Cuantificación de los complejos trombina-antitrombina III, complejos plasmina-antiplasmina, activador tisular del plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y dímero D	74
5. ANALISIS DEL CONSUMO HEMOTERAPICO	77
5.1. Análisis del gasto hemoterápico en el grupo Control 1, grupo Tratado y grupo Control 2	77
5.2. Criterios de reposición de las pérdidas hemáticas durante la cirugía y cinco primeros días de postoperatorio	77
6. ANALISIS DE LA MORBIMORTALIDAD DURANTE LA CIRUGIA Y EL POSTOPERATORIO	78
7. FORMA DE ADMINISTRACION DE LA APROTININA	79
8. ANALISIS ESTADISTICO	79

RESULTADOS	81
1. DISTRIBUCION DE LAS VARIABLES DESCRITAS EN EL APARTADO 2. DE PACIENTES, MATERIAL Y METODOS EN LOS GRUPOS CONTROL 1, TRATADO Y CONTROL 2	82
1.1. Grupo Control 1	82
1.2. Grupo Tratado	82
1.3. Grupo Control 2	83
2. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL GRUPO TRATADO Y LOS GRUPOS CONTROL 1 y 2 RESPECTO A VARIABLES DE SIGNIFICACION PRONOSTICA	83
3. ANALISIS DE LA HEMOSTASIA EN EL PERIODO PREOPERATORIO EN LOS GRUPOS CONTROL 1 Y TRATADO	87
4. EVOLUCION DE LOS PARAMETROS DE LA HEMOSTASIA EN LOS GRUPOS CONTROL 1 Y GRUPO TRATADO CON APROTININA DURANTE LA CIRUGIA Y EL POSTOPERATORIO	87
4.1. Cifra de hemoglobina	93
4.2. Cifra de plaquetas	93
4.3. Actividad de protrombina	95
4.4. Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA)	95
4.5. Tiempo de trombina	97
4.6. Fibrinógeno	97
4.7. Factores de coagulación	99
4.8. Proteínas anticoagulantes	104
4.9. Complejos trombina-antitrombina (T-AT)	104
4.10. Sistema fibrinolítico	108
4.10.a. Plasminógeno y alfa 2 antiplasmina	108
4.10.b. Activador tisular del plasminógeno	110
4.10.c. Dimero D	110
4.10.d. PAI-1	110
4.10.e. Complejos P-AP	111
5. INFLUENCIA DE LA APROTININA SOBRE EL TIEMPO DE TROMBINA Y LOS NIVELES DE ALFA 2 ANTIPLASMINA DURANTE LA CIRUGIA	111
5.1. Influencia de la Aprotinina sobre la evolución del tiempo de trombina durante la cirugía y postoperatorio	111
5.2. Actividad antiplasmina de la Aprotinina	116
6. GASTO HEMOTERAPICO	117
6.1. Tratamiento con Aprotinina. Análisis del gasto hemoterápico durante la cirugía en los grupos Control 1, Tratado y Control 2	117
6.2. Análisis del gasto hemoterápico en los primeros 5 días del postoperatorio en los grupos Control 1, Tratado y Control 2	117
6.3. Relación entre tiempo de cirugía y requerimientos de productos hemoterápicos	122
7. MORBIMORTALIDAD DURANTE LA CIRUGIA Y EL POSTOPERATORIO	126

7.1. Duración de la cirugía del trasplante hepático	126
7.2. Complicaciones quirúrgicas: hemorrágicas, trombóticas y otras	126
7.3. Insuficiencia renal y requerimiento de ultrafiltración o diálisis en el postoperatorio	129
7.4. Días de intubación	129
7.5. Complicaciones infecciosas desarrolladas en cada paciente	130
7.6. Causas de fallecimiento precoz	130
DISCUSION	133
CONCLUSIONES	148
BIBLIOGRAFIA	151

LISTA DE TABLAS

TABLA 1	Enfermedades susceptibles de trasplante hepático	5
TABLA 2	Requisitos que deben cumplir los pacientes con enfermedad hepática crónica para ser candidatos a trasplante hepático	6
TABLA 3	Contraindicaciones para el trasplante hepático	7
TABLA 4	Clasificación de Child	65
TABLA 5	Clasificación de Pugh	66
TABLA 6	Estadios de la UNOS	67
TABLA 7	Variables de significación pronóstica. Estudio comparativo entre el grupo Tratado y los grupos Control 1 y Control 2	85
TABLA 8	Distribución por grupos diagnósticos de los grupos Control 1, Tratado y Control 2	86
TABLA 9	Valores medios y desviación típica de los parámetros de la coagulación en los grupos Control 1 y Tratado antes de la cirugía	88
TABLA 10	Valores medios y desviación típica de los parámetros de la coagulación en el grupo Control 1 analizados durante la cirugía	89
TABLA 11	Valores medios y desviación típica de los parámetros de la coagulación en el grupo Tratado analizados durante la cirugía	90
TABLA 12	Valores medios y desviación típica de los parámetros de la coagulación en el grupo Control 1 analizados después de la cirugía	91
TABLA 13	Valores medios y desviación típica de los parámetros de la coagulación en el grupo Tratado analizados después de la cirugía	92
TABLA 14	Consumo medio (\pm SD) de concentrados de hematíes (CH), plasma fresco congelado (PFC) y concentrados de plaquetas (CP) durante la cirugía en los grupos Control 1, Tratado y Control 2	118
TABLA 15	Pacientes de los grupos Control 1, Tratado y Control 2 que no requirieron transfusión de concentrados de hematíes (CH), plasma fresco congelado (PFC) y concentrados de plaquetas (CP) en los cinco primeros días del postoperatorio	119
TABLA 16	Número de pacientes que desarrollaron complicaciones quirúrgicas y número de complicaciones quirúrgicas desarrolladas en los grupos Control 1, Tratado y Control 2.	127
TABLA 17	Complicaciones quirúrgicas (CQ) desarrolladas en los grupos Control 1, Tratado y Control 2	128
TABLA 18	Episodios de infección desarrollados en los grupos Control 1, Tratado y Control 2	131
TABLA 19	Etiología de los episodios de infección (EI) desarrollados en los grupos Control 1, Tratado y Control 2	132

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Esquema de la coagulación	23
FIGURA 2	Esquema de la fibrinólisis	26
FIGURA 3	Determinación (media \pm SD) de Hemoglobina basal (B), durante (If, IIc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	94
FIGURA 4	Determinación (media \pm SD) de Plaquetas basal (B), durante (If, IIc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	94
FIGURA 5	Determinación (media \pm SD) de Tiempo de protrombina basal (B), durante (If, IIc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	96
FIGURA 6	Determinación (media \pm SD) de TTPA basal (B), durante (If, IIc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	96
FIGURA 7	Determinación (media \pm SD) de Tiempo de Trombina basal (B), durante (If, IIc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	98
FIGURA 8	Determinación (media \pm SD) de Fibrinógeno basal (B), durante (If, IIc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	98
FIGURA 9	Determinación (media \pm SD) de Factor II basal (B), durante (If, IIc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	100
FIGURA 10	Determinación (media \pm SD) de Factor V basal (B), durante (If, IIc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	100
FIGURA 11	Determinación (media \pm SD) de Factor VII basal (B), durante (If, IIc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	101
FIGURA 12	Determinación (media \pm SD) de Factor X basal (B), durante (If, IIc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	101
FIGURA 13	Determinación (media \pm SD) de Factor VIII basal (B), durante (If, IIc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	102
FIGURA 14	Determinación (media \pm SD) de Factor IX basal (B), durante (If, IIc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	102
FIGURA 15	Determinación (media \pm SD) de Factor XI basal (B), durante (If, IIc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	103

FIGURA 16	Determinación (media \pm SD) de Factor XII basal (B), durante (If, IIc, IIIf, IIIc, IIIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	103
FIGURA 17	Determinación (media \pm SD) del Cociente Factor V/Factor II basal (B), durante (If, IIc, IIIf, IIIc, IIIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	105
FIGURA 18	Determinación (media \pm SD) de Antitrombina III basal (B), durante (If, IIc, IIIf, IIIc, IIIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	105
FIGURA 19	Determinación (media \pm SD) de Proteína C basal (B), durante (If, IIc, IIIf, IIIc, IIIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	106
FIGURA 20	Determinación (media \pm SD) de Complejos T-AT basal (B), durante (If, IIc, IIIf, IIIc, IIIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	106
FIGURA 21	Correlación (media) entre el Cociente Factor V/Factor II (Factor V/II) y los Complejos T-AT durante (If, IIc, IIIf, IIIc, IIIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 (a) y Tratado (b)	107
FIGURA 22	Determinación (media \pm SD) de Plasminógeno basal (B), durante (If, IIc, IIIf, IIIc, IIIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	109
FIGURA 23	Determinación (media \pm SD) de Alfa II Antiplasmina basal (B), durante (If, IIc, IIIf, IIIc, IIIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	109
FIGURA 24	Determinación (media \pm SD) del Activador Tisular del Plasminógeno (t-PA) basal (B), durante (If, IIc, IIIf, IIIc, IIIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	111
FIGURA 25	Determinación (media \pm SD) de Dímero D basal (B), durante (If, IIc, IIIf, IIIc, IIIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	111
FIGURA 26	Determinación (media \pm SD) de PAI 1 basal (B), durante (If, IIc, IIIf, IIIc, IIIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	113
FIGURA 27	Determinación (media \pm SD) de Complejos P-AP basal (B), durante (If, IIc, IIIf, IIIc, IIIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado	113
FIGURA 28	Influencia de la Aprotinina sobre el tiempo de trombina	115
FIGURA 29	Efecto antiplasmina de la Aprotinina	115
FIGURA 30	Consumo hemoterápico medio de concentrados de hematíes (CH), unidades de plasma fresco congelado (PFC) y concentrados de plaquetas (CP) en los grupos Control 1, Tratado y Control 2, durante la cirugía y en los 5 primeros días de postoperatorio	120
FIGURA 31	Consumo hemoterápico medio de concentrados de hematíes (CH), unidades de plasma fresco congelado (PFC) y concentrados de plaquetas (CP) en todos los trasplantes hepáticos, en los que se utilizó Solución de Wisconsin, hasta 1994	121

FIGURA 32	Correlación entre el tiempo de cirugía y el consumo de concentrados de hematíes (CH) (a) y unidades de plasma fresco congelado (PFC) (b) en el grupo Control 1	123
FIGURA 33	Correlación entre el tiempo de cirugía y el consumo de concentrados de hematíes (CH) (a) y unidades de plasma fresco congelado (PFC) (b) en el grupo Tratado	124
FIGURA 34	Correlación entre el tiempo de cirugía y el consumo de concentrados de hematíes (CH) (a) y unidades de plasma fresco congelado (PFC) (b) en el grupo Control 2	125

ABREVIATURAS

ABTS	Azinobenzotiazolsulfónico
AHI	Anemia hemolítica de mecanismo inmune
AP	Alfa 2 antiplasmina
AT	Antitrombina III
CP	Concentrados de plaquetas
CH	Concentrados de hematíes
DD	Dímero D
DDAVP	Acetato de desmopresina
EACA	Acido ε-aminocaproico
EDTA	Etilendiaminotricloroacético
EICH	Enfermedad injerto contra el huesped
FG	Fibrinógeno
Gp	Glicoproteico
HLA	Sistema mayor de histocompatibilidad linfocitario
KIU	Kallikrein Inactivator Units (Unidades inactivadoras de calicreína)
n.s.	Estadísticamente no significativo
P-AP	Complejos plasmina-antiplasmina
PAI 1	Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1
PC	Proteína C
PFC	Plasma fresco congelado
PG	Plasminógeno
POD	Clorhidrato de o-fenilendiamina
PVC	Preservación de la vena cava inferior
SD	Desviación típica
SNC	Sistema nervioso central
T-AT	Complejos trombina-antitrombina III
t-PA	Activador tisular del plasminógeno
TCA	Tiempo de coagulación activado
TP	Tiempo de protrombina
TT	Tiempo de trombina
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activado
UNOS	Unión nacional de distribución de órganos
vs	Respecto a

INTRODUCCION

1. TRASPLANTE HEPATICO. GENERALIDADES

1.1. *Introducción*

El trasplante hepático ortotópico (trasplante hepático) consiste en la exéresis del hígado enfermo del paciente, seguida del implante de un hígado sano procedente de un donante, en su lugar anatómico. Se considera la última opción terapéutica en ciertos pacientes que padecen una hepatopatía terminal, a los que les ofrece una relativamente alta probabilidad de supervivencia con mejor calidad de vida. En los últimos años, los resultados obtenidos con este procedimiento han mejorado, debido a avances en la terapia inmunosupresora, y especialmente con la introducción de la ciclosporina (Calne y col., 1979), perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, utilización de nuevas soluciones de preservación del injerto hepático y mejoras también en otras áreas relacionadas con el trasplante (hemoterapia, anestesia, etc.) (Starzl y col., 1989; Cosimi, 1991; Gordón y col., 1991), de modo que en la actualidad se consiguen supervivencias al año del trasplante superiores al 70%. En el momento actual se hacen unos 3.000 trasplantes al año en EE.UU. y otros tantos en Europa (The United Network for Organ Sharing, UNOS, 1993), siendo el principal factor limitante para su realización el elevado número de receptores potenciales y la escasez de donantes. Alternativas terapéuticas al trasplante hepático, actualmente en investigación son el trasplante de hepatocitos (Cuervas-Mons y Arranz, 1994), el uso de factores hepatotróficos (Francavilla y col., 1994) y el hígado bioartificial (Nyberg y col., 1993; Rozga y col., 1993).

1.2. *Reseña histórica*

La primera aportación de trasplante hepático a la literatura la realizó C.S. Welch en 1955, sobre trasplante auxiliar (heterotópico) realizado en perros. El primer trasplante hepático en humanos fue realizado por T.E. Starzl en Denver, en 1963. Los primeros trasplantes se asociaron con complicaciones graves (sangrado masivo, rechazo del injerto y elevada mortalidad) (Starzl y col., 1963), por lo que se realizaron en pocos casos,

considerándose hasta la década de los 80 como un procedimiento en fase de investigación más que como una alternativa terapéutica real (Starzl y col., 1968).

La mejoría de resultados alcanzados en la década de los 80, con supervivencias al año del trasplante superiores al 70%, se ha relacionado con el progresivo perfeccionamiento del procedimiento en sus aspectos quirúrgicos y postquirúrgicos, la introducción de la ciclosporina en el tratamiento inmunosupresor (Calne y col., 1979), el empleo de nuevas soluciones de preservación del injerto y nuevos criterios para la selección de candidatos. En la "Consensus Development Conference of The National Institute of Health" sobre trasplante hepático de 1984, se consideró el trasplante hepático como procedimiento terapéutico de elección en la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática terminal.

Desde Mayo de 1986 el Registro Europeo de trasplante hepático recoge todos los trasplantes hepáticos ortotópicos que se realizan en trece países europeos (Francia, Inglaterra, Alemania, España, Bélgica, Italia, Austria, Suecia, Holanda, Finlandia, Suiza, Noruega y Mónaco). En EE.UU., la UNOS realiza la misma recopilación desde Octubre de 1987. En la actualidad se han realizado más de 27.000 trasplantes hepáticos en los 157 programas de trasplante hepático que existen en el mundo.

En España, el primer trasplante hepático se realizó en 1984 y desde entonces se ha ido ampliando el número de Centros con Programas de trasplante hepático; en la actualidad existen 15 Centros que lo realizan con frecuencia creciente, habiéndose realizado 2619 hasta finales de 1994 (Organización Nacional de Trasplantes, 1994).

1.3. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático

El trasplante hepático constituye en la actualidad una opción terapéutica bien establecida para pacientes con enfermedades hepatobiliares progresivas e irreversibles. Sin embargo, el número de receptores potenciales es muy superior al número de donantes de órganos, por lo que es imprescindible una correcta indicación de las hepatopatías susceptibles de ser tratadas mediante trasplante hepático, así como una adecuada selección de los candidatos a esta terapéutica. Para ello es preciso disponer de criterios bien definidos respecto a: las enfermedades hepáticas susceptibles de este tratamiento, el momento evolutivo para la indicación del trasplante y las contraindicaciones.

1.3.a. Indicaciones

La indicaciones más frecuentes de esta terapéutica se incluyen en la *TABLA 1* (tomada de Sánchez-Turrión y Cuervas-Mons, 1994); en ella se podrían incluir la totalidad de las enfermedades hepáticas graves e irreversibles actualmente reconocidas. Las indicaciones más frecuentes del trasplante hepático en el adulto son la cirrosis y el cáncer hepático; en el niño las entidades más frecuentes susceptibles de este procedimiento son la atresia biliar extrahepática y las enfermedades metabólicas (Whittington y Balistreri, 1991).

1.3.b. Momento evolutivo adecuado para el trasplante

En general, se considera que el trasplante hepático debe realizarse cuando la hepatopatía esté lo suficientemente avanzada para que la esperanza de vida al año sea inferior con la enfermedad dejada a su evolución natural que la esperada con el trasplante, pero sin llegar a una fase tan avanzada que impida realizar el procedimiento. Se considera que un paciente con una hepatopatía crónica se encuentra en el momento evolutivo adecuado para el trasplante cuando la probabilidad de supervivencia sin trasplante es inferior al 50% en un año. Los criterios que deben cumplir los pacientes con hepatopatía crónica para ser considerados candidatos para trasplante hepático se presentan en la *TABLA 2* (tomada de Sánchez-Turrión y Cuervas-Mons, 1994); en general se exige la existencia de al menos dos de los criterios expuestos.

1.3.c. Contraindicaciones para el trasplante

Las principales contraindicaciones que consideran la mayoría de los grupos que realizan trasplante hepático son edad avanzada, trombosis portal completa, infecciones extrahepáticas graves, enfermedades extrahepáticas graves (cardíaca, respiratoria o hematológica, fundamentalmente), y alcoholismo o drogadicción activa en el momento de la evaluación (Mora y col., 1992). Las contraindicaciones al trasplante vigentes en la actualidad en nuestro Centro se exponen en la *TABLA 3* (tomada de Sánchez-Turrión y Cuervas-Mons, 1994).

TABLA 1. ENFERMEDADES SUSCEPTIBLES DE TRASPLANTE HEPATICO

1. Hepatopatías crónicas avanzadas

1.a. Hepatopatías colestáticas

- cirrosis biliar primaria
- colangitis esclerosante primaria
- atresia de vías biliares
- síndromes colestáticos familiares
- cirrosis biliar secundaria

1.b. Hepatopatías de predominio hepatocelular

- cirrosis autoinmune
- cirrosis posthepatitis (virus B o virus C)
- cirrosis alcohólica
- enfermedad de Wilson
- fibrosis hepática congénita

1.c. Hepatopatías de etiología vascular

- síndrome de Budd-Chiari
- enfermedad veno-oclusiva

2. Insuficiencia hepática aguda fulminante

- vírica (virus A, B, C, otros)
- tóxica (amanita phalloides, paracetamol, halotano, otros agentes)
- enfermedad de Wilson
- síndrome de Reye

3. Tumores hepáticos

- hepatocarcinoma y su variante fibrolamelar
- colangiocarcinoma
- tumores no hepatocelulares que crecen dentro del parénquima hepático (angiosarcomas, sarcomas indiferenciados, hemangioendoteliosarcomas)

4. Enfermedades metabólicas de origen hepático

- hipercolesterolemia familiar homocigota tipo 2
 - protoporfiria
 - déficits del ciclo de la urea
 - glucogenosis tipos I y IV
 - tirosinemia
 - síndrome de Crigler-Najjar tipo I
-

TABLA 2. REQUISITOS QUE DEBEN CUMPLIR LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPATICA CRONICA PARA SER CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPATICO

1. Enfermedad hepática crónica predominantemente parenquimatosa

- albúmina sérica inferior a 2.5 g/dl
- actividad de protrombina < 60%
- encefalopatía hepática recidivante

2. Enfermedad hepática crónica predominantemente colestática

- bilirrubina sérica mantenidamente superior a 10 mg/dl
- prurito intratable
- osteodistrofia
- colangitis recurrente

3. Factores comunes a ambas situaciones

- Hemorragia digestiva alta recidivante por hipertensión portal
 - Ascitis intratable
 - Peritonitis bacteriana espontánea
 - Síndrome hepatorenal
 - Sepsis recurrente de origen biliar
 - Carcinoma hepatocelular
-

TABLA 3. CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE HEPATICO

1. Absolutas

1.a. Permanentes

- Enfermedad cardiopulmonar o renal avanzada
- Hipoxemia severa ($pO_2 < 60\text{mm Hg}$)
- Tumores con metástasis extrahepáticas
- Anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana
- Enfermedad vascular severa a nivel cerebral o coronario

1.b. Transitorias

- Infección activa no controlada
- Toxicomanía activa (drogadicción, alcoholismo)
- Incapacidad psicológica para entender la intervención y la necesidad de controles postrasplante

2. Relativas

- Edad superior a 60 años
 - Virus B con patrón de replicación
 - Cirugía abdominal múltiple
 - Cirugía derivativa de la hipertensión portal
 - Trombosis portal completa
-

1.4. Criterios de selección del donante

Se considera como donante potencial aquella persona que antes de tener una parada cardiorrespiratoria irrecuperable se encuentra en "muerte cerebral", sin anormalidad de funciones viscerales. Deben valorarse todos los donantes con edad inferior a 70 años, dada la escasez de órganos para trasplantar. Se consideran contraindicaciones absolutas, que el donante sea portador de una enfermedad transmisible, neoplásica (excepto los tumores primitivos del SNC y el carcinoma basocelular) o enfermedad sistémica avanzada (Bodenham y Park, 1989). En cada caso deben valorarse también factores de riesgo que pueden ser contraindicaciones relativas. Es importante realizar una valoración de la oxigenación y perfusión tisular de los órganos donados.

Junto a los aspectos generales antes mencionados, existen una serie de aspectos específicos a tener en cuenta en cada caso. Es necesario que entre donante y receptor exista una cierta similitud de peso y talla, con objeto de que el injerto pueda ubicarse correctamente en la cavidad abdominal del receptor. Sin embargo, en situaciones de urgencia o en receptores infantiles, la compatibilidad en el tamaño puede obviarse si es posible realizar una hemihepatectomía, o bien, obtenerse dos injertos de un mismo donante.

El trasplante hepático presenta una serie de particularidades inmunológicas; es preferible que exista compatibilidad de grupo sanguíneo ABO, aunque en situaciones de urgencia se acepta realizar el trasplante con grupos sanguíneos incompatibles, pero a diferencia de lo que ocurre en otros trasplantes, no hay requerimientos de compatibilidad en el sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) entre donante y receptor, ya que no hay pruebas concluyentes de que el grado de compatibilidad HLA influya de forma decisiva en la supervivencia de los pacientes trasplantados.

1.5. Cirugía del trasplante hepático

El trasplante hepático es un acto quirúrgico complejo; implica dos intervenciones, una en el donante y otra en el receptor. En los últimos años, dada la escasez de donantes, y fundamentalmente de donantes pediátricos, se han venido desarrollando técnicas

innovadoras en el trasplante ortotópico hepático como son el trasplante parcial de un lóbulo hepático (derecho o izquierdo), segmentario (segmentos hepáticos), trasplante "split" (utilización de un injerto para dos receptores) y el trasplante hepático de donante vivo (utilización de los segmentos hepáticos latero-izquierdos de un donante vivo) (Otte y col., 1990; Broelsch y col., 1991; Otte y col., 1991).

1.5.a. Técnica quirúrgica en el donante

La intervención quirúrgica en el donante consiste en la extracción del hígado, lo que generalmente forma parte de una extracción multiorgánica (riñones, corazón, hígado y ocasionalmente páncreas y pulmones), junto con la valoración macroscópica y la detección de anomalías anatómicas del hígado del donante por parte del equipo quirúrgico; y la preservación del injerto en condiciones adecuadas hasta su implante en el receptor.

La técnica clásica de preservación hepática se basa en la hipotermia a 4°C y en la perfusión intravascular de soluciones especiales. El hígado sólo puede permanecer en esta situación llamada de "isquemia fría", por un periodo de tiempo limitado, variable entre 6 y 24 horas según el tipo de solución de preservación empleada. La solución de Euro-Collins tiene como limitación el tiempo de preservación, que difícilmente alcanza las 6-8 horas. La solución de la Universidad de Wisconsin (Belzer y Southard, 1988; Cofer y col., 1990; Cooper y col., 1990; Stratta y col., 1990; D'Alessandro y col., 1991) resulta más ventajosa, pues es más eficaz para la prevención del daño inducido por la isquemia y el frío, lo que puede relacionarse con su composición iónica y contenido en rafinosa y lactobionato, lo que prolonga de forma significativa el tiempo de preservación a 20-24 horas. En los últimos años se han ensayado modificaciones de solución de la Universidad de Wisconsin, omitiendo o cambiando algunos de sus componentes (Adam y col., 1990; Howden y col., 1990; Yu y col., 1990) y, mezclas de esta solución con la de Euro-Collins (García-Valdecasas y col., 1992). Por último, el pretratamiento del donante con diversos agentes vasodilatadores, antiagregantes (Mora y col., 1987; Claesson y col., 1991; Isai y col., 1992; Himmelreich y col., 1993; Hisanaga y col., 1993) e inhibidores de proteasas, como la Aprotinina (Lie y col., 1989; Oldhafer y col., 1993), podría disminuir la lesión de preservación-reperfusión.

1.5.b. Técnica quirúrgica en el receptor

El trasplante hepático es la cirugía con mayor potencial hemorrágico de cuantas se realizan actualmente, ya que supone la exéresis del hígado en un paciente que con frecuencia presenta severa hipertensión portal y antecedentes de intervenciones quirúrgicas previas, así como importantes trastornos hidroelectrolíticos y de la coagulación asociados a la enfermedad hepática (Muñoz y Maddrey, 1988). La técnica quirúrgica debe ser realizada tratando de reducir al mínimo las pérdidas hemorrágicas durante el procedimiento, en el que se distinguen tres fases bien diferenciadas: preanhepática, anhepática y de revascularización y hemostasia. Aspectos a destacar en este tipo de cirugía son las alteraciones en la coagulación producidas a lo largo del procedimiento y el soporte hemoterápico, que por su importancia se tratarán aparte.

Fase preanhepática

Comprende desde el comienzo de la anestesia hasta la sección del conducto cístico, vía biliar principal, arteria hepática, vena porta y cava inferior infrahepática y suprahepática, finalizando con la hepatectomía. Una modificación técnica reciente, es la extirpación hepática con preservación de la vena cava del receptor, que permite disminuir las alteraciones hidroelectrolíticas y hemodinámicas producidas en la fase siguiente (Tzakis y col., 1989). En este periodo la hemorragia suele ser importante y uno de los principales objetivos es mantener la volemia.

Fase anhepática

Se caracteriza por la ausencia de hígado. Comprende la colocación del injerto sobre el campo operatorio y la realización de las anastomosis sobre el injerto en el siguiente orden: vena cava inferior, tanto en la zona supra como en la infrahepática, vena porta, arteria hepática y colédoco. En esta fase se desarrollan una serie de trastornos hemodinámicos secundarios al pinzamiento de las venas cava inferior y porta, que incluyen disminución del retorno venoso y del gasto cardiaco, junto con una marcada congestión venosa en el espacio esplácnico y todo el territorio subsidiario de la vena cava inferior. Estas alteraciones podrían disminuir, efectuando una derivación veno-venosa, entre las venas femoral y porta por un lado y la vena axilar-cava superior por otro, a través de la cual se genera un flujo sanguíneo que es controlado por una bomba centrífuga intercalada en el circuito (Shaw y col., 1985; van der Hulst y col., 1989). Teóricamente, ello sería ventajoso, pues permitiría conseguir una correcta estabilidad hemodinámica intraoperatoria,

proteger la función renal, poder realizar una hemostasia quirúrgica más sencilla y reducir las pérdidas hemorrágicas. Sin embargo, en la práctica no se ha visto que esta técnica aporte beneficios en la mayoría de los casos (Wall y col., 1987; Turrión y col., 1991).

Fase de revascularización y hemostasia

Comprende una primera etapa, en la que se quitan las pinzas vasculares y se reestablece el flujo a través de la vena porta, venas suprahepáticas y vena cava inferior, iniciándose la reperfusión del nuevo hígado, y una etapa ulterior, de hemostasia y cierre de la incisión quirúrgica. Tras la revascularización del injerto se pueden producir alteraciones metabólicas (Gray y col., 1986; Kost y col., 1986; Wu y col., 1987), alteraciones de la coagulación (coagulopatía post-reperfusión) y alteraciones hemodinámicas (Harper y col., 1989; Rettke y col., 1989), más evidentes en los primeros minutos tras la reperfusión, que integran el denominado "síndrome post-reperfusión" (disminución de las resistencias vasculares periféricas, hipotensión arterial, bradicardia, aumento del gasto cardíaco, aumento de la presión capilar pulmonar, fundamentalmente). El síndrome post-reperfusión podría deberse a la liberación desde el injerto isquémico, de sustancias con efecto vasoactivo y procoagulante y de metabolitos ácidos, potasio y líquido de perfusión frío.

Durante la cirugía, pueden producirse alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base, que requieren cuidadoso control y rápida corrección. Las más frecuentes son hiperpotasemia (que a veces se produce inmediatamente después de la revascularización del injerto), acidosis metabólica, que suele desarrollarse de forma progresiva desde el inicio de la cirugía y se acentúa durante la fase anhepática alcanzando su máximo en la reperfusión e hipocalcemia iónica, que se produce concomitantemente a la politransfusión de productos hemoterápicos conservados con citrato (Wu y col., 1987; Gómez-Arnau y col., 1993).

1.6. Periodo postoperatorio inmediato

En este periodo se pueden considerar tres fases que se suceden cronológicamente y una serie de complicaciones en los distintos sistemas corporales (Grenvik y Gordon, 1987; Gómez-Arnau y col., 1993).

1.6.a. Fases del postoperatorio inmediato

Fase inicial

Comprende las primeras horas del postoperatorio; puede existir inestabilidad hemodinámica y tendencia al sangrado, ya presentes en la fase de revascularización. Durante esta fase, el enfermo permanece sedado y conectado a un respirador y si no se desarrolla ninguna complicación, dura unas 24 horas. Los objetivos principales de las medidas de soporte son mantener una buena función cardiovascular y respiratoria, corregir las alteraciones de la coagulación y tratar de preservar la integridad funcional del SNC, del riñón y del hígado injertado.

Fase intermedia

Abarca 3 ó 4 días; el enfermo puede ser extubado si mantiene una buena función respiratoria sin ventilación mecánica, la situación hemodinámica es estable y no existe hemorragia.

Fase final

Comienza el 5º día del postoperatorio aproximadamente. En esta fase el enfermo puede abandonar la Unidad de Reanimación. Puede desarrollarse una primera crisis de rechazo entre el 6º y 10º día de postoperatorio.

1.6.b. Complicaciones del postoperatorio inmediato

Complicaciones respiratorias

Los pacientes trasplantados pueden desarrollar complicaciones respiratorias (derrame pleural derecho, atelectasias, edema agudo de pulmón de origen no cardiogénico, y otras) en los días siguientes a la cirugía, debido a la duración prolongada de ésta, las alteraciones preoperatorias, la hipervolemia y la carencia de aclaramiento hepático en la fase anhepática; un factor agravante es la politransfusión sanguínea.

Insuficiencia renal

En una serie publicada de 72 trasplantes hepáticos realizados en nuestro Centro, se observó una incidencia del 29% de insuficiencia renal en el postoperatorio inmediato, de las que un 38% fueron fracaso renal (Pensado y col., 1991). Como factores precipitantes, junto con factores de riesgo preoperatorios, destacan principalmente la hipoperfusión renal durante la fase anhepática, la hipovolemia, la politransfusión y la nefrotoxicidad por ciclosporina.

Complicaciones circulatorias

También son frecuentes las complicaciones circulatorias, tanto hipovolemia como hipervolemia, que a veces se asocia a hipertensión arterial, a lo que contribuye la administración de glucocorticoides y ciclosporina.

Complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas inmediatas son la encefalopatía hipóxica y los estados hiperosmolares. Hay que destacar también las hemorragias o infartos isquémicos cerebrales, alteraciones neurológicas periféricas y la neurotoxicidad por ciclosporina (Adams y col., 1987).

Complicaciones hematológicas

En cuanto a los aspectos hematológicos, los requerimientos de soporte hemoterápico disminuyen desde el primer día del postoperatorio, debido a la hemostasia quirúrgica y a la corrección de la coagulopatía por un hígado funcionante. Las plaquetas pueden persistir en cifras bajas debido a hiperesplenismo (Yanaga y col., 1988; Carton y col., 1991) o por efecto dilucional, si ha habido transfusión intrapoperatoria importante (Plevak y col., 1988). Durante los 2 ó 3 primeros días, puede observarse alcalosis metabólica por la transfusión de productos hemoterápicos conservados en citrato. La reintervención por hemorragia intraabdominal no es frecuente salvo si la hemostasia intraoperatoria ha sido dificultosa.

Otras complicaciones

Otras complicaciones que pueden desarrollarse en el postoperatorio son alteraciones metabólicas, trastornos en la motilidad del tracto gastrointestinal, infecciones y complicaciones del injerto (Shaw y col., 1989), por problemas vasculares o por reacción de rechazo inmunológico.

Los fármacos inmunosupresores más utilizados para la prevención del rechazo inmunológico son ciclosporina, esteroides, azatioprina y los distintos tipos de gammaglobulinas antilinfocitarias, policlonales y monoclonales (contra el receptor CD3 de los linfocitos T y el receptor de la interleucina 2). Estos fármacos se emplean, en diferentes combinaciones y dosis, según el periodo postrasplante y la situación clínica del paciente (Cuervas-Mons, 1994). Recientemente se ha visto que tacrolimus (FK 506), un nuevo inmunosupresor, es más eficaz que la ciclosporina en prevenir el rechazo agudo córticorresistente y refractario, aunque la supervivencia del injerto es similar, y tiene más efectos secundarios (McDiarmid y col., 1993; The U.S. Multicenter FK 506 liver study group, 1994; European FK multicentre liver study group, 1994).

1.7. Complicaciones del injerto

Las causas más frecuentes de alteración del injerto son el fallo primario, el rechazo, el infarto por trombosis de las anastomosis vasculares, las complicaciones derivadas de la reconstrucción biliar, las infecciones, la recidiva de la enfermedad y la toxicidad por fármacos (Starzl y col., 1989; Bussutil y col., 1987; Turrión y col., 1992).

1.7.a. Fallo primario del injerto

Consiste en la falta de recuperación funcional tras la reperfusión. Es la complicación más dramática que puede ocurrir tras realizar un trasplante hepático; su incidencia varía entre 4-10% y sigue siendo en la actualidad una de las indicaciones más frecuentes de retrasplante (Reding y col., 1991).

El fallo primario del injerto puede ocurrir por 3 motivos fundamentales: por problemas derivados de la técnica quirúrgica realizada en el receptor, por desarrollo de rechazo hiperagudo y por lesión isquémica del injerto, que es la causa más frecuente y que

se produce tras la extracción y refrigeración del hígado. Se caracteriza histológicamente por gran necrosis isquémica, localizada frecuentemente en zonas subcapsulares. Los mejores predictores de la adecuada función del hígado trasplantado tras la revascularización son la producción de bilis, la rápida corrección de los trastornos de coagulación y la ausencia de acidosis láctica (Grenvik y Gordon, 1987; Codoceo y col., 1989; Forster y col., 1989). El retrasplante urgente es la única opción terapéutica válida para esta grave complicación.

1.7.b. Rechazo del injerto

Es una reacción inmunológica mediada por mecanismos humorales y celulares; es la complicación más frecuente del trasplante hepático y la causa más frecuente de retrasplante (Starzl y col., 1989; Adams y Neuberger, 1990). A pesar del uso de distintas pautas de tratamiento inmunosupresor, entre el 40 y 80% de los pacientes presentan un episodio de rechazo agudo durante el primer mes postrasplante. El rechazo del hígado trasplantado puede presentarse de forma hiperaguda, aguda y crónica.

Rechazo hiperagudo

Es muy infrecuente, aparece horas después del trasplante en receptores hipersensibilizados a antígenos del donante; se caracteriza por una necrosis hepática isquémica. La estrategia terapéutica consiste en realizar un tratamiento inmunosupresor intenso, aunque a veces es necesario realizar un retrasplante, si es posible con un donante con prueba cruzada negativa.

Rechazo agudo

Es el más frecuente; ocurre generalmente entre los 6 días y las primeras 6 semanas postrasplante. Aunque cursa con signos clínicos y alteraciones de la función hepática, éstos no son específicos y el diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia del injerto, que muestra cambios histológicos característicos. En la mayoría de los casos es un proceso controlable con tratamiento adecuado, que consiste habitualmente en la administración de dosis altas de corticoides; los anticuerpos monoclonales frente al receptor CD3 de los linfocitos T o el suero antilinfocitario, son efectivos en la mayoría de los episodios de rechazo que no responden al tratamiento anterior. El tacrolimus (FK 506), utilizado en lugar de la ciclosporina, puede controlar el 50% de los episodios de rechazo que no responden a

corticoides ni a anticuerpos monoclonales. En ocasiones, hay que plantear la posibilidad de retrasplante.

Rechazo crónico

Ocurre en un 5-10% de los pacientes entre la 3ª semana y el 6º mes post-trasplante; puede estar precedido o no de un episodio de rechazo agudo. La alteración bioquímica predominante es la colestasis. El diagnóstico se basa en la histología hepática. Se considera en general una complicación irreversible que requiere retrasplante.

1.7.c. Complicaciones arteriales

La trombosis de la arteria hepática es la complicación vascular más frecuente y grave. Su incidencia es del 15-26% en niños y 1-3% en adultos (Mazzaferro y col., 1989; Langnas y col., 1991).

La estenosis de la anastomosis y la disección de la íntima son factores decisivos en la aparición de trombosis arterial. Otros factores que pueden contribuir son alteraciones hemodinámicas, hemoconcentración, inadecuada preservación del injerto, redundancia de la arteria hepática, existencia de complejas anomalías arteriales en el donante y tipo de reconstrucción vascular efectuada. La trombectomía con reconstrucción arterial es una opción quirúrgica adecuada si se realiza un diagnóstico precoz; en caso de fracaso del injerto, el tratamiento de elección es el retrasplante.

1.7.d. Complicaciones venosas

Las complicaciones derivadas de la reconstrucción portal (estenosis o trombosis) aún siendo más frecuentes que las de la reconstrucción de la vena cava, tienen escasa representación dentro de las complicaciones quirúrgicas del paciente trasplantado (Harper y col., 1988; Stieber y col., 1990; Kraus y col., 1992). Los factores que contribuyen a su desarrollo incluyen errores técnicos cometidos durante el acto quirúrgico, existencia de anomalías anatómicas en las estructuras venosas donantes y/o receptoras y de factores preoperatorios de riesgo de trombosis venosa. La opción terapéutica más adecuada en la mayoría de los casos es el retrasplante.

1.7.e. Complicaciones biliares

Las complicaciones biliares más frecuentes son la fístula biliar, la estenosis de la vía biliar intra y extrahepática, el síndrome ocupacional tardío de la vía biliar y la disfunción del drenaje biliar; de ellas, la fístula biliar es la complicación más frecuente (Sanchez-Urdazpal y col., 1993). El factor de riesgo más importante en la aparición de complicaciones biliares es el compromiso vascular de la reconstrucción arterial efectuada.

1.7.f. Infecciones

Las infecciones son uno de los problemas postoperatorios más frecuentes de estos pacientes y una de las principales causas de muerte. Están relacionadas principalmente con la agresividad de la técnica quirúrgica y con el uso de agentes inmunosupresores. La politransfusión puede jugar también un papel importante (García-Valdecasas y col., 1994).

La infección es más frecuente durante el primer mes postrasplante, en el que se desarrollan el 60%-70% de todos los episodios. La localización más frecuente es la intraabdominal, seguida de la intrapulmonar y sepsis sin foco y los gérmenes más frecuentemente implicados son las bacterias (bacilos gram negativos, estafilococo), hongos (*Candida sp*, *Aspergillus sp*, *Mucor*) y virus del herpes. Entre el primero y el sexto mes aparecen el 20%-30% de los episodios infecciosos, principalmente causados por virus (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr), hongos (criptococo) y protozoos (*Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii*), y rara vez por bacterias. Las localizaciones más frecuentes son pulmón, hígado, SNC, piel y mucosas. El 10%-20% restante de los episodios infecciosos aparece después del sexto mes postrasplante, principalmente infecciones pulmonares (*Pneumocystis carinii* y *Legionella*), del sistema nervioso (criptococo) y recurrencia en el injerto de la infección por virus de la hepatitis B o C (Kusne y col., 1988; Sánchez-Turrión y Cuervas-Mons, 1994).

La **hepatitis del injerto** es una complicación grave, que ocurre en los primeros meses del postoperatorio y está producida generalmente por herpesvirus, adenovirus, virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C. Las hepatitis por virus B y virus C, suelen ser reinfecciones en pacientes trasplantados por hepatopatías relacionadas con estos virus, y además, en el caso de la hepatitis por virus C, a infecciones *de novo* post-transfusionales o transmitidas por el injerto.

1.7.g. Hemorragia intraabdominal

Su mayor incidencia se da en las primeras 48 horas debido a las alteraciones de la coagulación existentes en estos enfermos y a problemas en las anastomosis vasculares; en algunos casos se requiere reintervención quirúrgica para el control del sangrado. También puede desarrollarse hemorragia de forma más tardía, asociada a procedimientos diagnósticos e intervenciones terapéuticas.

1.7.h. Otras complicaciones

Otras causas de disfunción del injerto serían la recidiva de la enfermedad original (hepatitis por virus B y C, neoplasias hepáticas, cirrosis biliar primaria, etc.) (Balan y col., 1993; David y col., 1993) y la toxicidad hepática por fármacos (antifúngicos, ciclosporina, tuberculostáticos, entre otros) (Dzik y col., 1987; Arias, 1993).

1.8. Supervivencia y calidad de vida

A pesar del considerable número de complicaciones, ya mencionadas, que presentan estos pacientes, la supervivencia ha ido mejorando con el tiempo, alcanzándose una supervivencia al año del trasplante superior al 70%. Esta cifra puede oscilar según la situación preoperatoria del paciente y del tipo de hepatopatía por la que se indicó el trasplante hepático (Starzl y Demetris, 1990). Las causas más frecuentes de muerte son la infección, el rechazo y la recurrencia de la enfermedad. La mortalidad durante la primera semana se debe principalmente a la cirugía, injerto no funcionando e infección; durante el primer mes, a la sepsis, seguida del fallo multisistémico; a partir del sexto mes a la infección, el rechazo y la recurrencia de la enfermedad.

La calidad de vida que estos pacientes pueden alcanzar tras el trasplante, es tan importante como el índice de supervivencia (Commander y col., 1992), siendo excelente o buena en el 74% de los pacientes que sobreviven los primeros seis meses del trasplante hepático.

2. CONCEPTOS BASICOS SOBRE LA HEMOSTASIA

2.1. Introducción

Al fin de facilitar la comprensión de las alteraciones de la hemostasia, debidas a la enfermedad hepática y el trasplante hepático, así como el mecanismo de acción de los fármacos antifibrinolíticos, es oportuno reseñar algunos aspectos básicos del proceso de la hemostasia.

La hemostasia comprende un elevado número de interacciones entre los componentes de la sangre y las paredes de los vasos sanguíneos, que pueden dividirse de forma esquemática en: a) hemostasia primaria, que comprende la interacción entre la pared vascular, plaquetas y algunos factores de la coagulación, dando lugar a la formación de un trombo hemostático (trombo blanco); b) coagulación, proceso enzimático que se desarrolla sobre la pared vascular o sobre las superficies celulares, bajo la influencia de distintas acciones reguladoras y que finaliza con la formación de un trombo hemostático de fibrina (trombo rojo); c) cicatrización, mediante la proliferación de fibroblastos y sistemas de colágeno; y d) fibrinólisis, proceso enzimático por el que se eliminan los trombos de fibrina, facilitando la recanalización vascular y que se desarrolla también bajo la influencia de distintas acciones reguladoras.

A continuación se exponen los aspectos fundamentales de cada uno de estos procesos.

2.2. Hemostasia primaria

2.2.a. Papel de la pared vascular

Los vasos sanguíneos son estructuras biológicamente muy activas, donde se sintetizan y liberan sustancias esenciales para la hemostasia, con distintas propiedades

(Vane y col., 1990; Jaffe, 1994): a) vasoconstrictoras (renina, que a su vez produce angiotensina, y endotelina); b) vasodilatadoras (factor de relajación derivado del endotelio, prostaciclina PGI₂, óxido nitroso); c) anticoagulantes (la pared vascular contiene mucopolisacáridos, como heparán y dermatán sulfato, que aceleran los efectos de la antitrombina III y del cofactor II de la heparina y proteínas de superficie como la trombomodulina, que se une a la trombina y activa a la proteína C); d) procoagulantes (factor tisular, factor V, ADP y ATP, proteínas adhesivas como el factor von Willebrand, colágeno, microfibrillas, laminina, trombospondina, fibronectina, vitronectina, elastina y receptores de varios factores activados de la coagulación); e) sustancias que intervienen en el proceso fibrinolítico (activador tisular del plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1); f) moduladores de la proliferación de los fibroblastos (factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor de crecimiento de los fibroblastos) y g) receptores de adhesión a leucocitos (de la familia de las integrinas, selectinas y superfamilia del gen de las inmunoglobulinas, fundamentalmente), por los que el endotelio interviene en la respuesta inflamatoria e inmune.

2.2.b. Papel de las plaquetas

En respuesta a la lesión vascular, las plaquetas se adhieren a componentes del subendotelio, desencadenándose una serie de reacciones bioquímicas que culminan en la secreción, agregación y formación de un trombo plaquetario.

La adhesión de las plaquetas está mediada por una serie de proteínas (proteínas adhesivas) como la fibronectina, laminina, trombospondina, vitronectina y la más importante, el factor von Willebrand, así como por receptores glicoproteicos (Gp), que son en su mayoría miembros de la familia de las integrinas. La glicoproteína Ib (receptor del factor von Willebrand) es el principal receptor que interviene en la adhesión, ya que es continuamente expresado por plaquetas no activadas (De Groot y Sixma, 1990). Tras la adhesión, gracias a la organización de los filamentos de actina del citoesqueleto, las plaquetas rápidamente pierden su forma discoide, adoptan una forma más esférica y emiten pseudópodos, mediante los que se fijan a la superficie dañada (Carlier, 1991).

De forma concomitante a la adhesión, se inician los procesos de activación plaquetaria, en los que intervienen fundamentalmente tres mecanismos intracelulares:

a) vía del fosfoinositol, en la que los fosfolípidos de la membrana plaquetaria son hidrolizados, tras la activación de la fosfolipasa C, a inositol trifosfato y diacilglicerol, que intervienen en la movilización del calcio intracitoplasmático y en la activación de la

proteínquinasa C respectivamente, participando así en la activación plaquetaria: secreción de componentes de los gránulos plaquetarios, liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, expresión del receptor GpIIb-IIIa, etc.

b) vía del ácido araquidónico, en la que intervienen las fosfolipasas plaquetarias, con la formación de endoperóxidos cíclicos y tromboxano A₂, que actúan como potentes agonistas de la agregación plaquetaria.

c) vía del AMP cíclico, que a diferencia de las dos vías anteriores, inhibe la agregación y secreción plaquetaria por su antagonismo con las respuestas intracelulares mediadas por el calcio. En todos estos eventos, las interacciones entre receptores de membrana plaquetaria y enzimas intracelulares, están reguladas por distintos miembros de la familia de las proteínas G (Kroll, 1994).

La glicoproteína IIb-IIIa es el receptor del fibrinógeno (también del factor von Willebrand en presencia de calcio y trombina), actúa formando un puente entre receptores GpIIb-IIIa de plaquetas adyacentes. Esta unión es probablemente estabilizada por la trombospondina con la resultante agregación plaquetaria.

Tras la activación de las plaquetas, los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, cargados negativamente, son expuestos en su superficie, mostrando una actividad conocida como factor 3 plaquetario, al actuar como receptores de algunos factores de la coagulación, entre los que destacan los factores V y X activados y protrombina. También se han descrito receptores para los factores VIII, IX y XI activados y cininógeno de alto peso molecular. El resultado de esta actividad procoagulante plaquetar, es la transformación en su entorno de fibrinógeno en fibrina, que contribuye a la formación de una masa fibrino-plaquetaria y a la retracción del coágulo. Las plaquetas también contienen proteína S, que junto con la proteína C activada vía trombina-trombomodulina, limita el crecimiento del coágulo (Peerschke, 1994).

2.3. Coagulación y fibrinólisis

Las proteínas que intervienen en la coagulación plasmática y fibrinólisis, circulan como zimógenos inactivos o proenzimas y en respuesta a la lesión vascular son secuencialmente activadas. Pueden clasificarse en tres categorías (Schafer, 1994) (un esquema simplificado de la coagulación se presenta en la FIGURA 1):

a) Proteínas procoagulantes, la mayoría son serín proteasas, es decir, que contienen residuos serina en su sitio activo (factores activados XII, XI, IX, VII, X, trombina y calicreína); el resto son proteínas estructurales (fibrinógeno), cofactores plasmáticos (factores activados V y VIII y cininógeno de alto peso molecular), cofactores celulares (factor tisular) y una transglutaminasa plasmática (factor XIII activado).

b) Proteínas anticoagulantes reguladoras, que comprenden serín proteasas (proteína C), cofactores (proteína S y trombomodulina), inhibidores de serín proteasas o serpinas (antitrombina III, cofactor II de la heparina, inhibidor de la C₁ esterasa y alfa 2 antitripsina), un inhibidor tipo Kunitz (factor inhibidor de la vía tisular) y un inhibidor de proteasas inespecífico, la alfa 2 macroglobulina.

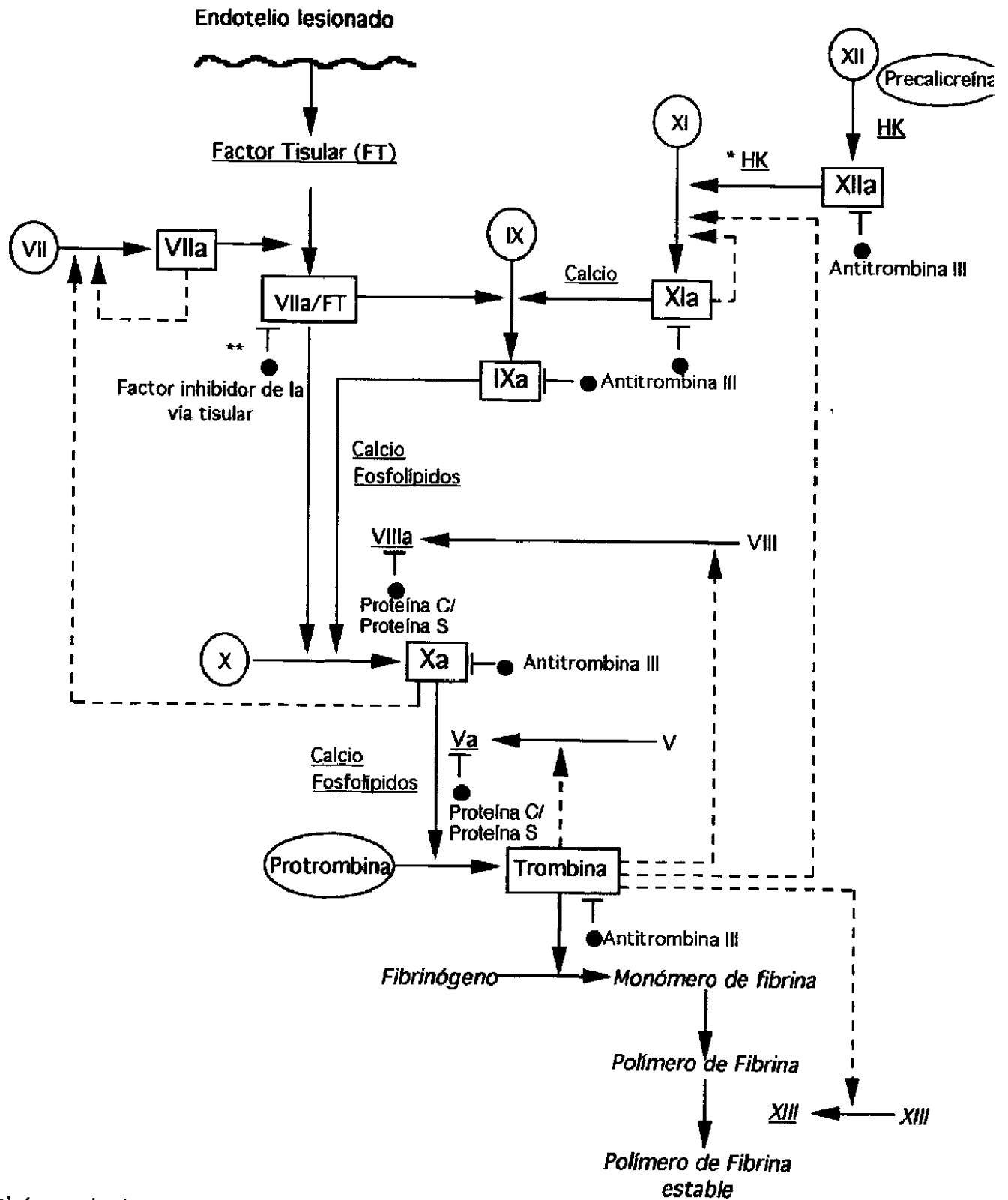
c) Proteínas del sistema fibrinolítico, que incluyen serín proteasas (plasmina, activador tisular del plasminógeno y uroquinasa), serpinas (alfa 2 antiplasmina e inhibidores del activador del plasminógeno) y proteínas estructurales (plasminógeno, glucoproteína rica en histidina).

El desarrollo *in vivo* de los procesos de coagulación y fibrinólisis está condicionado por la formación de complejos sobre superficies o macromoléculas, lo que normalmente constituyen importantes factores de limitación del proceso como fenómeno local en el lugar de la lesión vascular.

2.3.a. Proceso de la Coagulación

Tradicionalmente, en el proceso de la coagulación se han distinguido dos vías alternativas y supuestamente independientes en sus fases iniciales, que convergen en la activación del factor X (MacFarlane, 1964): la vía extrínseca, que es crítica en el inicio de la formación de la fibrina y la vía intrínseca, que interviene en la formación continuada de ésta (FIGURA 1).

La vía extrínseca del proceso de la coagulación *in vivo*, se inicia cuando el factor tisular, que se encuentra en la adventicia vascular, es expresado por las células lesionadas o estimuladas. Al entrar en contacto con el factor VII activado (VIIa) se forma un complejo factor VIIa-factor tisular; no está clara la forma de activación del factor VII, aunque parece que este factor tiene una actividad enzimática endógena. El complejo factor VIIa-factor tisular, en presencia de calcio, puede activar a los factores IX ó X ó a ambos.



*HK: Cininógeno de alto peso molecular

** Los círculos negros representan inhibidores de la coagulación

FIGURA 1. Esquema de la coagulación

La **vía intrínseca** de la coagulación se inicia por la activación de los factores que integran el sistema de contacto, lo que ocurre cuando la sangre o el plasma normal entran en contacto con superficies extrañas cargadas negativamente; la activación del sistema de contacto resulta también en la activación de otros sistemas, además del de la coagulación (como el fibrinolítico, renina angiotensina, complemento, formación de cininas y estimulación de neutrófilos). Como consecuencia, se forma en el sitio de contacto sangre-superficie extraña un complejo constituido por el factor XII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular, que producirá la activación del factor XII. Este activa a su vez al factor XI y transforma la precalicreína en calicreína, que va a activar a su vez al factor XII. El factor XIa activa al factor IX en presencia de calcio. Por tanto, el factor IX puede activarse vía del factor XIa o a través del complejo factor VIIa-factor tisular. El factor IXa con sus cofactores, calcio, fosfolípidos y factor VIIIa, activa al factor X en Xa. En condiciones naturales, sin presencia de superficies extrañas, el papel de la fase de contacto en la activación de la coagulación es muy limitado, iniciándose la vía intrínseca fundamentalmente por la autocatálisis del factor XI a XIa, al igual que el factor VII, o por la retroactivación del IX por el VIIa y el Xa generado por la vía extrínseca.

El proceso final de ambas vías será el mismo, la activación del factor X y comienzo de la **vía común** de la coagulación: su resultado es la activación de la protrombina con la formación de trombina. Los cinco reactantes que intervienen en esta reacción (factores Va y Xa, protrombina, calcio y fosfolípidos) se unen formando el complejo activador de la protrombina o protrombinasa. La trombina además de su acción sobre el fibrinógeno, activa los factores V, VIII y XIII, interviene en la activación plaquetaria, se une a la trombomodulina para activar a la proteína C y tiene efectos sobre el endotelio vascular, mitogénicos y quimiotácticos (Schafer, 1994).

La trombina produce una proteólisis parcial del fibrinógeno, liberando los fibrinopéptidos A y B de las cadenas alfa y beta y convirtiéndolo en monómero de fibrina. Estos monómeros se polimerizan de forma espontánea, formando un polímero denominado fibrina y están unidos por uniones laxas que tienen que estabilizarse. Esta estabilización la realiza el factor XIIIa, estableciendo fuertes uniones peptídicas entre ellos. Con la formación de fibrina estabilizada termina el proceso de coagulación.

2.3.b. Regulación de la coagulación

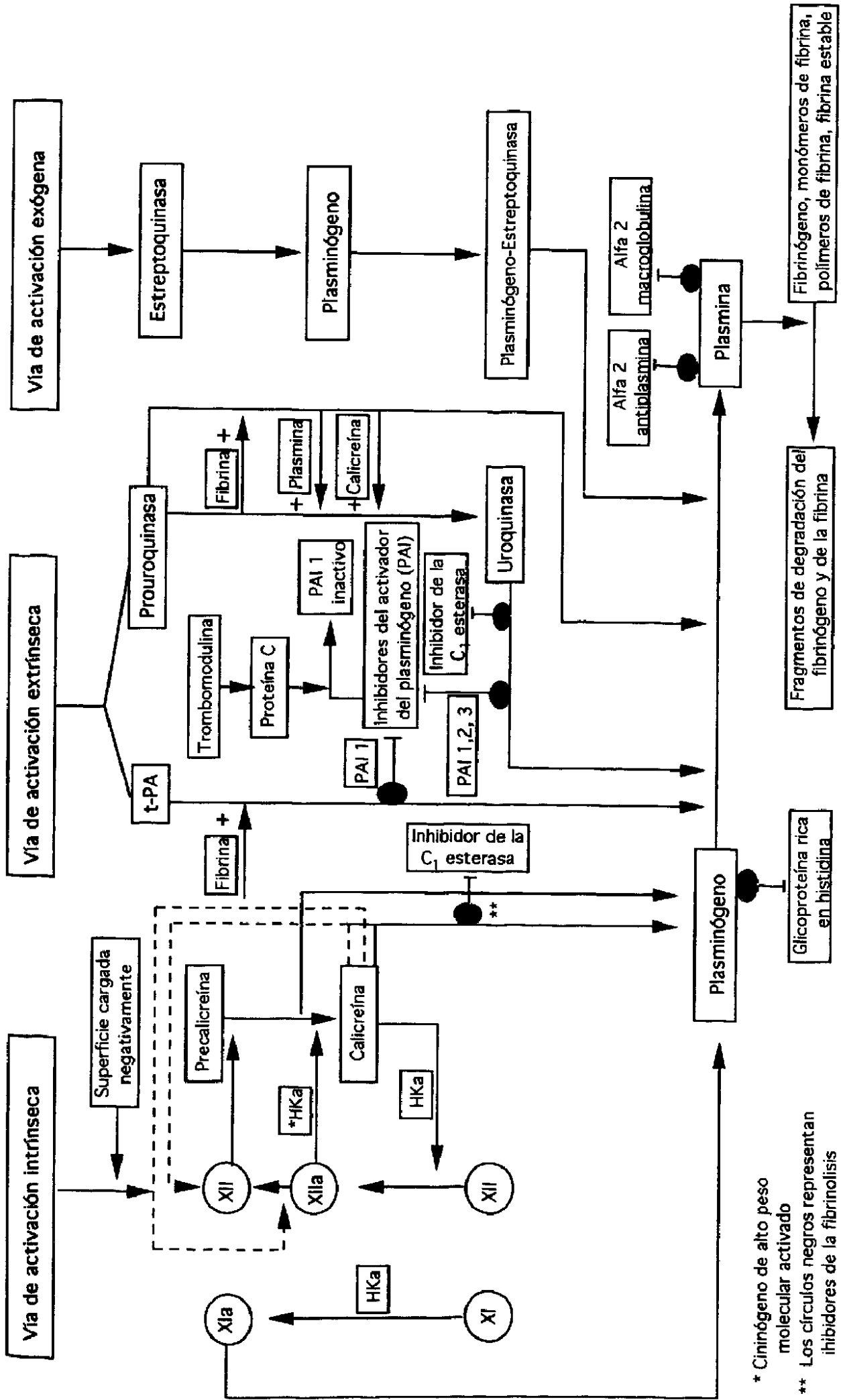
La mayoría de los factores inhibidores de la coagulación, actúan impidiendo la formación de trombina (Rosenberg y Bauer, 1994) e incluyen (*FIGURA 1*):

- a) antitrombina III, que inactiva a la trombina y a otras serín proteasas (XIIa, XIa, Xa, unirse de forma irreversible, a través de un residuo arginina, al sitio activo de la 12a. Esta acción se ve potenciada en presencia de heparina y otras sustancias sulfonílicas.
- b) cofactor II de la heparina, que es un segundo inhibidor de la trombina y que puede ser activado también por la heparina y sustancias heparinoides.
- c) alfa 1 antitripsina y alfa 2 macroglobulina, que pueden inactivar a la trombina, pero son fisiológicamente menos importantes.
- d) sistema de la proteína C, que se activa a través del complejo trombina-modulina formado en la superficie de la célula endotelial. La proteína C activada, al unirse a los factores Va y VIIIa, disminuye la formación de trombina e inhibe al inhibidor tisular tipo 1. La acción de la proteína C activada se ve potenciada por su cofactor, la proteína S (esta proteína se puede encontrar en plasma como una proteína libre o formando un complejo con la fracción del complemento C4b). La proteína C activada por una proteasa, el inhibidor de la proteína C activada, y por alfa 1 antitripsina, alfa 2 macroglobulina, alfa 2 antiplasmina y por el inhibidor del activador del inhibidor tipo 1.
- e) inhibidor tipo Kunitz o inhibidor de la vía del factor tisular, que inactiva al factor VIIa-factor tisular a través de su unión con los factores VIIa y Xa.
- f) inhibidor de la C1 esterasa, que es el principal inhibidor fisiológico del factor XIIa activado.
- g) glucoproteína rica en histidina, que puede inhibir al factor XIIa además del inhibidor tipo 1.

2.3.c. Sistema fibrinolítico

La fibrinólisis es el proceso fisiológico por el cual la plasmina degrada a la fibrina, también puede actuar sobre otras proteínas plasmáticas (fibrinógeno, factores V y VIIIa). El proceso de la fibrinólisis depende de la conversión de una proenzima inactiva, el plasminógeno, en una serín proteasa activa, la plasmina. Esta conversión es inducida por los activadores del plasminógeno y regulada por los inhibidores de los activadores del plasminógeno y de la plasmina (Ouimet y Loscalzo, 1994) (FIGURA 2).

La plasmina circula en condiciones normales en sangre como su precursor, el plasminógeno, que se encuentra predominantemente formando un complejo reversible con el inhibidor de la plasmina, la glucoproteína rica en histidina. La activación del plasminógeno se puede realizar por dos vías diferentes: vía dependiente del sistema de contacto (vía intrínseca); vía de



* Cíninógeno de alto peso molecular activado

** Los círculos negros representan inhibidores de la fibrinolisis

FIGURA 2. Esquema de la fibrinolisis

activación extrínseca, a través del activador tisular del plasminógeno y uroquinasa; y vía de activación exógena (farmacológica).

Tanto la calicreína como los factores activados XI y XII, pueden en ciertas condiciones activar directamente al plasminógeno, aunque parece que esta vía tiene escaso significado fisiológico.

En circunstancias fisiológicas la activación del plasminógeno se realiza principalmente por el activador tisular del plasminógeno, sintetizado y liberado por las células endoteliales, cuya actividad aumenta cuando existe fibrina unida a la superficie celular. Otro activador es la uroquinasa, producida por el riñón y que se encuentra principalmente en la orina, aunque a veces se puede detectar en pequeñas cantidades en sangre como prouroquinasa o uroquinasa de cadena única, que es convertida en su forma activa por la calicreína y la plasmina.

La vía de activación exógena está representada por la estreptoquinasa (prototipo de agente trombolítico exógeno), que es un producto producido por el estreptococo beta hemolítico del grupo C. Es una proteína de cadena única que no tiene actividad enzimática; actúa activando el sistema fibrinolítico a través de su unión con el plasminógeno, con el que forma un complejo activador.

El proceso de la fibrinólisis es regulado en cada paso por inhibidores específicos (Declerck y Vaughan, 1994). Los activadores del plasminógeno, activador tisular del plasminógeno y uroquinasa, son rápidamente inhibidos por los inhibidores de la activación del plasminógeno, siendo el principal el tipo 1. Se ha visto que la proteína C activada, inactiva al inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, aunque no parece que esta reacción altere significativamente la fibrinólisis.

La glicoproteína rica en histidina, también actúa como inhibidor de la fibrinólisis, bloqueando selectivamente los puntos de unión a la lisina del plasminógeno e impidiendo su unión con la fibrina.

La plasmina es inhibida por la alfa 2 macroglobulina y la alfa 2 antiplasmina. Sin embargo, esta última no es un eficiente inhibidor de la plasmina cuando está en contacto con la fibrina, ya que ésta bloquea los puntos de unión de la plasmina con la alfa 2 antiplasmina.

Los principales sustratos de la plasmina son el fibrinógeno y la fibrina, resultando de la acción de la plasmina sobre ellos los fragmentos de degradación del fibrinógeno y de la

fibrina. Estos productos de degradación constituyen, junto con los complejos plasmina-antiplasmina, marcadores de activación característicos de la fibrinólisis.

3. ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LAS ENFERMEDADES DEL HIGADO Y DE LA VIA BILIAR Y EN EL TRASPLANTE HEPATICO

3.1. Introducción

El hígado juega un papel central en la hemostasia, por sus funciones de síntesis de la mayoría de los factores de la coagulación y de aclaramiento de factores activados (Martinez y Barsigian, 1994). En el hígado se sintetizan distintos factores:

- a) procoagulantes (I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular).
- b) inhibidores de la coagulación (antritrombina III, alfa 1 antitripsina, proteína C, proteína S y factor inhibidor de la vía tisular).
- c) promotores de la fibrinólisis (plasminógeno).
- d) inhibidores de la fibrinólisis (alfa 2 antiplasmina).

La afectación de esta función de síntesis en la enfermedad hepática, lleva a la disminución cuantitativa de los factores mencionados, pudiendo desarrollarse también defectos cualitativos, dando lugar a factores funcionalmente anormales: por alteraciones en el metabolismo de la vitamina K, se sintetizan factores vitamina K dependientes (II, VII, IX, X, proteínas C y S) sin capacidad de ligarse al calcio y funcionalmente deficientes y por alteración en la síntesis del fibrinógeno, que resulta en disfibrinogenemia y en una anormal polimerización de la fibrina.

Es importante también la función de aclaramiento de los factores de la coagulación ejercida por el sistema reticuloendotelial hepático; el déficit de la capacidad de aclaramiento de factores activados lleva a alteraciones en la coagulación, resultando estados de hipo o hipercoagulabilidad, de activación de la fibrinólisis o de coagulación intravascular.

Por otra parte, los pacientes con enfermedad hepática pueden tener disminución tanto del número de plaquetas (que suele ir asociado con esplenomegalia e hipertensión

portal) como alteración de su función, fenómenos ambos que contribuyen al desarrollo de la coagulopatía y a la tendencia hemorrágica de estos enfermos.

3.2. Alteraciones de la hemostasia en las enfermedades del hígado y de la vía biliar

3.2.a. Alteraciones en los factores de la coagulación

Las alteraciones en los factores vitamina K dependientes (factores II, VII, IX, X, Proteínas C y S) son consecuencia de defectos en la síntesis hepática de sus precursores polipeptídicos, o de anormalidades en la carboxilación, vitamina K dependiente, que deben sufrir dichos precursores para ser funcionantes. Este defecto en la carboxilación puede deberse a una alteración enzimática intrínseca del hepatocito o a una deficiencia de vitamina K.

En la enfermedad parenquimatosa hepática aguda o crónica es frecuente encontrar niveles disminuidos de factores II, VII y X, mientras que los niveles de factor IX suelen estar normales o discretamente disminuidos. El factor VII tiene una vida media corta (5 horas), es el factor vitamina K dependiente más sensible al daño parenquimatoso hepático y se encuentra muy disminuido en la enfermedad hepática aguda y crónica (Lechner y col., 1977), por lo que la deficiencia de factor VII es uno de los marcadores más precoces de las alteraciones de la coagulación en la enfermedad hepática. El factor VII puede tomarse como indicador de la capacidad de síntesis hepática (Green y col., 1976), dado que sus niveles no se afectan por la existencia de un proceso inflamatorio o de coagulación intravascular diseminada.

La mayoría de los pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica, tienen una carboxilación defectuosa de los factores vitamina K dependientes. Esto también ocurre en un 90% de los pacientes con hepatoma (Furie y Furie, 1990).

Aunque los factores V y VIII comparten propiedades funcionales comunes en el proceso de la coagulación, su comportamiento en la enfermedad hepática es distinto. Los niveles de factor V están generalmente disminuidos en el hepatoma y en la enfermedad parenquimatosa hepática, aguda y crónica, debido principalmente a alteraciones en su síntesis; también puede disminuir por mayor utilización y degradación cuando existe coagulación intravascular diseminada e hiperfibrinólisis. En la enfermedad parenquimatosa severa, pueden encontrarse niveles marcadamente disminuidos de factor

V, siendo el mejor predictor de daño hepático. Sin embargo, las alteraciones de las vías biliares pueden asociarse a niveles normales e incluso aumentados de factor V, como ocurre en la cirrosis biliar primaria (Cerderblad y col., 1976).

Los niveles plasmáticos de **factor VIII** funcionante, están habitualmente normales o aumentados en distintas enfermedades hepáticas, incluyendo la enfermedad hepatocelular aguda y crónica, el hepatoma y la ictericia obstructiva. También se han descrito niveles elevados de factor VIII en la hepatitis fulminante, que puede reflejar su síntesis aumentada fuera del hígado. Igualmente, el **factor von Willebrand**, está aumentado en la enfermedad hepática (Green y Ratnoff, 1974).

Los niveles de **factores XI y XII**, están ligeramente disminuidos en la enfermedad hepática avanzada y hepatitis, aunque sin significación clínica. En pacientes con cirrosis biliar primaria o ictericia obstructiva, sus niveles pueden ser normales o discretamente elevados.

Se ha observado disminución de los niveles de **factor XIII** en un 30% de los pacientes con hepatitis aguda, cirrosis hepática o hepatoma. En cambio, en la ictericia obstructiva se han descrito niveles normales (Lechner y col., 1977).

En la enfermedad hepática pueden encontrarse alteraciones cuantitativas o cualitativas del **fibrinógeno**. Sin embargo, el hígado tiene una importante capacidad de síntesis de fibrinógeno siendo capaz de mantener concentraciones plasmáticas normales hasta estadios finales de la enfermedad hepática, por lo que niveles de fibrinógeno inferiores a 100 mg/dl, suelen encontrarse únicamente en hepatitis fulminante y en casos de cirrosis hepática muy avanzada (Lechner y col., 1977). Puede contribuir también a la hipofibrinogenemia el acelerado metabolismo del fibrinógeno, debido a coagulación intravascular o hiperfibrinólisis.

El fibrinógeno es un reactante de fase aguda y por tanto, puede estar elevado en procesos inflamatorios como las alteraciones hepatocelulares agudas y crónicas, ictericia obstructiva, cirrosis biliar primaria, hepatoma y tumores metastáticos (van der Walt y col., 1977).

En pacientes con hepatoma, hepatitis fulminante, cirrosis alcohólica, cirrosis postnecrótica y hepatitis tóxica (Francis y Armstrong, 1982), pueden encontrarse alteraciones cualitativas del fibrinógeno (disfibrinogenemia). La disfibrinogenemia se caracteriza estructuralmente por un incremento en el contenido de ácido siálico (Martinez y col., 1983) y tiene como consecuencia una anormal polimerización de la fibrina.

3.2.b. Inhibidores de la coagulación

La **antitrombina III** es un inhibidor de serín proteasas sintetizado por el hígado y se encuentra en niveles disminuidos en la enfermedad hepatocelular, por disminución de su síntesis o consumo acelerado asociado a coagulación intravascular (Chan y col., 1981). En alteraciones hepáticas no parenquimatosas, como la cirrosis biliar o ictericia obstructiva, pueden encontrarse niveles de antritrombina III normales o elevados (Lechner y col., 1977).

La proteína C y la proteína S son proteínas vitamina K dependientes, que actúan como inhibidores endógenos de la coagulación. La **proteína C** está disminuida en el 80% de la hepatitis virales y cirrosis hepática; sin embargo, se pueden encontrar niveles normales en estadios precoces de la cirrosis biliar primaria y hepatitis crónica (Vigano y col., 1985). Se han visto alteraciones funcionales de la proteína C, por carboxilación incompleta, en pacientes con hepatoma (Yohikawa y col., 1988).

La **proteína S** circula en el plasma de dos formas, libre (que actúa como cofactor de la proteína C) y unida al componente C4b del sistema de complemento. En la enfermedad hepática se ha descrito disminución moderada de la fracción libre de la proteína S, así como alteraciones funcionales de esta proteína por su anormal carboxilación (D'Angelo y col., 1988).

El **factor inhibidor de la vía tisular**, sintetizado en los hepatocitos y células endoteliales, se encuentra en la enfermedad hepática en concentraciones normales o ligeramente disminuidas (Warr y col., 1989), probablemente porque su síntesis por las células endoteliales compensa la disminución de su síntesis hepática.

3.2.c. Coagulación intravascular diseminada

Se ha observado coagulación intravascular diseminada en hepatitis viral o tóxica, hepatitis crónica activa, cirrosis postnecrótica y cirrosis alcohólica (Clark y col., 1975). En su patogenia se han implicado diversos mecanismos como liberación de material tromboplastínico de los hepatocitos necróticos (Rake y col., 1970), endotoxemia sistémica por falta de aclaramiento de endotoxinas originadas en el intestino, falta de aclaramiento por el hígado de factores de la coagulación activados y disminución de síntesis de factores inhibidores. Es frecuente el desarrollo de coagulación intravascular diseminada, con importante componente fibrinolítico, en pacientes en los que se ha realizado un "shunt" de

LeVeen (Harmon y col., 1979), debido al paso a la circulación sistémica de líquido ascítico, rico en sustancias procoagulantes.

En la coagulación intravascular diseminada se produce activación y consumo de los factores de la coagulación, con formación de trombina y trombos de fibrina en exceso y activación secundaria de la fibrinólisis. La hiperfibrinólisis lleva a una mayor degradación de los factores V, VIII y fibrinógeno, y a la liberación de productos de degradación del fibrinógeno, que interfieren en la polimerización de la fibrina y en la función plaquetaria (Straub, 1977).

La existencia de coagulación intravascular se puede poner de manifiesto por la existencia de niveles disminuidos de factor VIII en conjunción con altos niveles de productos de degradación de la fibrina, especialmente de dímero D (Páramo y col., 1991). En pacientes cirróticos se pueden observar niveles elevados de fibrinopéptido A, que pueden normalizarse tras la administración de heparina, lo que refleja la formación de trombina *in vivo*.

3.2.d. Alteraciones de la fibrinólisis

Además de la activación secundaria del sistema fibrinolítico en respuesta a la coagulación intravascular (Violi y col., 1993), en la enfermedad hepática puede desarrollarse una activación primaria de la fibrinólisis, como ocurre en la hepatitis aguda y la cirrosis hepática. Esto puede explicarse por los altos niveles circulantes de activador tisular del plasminógeno encontrados (Fletcher y col., 1964), debido a la falta de aclaramiento hepático o a una disminución de sus inhibidores. En la hepatitis fulminante, cirrosis hepática avanzada e hígado metastático, se encuentran niveles disminuidos de alfa 2 antiplasmina (principal inhibidor de la plasmina), debido a su menor síntesis hepática (Aoki y Yamanaka, 1978).

En la hepatitis aguda de origen viral, hepatitis tóxica, cirrosis y hepatoma, se han descrito niveles disminuidos de plasminógeno (Lechner y col., 1977), por una alteración en la síntesis o consumo aumentado.

3.2.e. Trombocitopenia y alteración en la función plaquetaria

En la enfermedad hepática crónica puede existir trombocitopenia por la esplenomegalia congestiva. También pueden estar implicados otros mecanismos, como deficiencia de ácido fólico y depresión medular en los alcohólicos (Lindenbaum, 1980). En la hepatitis aguda puede haber una trombopenia discreta, de etiología variada (esplenomegalia, inmune, invasión viral de los megacariocitos), que suele resolverse cuando se normaliza la función hepática (Gallus y col., 1972). La anemia aplásica, con trombocitopenia severa, es una rara complicación de la hepatitis viral.

Se han descrito también alteraciones de la función plaquetaria en pacientes con enfermedad hepática, aguda y crónica (Thomas y col., 1967). Aunque no se sabe con exactitud el mecanismo, se ha implicado la existencia de niveles elevados de productos de degradación del fibrinógeno, un efecto directo del etanol sobre las plaquetas (en la hepatopatía alcohólica) o un efecto de la medicación administrada.

3.3. Alteraciones de la hemostasia en el trasplante hepático

La cirugía del trasplante hepático es una cirugía muy agresiva, de difícil técnica quirúrgica, en la que el riesgo hemorrágico se ve aumentado por la coagulopatía previa que frecuentemente presentan estos enfermos. Por todo ello es una cirugía sangrante que conlleva un importante consumo hemoterápico.

Las alteraciones en la hemostasia desarrolladas durante el acto quirúrgico han sido bien descritas (Lewis y col., 1989; Cabrera y col., 1992; Gerlach y col., 1993) y cambian en las sucesivas fases del trasplante hepático:

3.3.a. Fase preanhepática

El sangrado está relacionado directamente con el procedimiento quirúrgico (disección del hígado y sección de vasos sanguíneos mayores y colaterales existentes en pacientes con hipertensión portal). En esta fase, las alteraciones de la coagulación son las correspondientes a la situación preoperatoria, con un factor añadido de coagulopatía dilucional (Kang, 1986; Owen y col., 1987; Lewis y col., 1989). Una inadecuada corrección

de los defectos de la coagulación puede exacerbar el sangrado quirúrgico y llevar a una mayor disminución de los factores de la coagulación. En un 10-20% de los pacientes cirróticos se ha visto también un incremento leve de la actividad fibrinolítica (Kang y col., 1987).

3.3.b. Fase anhepática

En esta fase, la hemorragia no está tanto condicionada por maniobras operatorias, cuanto por las alteraciones en la hemostasia resultantes de la falta de síntesis y aclaramiento de factores por el hígado. Todo ello se traduce en un estado de hipocoagulabilidad, algún grado de coagulopatía de consumo y aumento moderado de la actividad fibrinolítica, que según algunos autores juega un papel clave en el sangrado durante esta fase (Lewis y col., 1989).

Se ha discutido si la actividad fibrinolítica es un proceso primario o secundario a un bajo grado de coagulación intravascular diseminada. El empleo de la heparina o antitrombina III en esta fase, no ha demostrado ser beneficioso respecto al consumo hemoterápico (Palareti y col., 1988; Lewis y col., 1989; Coccheri y Palareti, 1993); por otra parte, en algunos trasplantes hepáticos se ha descrito un aumento de la actividad fibrinolítica sin signos acompañantes de coagulopatía de consumo. Estas observaciones atenúan el papel de la coagulación intravascular diseminada y sugieren el carácter primario de activación de la fibrinólisis desarrollada en esta fase.

La presencia de un proceso fibrinolítico activo ha sido demostrado por la simultánea disminución de alfa 2 antiplasmina y del inhibidor del activador del plasminógeno y un aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (Owen y col., 1987; Grosse y col., 1990), que puede detectarse mediante estudios tromboelastográficos (Kang, 1986). Lewis y col., (1989), observaron una disminución de factores V y VIII:C en los periodos de hiperfibrinólisis, sugiriendo que son destruidos selectivamente por la plasmina circulante durante el proceso activo de fibrinólisis. La fibrinólisis primaria es resultado de un desequilibrio entre activadores e inhibidores. El activador más potente del plasminógeno, el activador tisular del plasminógeno, es sintetizado y liberado a la circulación por las células endoteliales (Rijkem y col., 1980) y en esta fase mantiene niveles circulantes elevados, resultantes de su falta de aclaramiento hepático.

Las plaquetas pueden disminuir progresivamente, por un efecto dilucional o por secuestro esplénico tras el pinzamiento de la porta, lo que aumenta el déficit hemostático.

3.3.c. Fase de revascularización

Aunque la magnitud del trauma quirúrgico es comparable con el de la fase anterior, son diferentes las alteraciones en la hemostasia y el grado de sangrado debido a la grave coagulopatía y activación de la fibrinólisis que se desarrollan en esta fase de revascularización (Bellani y col., 1987; Martin y col., 1991; Porte, 1993). La etiología de estas alteraciones es multifactorial e incluye:

a) aumento del activador tisular del plasminógeno liberado por el injerto, junto con una disminución de los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno (Dzik y col., 1988; Virji y col., 1989).

b) efecto dilucional, secundario principalmente a la reposición hemoterápica y, en menor grado, a la solución de preservación presente intravascularmente en el injerto.

c) factores humorales, como la liberación de mediadores por los leucocitos del injerto (Riess y col., 1991) y metabólicos, como hipotermia, hipocalcemia iónica y acidosis (Porte y col., 1989).

d) liberación de material tromboplastínico desde el injerto a la circulación sistémica (debido al daño del endotelio vascular durante la preservación isquémica del hígado) (Böhmig, 1977).

e) trombocitopenia secundaria al secuestro de las plaquetas por el injerto (Hutchinson y col., 1968) y disminución de la agregación plaquetaria tras la revascularización del injerto (Himmelreich y col., 1992), debida a la mayor generación de trombina, liberación de mediadores por los leucocitos del injerto, endotelio y hepatocitos, y de pequeñas cantidades de solución de preservación que pasa a la circulación sistémica.

f) liberación de heparina y sustancias heparinoides por el injerto, con un efecto anticoagulante moderado o severo en un tercio de los pacientes (Kang, 1993)

Las alteraciones en la hemostasia anteriormente citadas, vienen reflejadas por tiempos alargados de protrombina, tromboplastina parcial activado, reptilase y trombina, disminución generalizada de todos los factores de la coagulación, brusco incremento del activador tisular del plasminógeno, trombopenia, disminución del tiempo de lisis de euglobulinas y aumento moderado de los productos de degradación del fibrinógeno (Kang, 1993). La coagulopatía mejora gradualmente cuando el hígado recupera su función, al igual que la fibrinólisis y los niveles de factores de la coagulación y plaquetas.

Las alteraciones de la hemostasia anteriormente descritas, son menos severas en el trasplante hepático realizado en niños (Bussutil y col., 1990; Carlier y col., 1993) y en el trasplante hepático auxiliar, ya que en este último caso, la técnica quirúrgica evita que exista una fase anhepática (Bakker y col., 1990; Groenland y col., 1993).

3.4. Evaluación de la hemostasia en las enfermedades hepáticas

Las diversas alteraciones en la hemostasia asociadas a la enfermedad hepática, pueden estudiarse mediante pruebas de laboratorio de rutina como el contaje plaquetario, tiempo de hemorragia, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activado, tiempo de trombina y fibrinógeno.

El tiempo de hemorragia y el contaje de plaquetas son útiles para el estudio del grado de trombocitopenia y de la función plaquetaria.

El tiempo de protrombina se prolonga en casos de deficiencia de factores VIII, X, V, II y fibrinógeno y el tiempo de tromboplastina parcial activado, detecta los déficit de todos los factores de la coagulación excepto de los factores VII y XIII. El tiempo de tromboplastina parcial activado es menos sensible que el tiempo de protrombina para la detección de alteraciones de la vía extrínseca y, además, no refleja el déficit de factor VII. En casos de enfermedad hepática moderada, puede encontrarse un tiempo de tromboplastina parcial activado normal y un tiempo de protrombina prolongado. Estas pruebas, pueden complementarse con la cuantificación aislada de los distintos factores de la coagulación.

El tiempo de trombina es útil ya que no detecta exclusivamente niveles disminuidos de fibrinógeno, sino también disfibrinogenemia y/o aumento de productos de degradación de fibrinógeno.

La existencia de coagulación intravascular e hiperfibrinólisis puede ponerse de manifiesto con la cuantificación de productos de degradación del fibrinógeno, dímero D, complejos trombina-antitrombina, activador tisular del plasminógeno, alfa 2 antiplasmina y complejos plasmina-antiplasmina.

Algunas de las determinaciones anteriores, se correlacionan con la severidad de la enfermedad hepática (Rock, 1984). Así, se ha visto que el tiempo de protrombina alargado (Christensen y col., 1985), la disminución de antitrombina III (Rodzynek y col., 1986), la disminución de factores V y VII (Cordova y col., 1986) y la disfibrinogenemia (Furie y Creter, 1981), se asocian con enfermedad hepatocelular grave.

3.5. Tratamiento de las alteraciones de la coagulación en la hepatopatía

La alteración de la hemostasia en las hepatopatías rara vez induce por sí misma complicaciones hemorrágicas y, por tanto, no precisa de corrección mediante transfusión de plasma u otro hemoderivado, si no se acompaña de sangrado activo o el paciente va a ser sometido a cirugía o exploraciones cruentas (Joist, 1994). En estos casos, existen una serie de recursos terapéuticos, destacando:

Plasma fresco congelado, crioprecipitados y concentrados de plaquetas

El plasma fresco congelado contiene todos los factores de la coagulación, con excepción de las plaquetas, e inhibidores de la coagulación, aunque tiene dos desventajas: hay que administrar grandes volúmenes para corregir la coagulopatía severa y la duración de la acción tras su infusión es breve. En general se utiliza en dosis de 10 ml/kg de peso. Los crioprecipitados se emplean en el tratamiento de la hipofibrinogenemia (fibrinógeno menor de 100 mg/dl) y/o disfibrinogenemia. Las transfusiones de plaquetas en estos enfermos, suelen ser menos eficaces de lo esperado, dado el acúmulo esplénico de plaquetas y la corta vida media de éstas.

Vitamina K

A menos que se excluya el déficit de vitamina K mediante la realización de pruebas apropiadas de laboratorio (cuantificación de factores V y VII), es aconsejable administrarla por vía parenteral, y ver si se corrige el tiempo de protrombina a las 6 u 8 horas tras su administración.

Plasmaféresis

Se ha recomendado su utilización asociada a la infusión de plasma congelado, para evitar la sobrecarga de volumen permitiendo, además, eliminar del plasma sustancias procoagulantes y profibrinolíticas. Se ha utilizado con éxito plasmaféresis terapéutica

previa a la realización de algunos procedimientos quirúrgicos. También se ha visto su beneficio en la corrección de los defectos de la hemostasia en la insuficiencia hepática aguda (Muñoz y col., 1989).

Concentrados de complejo protrombínico

Contienen todos los factores vitamina K dependientes activados, pero no factor V, por lo que la corrección de la coagulopatía es parcial. En algunas ocasiones se ha utilizado asociado a la infusión de plasma fresco congelado. Sin embargo, estos concentrados provocan complicaciones tromboembólicas y coagulación intravascular, por lo que no están recomendados en el tratamiento de la coagulopatía de estos enfermos.

Concentrados de antitrombina III

Se han utilizado de forma eficaz en algunos casos de coagulación intravascular y hepatitis fulminante. En el trasplante hepático, se utilizaron inicialmente ya que se pensaba que la coagulopatía desarrollada durante la cirugía era por consumo. Sin embargo, se observó que los niveles de antitrombina III fluctuaban poco durante la cirugía y no se demostró que fuera beneficiosa la reposición de antitrombina III, por lo que su uso quedó reservado a pacientes con niveles iniciales de antitrombina III muy bajos. Palareti y col., (1988), en un estudio aleatorizado no encontraron diferencias ni en las necesidades transfusionales ni en los parámetros de la coagulación y fibrinólisis, entre pacientes tratados y no tratados con concentrados de antitrombina III.

Heparina

Se ha empleado en algunos casos con la finalidad de contrarrestar la activación de la coagulación producida. Sin embargo, la administración de pequeñas cantidades de heparina dan lugar a complicaciones hemorrágicas, por lo que su uso debe ser evitado.

Acetato de Desmopresina (DDAVP)

Es un análogo de la vasopresina, que produce un aumento del factor VIII y de los multímeros de alto peso molecular del factor von Willebrand, que puede disminuir el

tiempo de hemorragia en pacientes cirróticos (Mannucci, 1994), aunque su utilidad no está totalmente aceptada.

Tratamiento antifibrinolítico

El Acido ϵ -aminocaproico puede inhibir la hiperfibrinólisis asociada a la enfermedad hepática, aunque dado que estos pacientes pueden presentar también activación de la coagulación, el uso de antifibrinolíticos puede asociarse a complicaciones trombóticas. Del empleo y las características de los fármacos antifibrinolíticos, se trata en el siguiente apartado.

4. AGENTES ANTIFIBRINOLITICOS SINTETICOS Y APROTININA

Como se ha mencionado anteriormente, el trasplante hepático se asocia a fibrinólisis y sangrado, en ocasiones incontrolable, desde momentos precoces de la cirugía, por lo que los agentes antifibrinolíticos pueden resultar útiles en la prevención de estas complicaciones. Los fármacos antifibrinolíticos disponibles para uso clínico incluyen dos compuestos sintéticos, el Acido ϵ -aminocaproico y el Acido Tranexámico, y uno natural, la Aprotinina.

4.1. Agentes antifibrinolíticos sintéticos

4.1.a. Generalidades

La unión del plasminógeno y la plasmina a la fibrina, se realiza a través de unas estructuras presentes en la molécula de plasminógeno denominadas "puntos de unión a la lisina". Existen dos derivados sintéticos de la lisina que inhiben la fibrinólisis al bloquear estos sitios de unión: el Acido 6-aminohexanoico o Acido ϵ -aminocaproico (EACA) y el Acido Tranexámico. Ambos tienen una estructura similar a la lisina, pero les falta su grupo alfa-amino y además, el Acido Tranexámico tiene dos carbonos adicionales (Okamoto y Hijikata, 1975).

EACA y el Acido Tranexámico se han utilizado desde 1960 en situaciones clínicas asociadas con fibrinólisis local o sistémica.

4.1.b. Metabolismo

EACA y el Acido Tranexámico se administran por vía oral e intravenosa y se eliminan por el riñón como productos activos, sin metabolizar (McNicol y col., 1962). Ambos se pueden encontrar en altas concentraciones en la orina y fluidos biológicos como el líquido cefalorraquídeo, semen, líquido sinovial y en el cordón umbilical. Entran en el espacio extravascular y se acumulan en los tejidos, donde inhiben la activación del

plasminógeno. Esta propiedad es básica para su empleo terapéutico en situaciones de hemorragia debida a hiperfibrinólisis local.

La vida media del EACA administrado por vía intravenosa, es de 60-90 minutos; por vía oral es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal y tiene una vida media similar (McNicol y col., 1962).

La actividad inhibitoria de la fibrinólisis del Acido Tranexámico es 10 veces mayor que la del EACA, lo que permite el uso de dosis menores. Se puede administrar también por vía oral, aunque la disponibilidad es menor que por vía intravenosa (Andersson y col., 1965).

4.1.c. Mecanismo de acción

Los análogos de la lisina bloquean el "punto de unión a la lisina", inhibiendo la unión entre plasmina y fibrina o fibrinógeno. Además, la unión de estos análogos al plasminógeno acelera su conversión en plasmina, debido a los cambios conformacionales que provocan en el plasminógeno y que favorecen la acción proteolítica de sus activadores. En síntesis, aceleran la conversión de plasminógeno en plasmina, pero inhiben la formación del complejo plasmina-fibrina o plasmina-fibrinógeno (Thorsen, 1975).

4.1.d. Indicaciones clínicas

El uso terapéutico de EACA y de Acido Tranexámico ha sido evaluado en distintas situaciones clínicas con manifestaciones hemorrágicas asociadas al desarrollo de hiperfibrinólisis local o sistémica o a defectuosa formación del coágulo. Está establecido su uso en la menorragia primaria, prostatectomía transuretral y otras cirugías del tracto urinario inferior y en extracciones dentarias en pacientes con alteraciones congénitas de la coagulación (hemofilia). Existen otras situaciones clínicas, epistaxis, hipema traumático, hemorragia mucosa en pacientes trombopénicos, hiperfibrinólisis primaria en leucemia promielocítica, hemorragia asociada al uso de agentes trombolíticos y hemorragia gastrointestinal, donde el uso de estos agentes puede ser posiblemente beneficioso. Finalmente, es dudosa su utilidad en la hemorragia subaracnoidea, amigdalectomía, coagulación intravascular diseminada y cirugía cardiaca (Mannucci, 1994).

El uso de EACA y Acido Tranexámico ha sido bien estudiado en el trasplante hepático. Los primeros estudios fueron realizados en 1966 en tres pacientes (von Kaula y

col., 1966) utilizando una dosis de 5 gramos de EACA al inicio de la cirugía, seguida de una infusión de 1 gramo/hora. En los tres casos se desarrollaron complicaciones hemorrágicas y tromboembólicas severas, por lo que el uso de EACA se consideró perjudicial. Se realizaron nuevos estudios en 1983 monitorizando la coagulación mediante un tromboelastógrafo; la administración *in vitro* de 1 gramo de EACA, en dosis única, revertía la fibrinólisis en todos los casos. Estos resultados llevaron a Kang y col., (1987) a estudiar la coagulación en 97 trasplantes hepáticos, mediante control tromboelastográfico. Administraron 1 gramo de EACA en dosis única a 20 pacientes con datos de fibrinólisis severa, objetivándose en todos ellos inhibición de la fibrinólisis y disminución de los requerimientos transfusionales, sin desarrollo de complicaciones. Resultados similares se obtuvieron en niños sometidos a trasplante hepático, utilizando una única dosis de EACA de 20 miligramos/kilo (Kang y col., 1989). Parece que el Acido Tranexámico es igual de efectivo que el EACA en el trasplante hepático y no se asocia a diátesis hemorrágica (Carlier y col., 1987).

La experiencia hasta ahora, ha demostrado que una única dosis de 250 miligramos de EACA es suficiente para tratar la hiperfibrinólisis durante el trasplante hepático, aunque dada su corta vida media, puede ser necesaria una nueva dosis tras la reperusión cuando el EACA se administre durante la fase anhepática. No se recomienda el uso profiláctico del EACA, por sus potenciales complicaciones, y sólo debería usarse cuando se demuestre activación de la fibrinólisis, preferiblemente mediante control tromboelastográfico y de forma precoz (Riaño y col., 1992; Kang, 1993).

4.1.e. Efectos adversos

Los efectos adversos del EACA y del Acido Tranexámico son dosis dependientes y afectan principalmente al tracto gastrointestinal (náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea) y en menor proporción al sistema musculoesquelético y sistema nervioso central (miopatía, mioglobinuria, cefalea, delirio, convulsiones). Los efectos adversos son menos frecuentes con el uso de Acido Tranexámico, quizás debido a las menores dosis empleadas.

Al inhibir la fibrinólisis, pueden desarrollarse complicaciones trombóticas, por lo que no deben ser utilizados en pacientes con coagulación intravascular diseminada y usados con precaución en pacientes de edad avanzada, con antecedentes de enfermedad cerebrovascular o cardiopatía isquémica, que van a ser sometidos a prostatectomía. Están contraindicados en pacientes con hematuria de origen en el tracto urinario superior, ya que al inhibir la lisis del coágulo se puede desarrollar una insuficiencia renal obstructiva; en asociación con la infusión de concentrados de complejos protombinicos en la hemofilia B, ya que pueden exacerbar el riesgo de complicaciones trombóticas.

Son teratogénicos cuando se administran experimentalmente a animales, por lo que se debe evitar su empleo durante los primeros meses de embarazo (Mannucci, 1994).

4.2. Aprotinina

4.2.a. Generalidades

La Aprotinina fue descubierta y aislada en ganglios (Kraut y col., 1930) y páncreas bovino (Kunitz y Northop, 1936) de forma independiente. Fue utilizada por primera vez en clínica por Frey en 1953, en el tratamiento de la pancreatitis aguda (Werle, 1972).

La Aprotinina es un polipéptido básico (punto isoeléctrico: 10.5) con un peso molecular de 6512, que contiene 16 aminoácidos diferentes en una cadena de 58 residuos. La secuencia de aminoácidos, estructura bioquímica y características biofísicas han sido bien descritas (Fritz y Wunderer, 1983). La estabilidad de la molécula es debida a 3 puentes disulfuro entre 6 cisteínas. El centro activo contiene la secuencia lisina(15)-alanina(16). Su estructura terciaria fue descrita en 1970 por Huber y col. mediante análisis por rayos-X. La Aprotinina es relativamente estable a ácidos y temperaturas elevadas, pero inestable a álcalis fuertes (Werle, 1972). La naturaleza básica de la Aprotinina, es responsable de dos características de esta molécula, de su unión a glicoproteínas ácidas o mucopolisacáridos (incluyendo la heparina) y de su fijación y degradación por el tejido renal tras su administración (Fritz y Wunderer, 1983).

La Aprotinina es un miembro de la familia de las serpinas (inhibidores de serín proteasas). Esta inhibición es producida por la interacción de la serina activa de la proteasa con el residuo lisina en posición 15 de la molécula de Aprotinina.

La actividad de la Aprotinina se expresa en "unidades inactivadoras de calicreína" (Kallikrein Inactivator Units: KIU). Un miligramo (mg) de proteína es equivalente a 7.143 KIU o bien 100.000 KIU corresponden a 14 mg de proteína. También se puede definir 1 KIU como la cantidad de Aprotinina que reduce la actividad biológica de 2 unidades de calicreína en un 50% (Fritz y Wunderer, 1983).

4.2.b. Metabolismo

La Aprotinina es un polipéptido; es inactivo cuando se administra por vía oral y por tanto la vía de administración es la intravenosa. Su forma de eliminación del plasma es bifásica, con una vida media de 37-50 minutos (Fritz y Wunderer, 1983). Debido a su corta vida media, el método más efectivo de administración es la infusión continua, que consigue niveles inhibitorios de Aprotinina mantenidos en plasma (Beller y col., 1966).

El riñón juega un papel central en la eliminación de la Aprotinina. Es filtrada por el glomerulo renal y tiene una afinidad especial por el tejido renal, especialmente por el borde en cepillo y túbulo contorneado proximal, al que se une siendo metabolizada totalmente en péptidos pequeños o aminoácidos por actividad lisosómica renal. El 90% de la dosis administrada, aparece en el riñón a las pocas horas y permanece allí de 12 a 14 horas.

4.2.c. Mecanismo de acción

La Aprotinina es un inhibidor de serín proteasas de amplio espectro. Se ha visto su efecto inhibitor sobre la tripsina, quimotripsina, plasmina, calicreína plasmática y calicreínas tisulares. Estas proteasas son inhibidas mediante la formación de complejos enzima-inhibidor estequiométricamente reversibles. Las constantes de inhibición (K_i) de la Aprotinina por las distintas proteasas oscila entre $10^{-8}M$ (para la tripsina) y $10^{-6}M$ (para la elastasa y uroquinasa). La Aprotinina no sólo se une a enzimas de forma aislada, sino también a enzimas unidas a un tercer elemento; así, no sólo inhibe a la plasmina libre sino también al complejo plasmina-estreptoquinasa, formado durante el tratamiento trombolítico con estreptoquinasa (Wiman, 1980). Como inhibidor de la plasmina, la Aprotinina es de 100 a 1000 veces más potente que los derivados sintéticos de la lisina, Acido ϵ -aminocaproico (EACA) y Acido Tranexámico (Dubber y col., 1968). La concentración de Aprotinina necesaria para inhibir a las distintas proteasas varía según la enzima, siendo aproximadamente 50 KIU/ml en el caso de la plasmina y 200 KIU/ml para la calicreína plasmática.

Las serín proteasas juegan un papel importante en el sistema calicreína-cininógeno-cininas, sistema complemento y sistemas de la coagulación y fibrinolítico, (Kaplan y col., 1882). La Aprotinina puede intervenir de distintas formas en el mecanismo de la hemostasia. A través de la inhibición directa de la calicreína, inhibe indirectamente la formación del factor XII activado y por tanto el inicio de la fase de contacto de la coagulación; reduce la activación del sistema complemento y angiotensina y la activación del sistema fibrinolítico (al intervenir en la conversión del plasminógeno en plasmina) así

como la respuesta inflamatoria iniciada por la calicreína. Por lo anterior, su principal efecto es reducir el trasudado capilar asociado con la cirugía y con el daño tisular.

La actividad antifibrinolítica de la Aprotinina, en contraste con los antifibrinolíticos sintéticos, está basada en la inhibición de la plasmina proteolíticamente activa. No sólo protege el sustrato directo de la plasmina, la fibrina, sino también el fibrinógeno, factores V y VIII y alfa 2 globulinas séricas.

La Aprotinina no tiene actividad antitrombina, es decir, no interviene en la conversión del fibrinógeno en fibrina por la trombina, fase final del proceso fisiológico de la coagulación. Recientemente se ha visto que inhibe otra serín proteasa, la proteína C activada (España, 1989), que tiene propiedades anticoagulantes y fibrinolíticas.

Los inhibidores de las serín proteasas, incluyendo la Aprotinina, tienen actividad inhibitoria sobre algún aspecto de la función plaquetaria (Aoki y Yoshida, 1978; Laskowski y Kato, 1980). El uso de dosis altas de Aprotinina en la cirugía cardiaca ha esclarecido el efecto de esta sustancia sobre la función plaquetaria (Bidstrup y col., 1989; John y col., 1993). El receptor GpIb plaquetario interviene en la interacción de las plaquetas con el factor von Willebrand y en la adhesión de las plaquetas al endotelio lesionado de los vasos sanguíneos. Es destruido por el contacto de la sangre con las superficies no fisiológicas del oxigenador del circuito extracorpóreo y con la interfase sangre-gas, por la hipotermia asociada al "by-pass" cardiopulmonar (Van Oeveren y col., 1988), o bien, por la acción proteolítica de la plasmina formada *in situ* en esta glicoproteína (Cramer y col., 1991). La Aprotinina previene la pérdida del receptor GpIb, no por una acción directa (John y col., 1993) sino de forma indirecta a través de protección de las plaquetas de la plasmina, reducción del factor XII y activación del complemento, junto con una menor liberación de enzimas lisosómicas leucocitarias. Los receptores GpIIb/IIIa pueden también ser preservados por la Aprotinina por mecanismos similares a los descritos en el caso del receptor GpIb (Kowalski y col., 1963).

4.2.d. Indicaciones clínicas

Dada la actividad antiplasmina de la Aprotinina, se utilizó inicialmente (Verstraete, 1982) para prevenir o disminuir el sangrado en situaciones clínicas asociadas a hiperfibrinólisis local o sistémica (en urología: cirugía de la próstata; ginecología y obstetricia: *abruptio placentae*, hemorragias endometriales; cirugía cardiovascular y "by-pass" cardiopulmonar; pancreatitis aguda). En estos estudios iniciales la dosis total diaria empleada de Aprotinina oscilaba entre 2×10^5 y 1×10^6 unidades (Verstraete, 1982).

También se describió su empleo en shock traumático-hemorrágico (Araki y Lefer, 1979; Glenn y col., 1987).

En 1987, Royston y col. administraron una dosis total de 6×10^6 unidades de Aprotinina a pacientes sometidos a reintervención de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, consiguiendo una reducción significativa de los requerimientos transfusionales. Estos resultados se confirmaron posteriormente en pacientes sometidos por primera vez a cirugía coronaria y "by-pass" cardiopulmonar (Bidstrup y col., 1989; Fraedrich y col., 1989; Dietrich y col., 1990; Harder y col., 1991; Carrera y col., 1993).

Los resultados espectaculares obtenidos con el uso de Aprotinina en la cirugía cardíaca, respecto a la disminución del gasto hemoterápico, ha llevado al estudio del empleo de dosis altas de Aprotinina en cirugía vascular periférica (Thompson y col., 1990) así como en otras cirugías sangrantes (cirugía electiva de cadera, cirugía de la aorta abdominal, cirugía espinal, cirugía del trasplante cardíaco y pulmonar y otras) (Royston, 1993), especialmente en la cirugía del trasplante hepático.

Otras situaciones clínicas en las que se ha utilizado de forma experimental la Aprotinina son: en el shock séptico, inhibiendo la fase de contacto de la coagulación y el sistema del complemento (Siebeck y col., 1993); en las infecciones por virus de la influenza B y paramixovirus (Goliando y col., 1992), inhibiendo sustancias proteolíticas de origen vírico.

4.2.e. Interacciones medicamentosas

A causa de su riqueza en cargas positivas a un pH fisiológico, la administración de Aprotinina parece incompatible con soluciones de aminoácidos y emulsiones lipídicas utilizadas en nutrición parenteral, corticoides y tetraciclinas (Royston, 1992). Es importante destacar la interacción de la Aprotinina con tres fármacos utilizados en cirugía cardiovascular: estreptoquinasa, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y heparina.

La Aprotinina es un potente inhibidor del complejo fibrinolítico formado entre estreptoquinasa y plasminógeno. El potencial trombolítico de la estreptoquinasa es completamente inhibido por la Aprotinina. Estas interacciones han sugerido la utilidad de la Aprotinina en las complicaciones hemorrágicas asociadas a la terapia trombolítica con estreptoquinasa (Wlman, 1980).

La Aprotinina inhibe la calicreína y la generación de cininas mediada por ésta. Overlack y col, (1981), administraron 2×10^6 unidades de Aprotinina a 10 pacientes con hipertensión arterial esencial que estaban recibiendo inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina objetivando una leve pero consistente elevación de la tensión arterial.

Una de las interacciones más importante, es la de la Aprotinina con la heparina. Teóricamente la inhibición de la cascada de la coagulación inducida por la Aprotinina podría potenciar la acción anticoagulante de la heparina, como se ha visto en la cirugía cardíaca de "by-pass" cardiopulmonar (de Smet y col., 1990). Se ha demostrado un alargamiento del tiempo de coagulación activado (TCA) *in vitro* en sangre heparinizada con Aprotinina, de forma dosis-dependiente (Hunt y col., 1991), por lo que hay que ser cautos en la interpretación del TCA en estas situaciones y no modificar la dosis de heparina utilizada en función del TCA exclusivamente. En un reciente estudio se vió que el TCA se alargaba en presencia de Aprotinina y heparina cuando se utilizaban tubos con celite como activador, pero no con caolín (Wang y col., 1992), aconsejando el uso de éstos últimos para la medida del TCA cuando se utilicen ambos fármacos.

4.2.f. Efectos adversos

Los efectos adversos potenciales de la Aprotinina están relacionados con el hecho de ser una proteína heteróloga probablemente nefrotóxica y con la posibilidad de que al inhibir la fibrinólisis pueda facilitar la actividad trombogénica (Böhner y col., 1990; Baubillier y col., 1994).

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides asociadas al uso de Aprotinina son raras (0.1-1%). Se han descrito reacciones anafilactoides relacionadas con la infusión intravenosa rápida de altas dosis de Aprotinina, ya que al ser una proteína muy básica puede causar liberación de histamina (Fritz y Wunderer, 1983). Aunque la Aprotinina es un inmunógeno débil, en casos excepcionales en los que se requiere el uso repetido de Aprotinina, como es el caso de la cirugía cardíaca repetida, pueden desencadenarse reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el desarrollo de anticuerpos heterólogos. En estas situaciones se recomienda administrar una dosis de prueba de Aprotinina previa a la anestesia (Weiss y col., 1989).

Dada la afinidad de la Aprotinina por el tejido renal y las dosis altas utilizadas en clínica, se han estudiado sus posibles efectos adversos sobre la función renal (Lemmer y col., 1995). La Aprotinina puede causar cambios funcionales en la perfusión renal, tasa de

filtración glomerular, diuresis y excreción de electrolitos, todo ello secundario a su acción sobre el sistema calicreína-cininógeno, prostaglandinas y liberación de renina. Blauhut y col., (1991) y Bidstrup y col., (1993), vieron un aumento en el aclaramiento y en la fracción de excreción de sodio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que recibían Aprotinina, aunque no demostraron diferencias en los electrolitos séricos, osmolaridad, urea y niveles de creatinina.

No se ha demostrado que la Aprotinina *per se* tenga actividad trombogénica. En un análisis reciente sobre el uso de la Aprotinina en 671 pacientes sometidos a cirugía cardíaca de alto riesgo (Bidstrup y col., 1993), sólo 1 paciente presentó una trombosis venosa coronaria, que fue atribuida a dificultades técnicas. En esta serie destaca la baja incidencia de efectos adversos relacionados con el uso de la Aprotinina (3%). Sin embargo, otros grupos recomiendan el empleo cauteloso de dosis altas de Aprotinina en cirugía coronaria, por la posible asociación con problemas de permeabilidad en los injertos coronarios (Laub y col., 1994).

5. ASPECTOS HEMOTERAPICOS E INMUNOHEMATOLOGICOS DEL TRASPLANTE HEPATICO

5.1. Introducción

El soporte hemoterápico en el trasplante hepático juega un papel fundamental, tanto durante la cirugía como en postoperatorio inmediato, y tiene unas características especiales derivadas del tipo de paciente que va a recibir el trasplante, de las peculiaridades del órgano trasplantado y de la complejidad de la cirugía (Bontempo y col., 1985; Butler y col., 1985; Dzik y col., 1985; Farrar y col., 1988; Motschman y col., 1989).

Los objetivos fundamentales de la reposición hemoterápica son mantener en niveles adecuados los diferentes parámetros del sistema hemostático, la volemia y la capacidad de aporte de oxígeno a los tejidos. Todo ello requiere un cuidadoso control de la situación hemodinámica del paciente y un uso adecuado de los distintos recursos hemoterápicos (concentrados de hematíes, plaquetas y fracciones plasmáticas), para lo que es precisa una estrecha colaboración del equipo quirúrgico con el equipo hematológico a cargo del banco de sangre y el laboratorio de coagulación.

Los principales problemas que se pueden plantear en el Banco de Sangre en relación con el trasplante hepático son los derivados de:

- a) la reposición hemoterápica para compensar el sangrado producido en una cirugía compleja, realizada en un paciente con alteraciones hemostáticas previas.
- b) problemas inmunológicos en relación con la presencia previa al acto quirúrgico, de anticuerpos antieritrocíticos, lo que no es infrecuente en pacientes generalmente politransfundidos y con alteraciones en la inmunidad, con la compatibilidad entre donante y receptor, en los sistemas ABH y Rh y con el riesgo del desarrollo de enfermedad injerto contra el huésped (EICH) postransfusional.
- c) riesgo de transmisión de algunas infecciones específicas a través de los productos hemoterápicos transfundidos.

5.2. Gasto y reposición hemoterápica durante el trasplante hepático

5.2.a. Factores que condicionan el gasto hemoterápico en el trasplante hepático

El trasplante hepático se asocia a un importante consumo hemoterápico que está condicionado por varios factores, siendo los más importantes los siguientes:

Alteraciones en la hemostasia

Los pacientes que van a ser sometidos a un trasplante hepático pueden presentar diversas alteraciones en la hemostasia, según lo expuesto en la Introducción (apartado 3.). Estas alteraciones son mayores en los pacientes que padecen una hepatopatía hepatocelular. Pero además, durante la cirugía se desarrollan otras alteraciones hemostáticas, debido al consumo de factores en el campo operatorio, a la falta de síntesis de factores procoagulantes en la fase anhepática y a la liberación en la fase de revascularización de sustancias del injerto a la circulación del receptor. Todo ello, agrava las alteraciones en la hemostasia existentes antes del trasplante (Bontempo y col., 1985). Puede existir, por último, el factor adicional de la hemodilución, por la transfusión de sangre conservada.

Características de la cirugía

El trasplante hepático supone un extenso campo quirúrgico, un procedimiento quirúrgico complejo, debido a la realización de múltiples anastosis vasculares y de la vía biliar (ver apartado 1.5. de la Introducción), todo ello agravado por la presencia frecuente en estos pacientes de una vascularización aumentada debido a hipertensión portal, esplenomegalia y la posibilidad de adherencias si el paciente ha sufrido intervenciones quirúrgicas previas.

Otros factores

Tiempos de isquemia del injerto prolongados se han relacionado con una mayor hemorragia quirúrgica, aunque en la actualidad el factor tiempo es menos importante debido al uso de nuevas soluciones de preservación del injerto.

Todos los factores expuestos anteriormente, determinan un consumo de sangre elevado durante la cirugía del trasplante hepático, de forma que al finalizar este procedimiento el paciente puede haber sido exanguinado en 1 a 2 veces su volumen sanguíneo inicial (Bontempo y col., 1985; Cabrera y col., 1993).

5.2.b. Reposición hemoterápica

El banco de sangre de un centro de trasplante hepático debe disponer, cuando se va a realizar un trasplante, de unos recursos mínimos para hacer frente al gasto hemoterápico que se produce durante la cirugía y en el postoperatorio. Cifras habituales de gasto por intervención en adultos son de 10 a 15 concentrados de hematíes (CH) y de 20 a 25 unidades de plasma fresco congelado (PFC), siendo el consumo de concentrados de plaquetas (CP) y de crioprecipitados más variable (Lewis y col., 1987). El ritmo de gasto suele ser del 75% de las unidades consumidas durante el acto quirúrgico y de un 25% en el periodo postquirúrgico. Estos datos varían en función de cada individuo.

Una reposición apropiada de la volemia por las pérdidas hemorrágicas se debe hacer con CH y con PFC en una proporción que va de 1/1 a 2/3. Los CP y los crioprecipitados deben ser utilizados de acuerdo con la situación clínica y hemostática en cada momento.

La corrección de los parámetros de la coagulación de forma inmediata y previa a la cirugía disminuye el consumo durante la misma. Esta disminución del consumo tiene interés no sólo por el ahorro de productos hemoterápicos, sino por que el mayor gasto transfusional se correlaciona con una mayor morbilidad y mortalidad (Bontempo y col., 1985; Cabrera y col., 1993). Con objeto de ahorrar CH determinados equipos usan sistemáticamente dispositivos de recogida de hematíes del campo quirúrgico, que una vez lavados, son reinfundidos de nuevo como CH (Dzik y col., 1985; Houvenaeghel y col., 1989). Este procedimiento no está generalizado, pero debe ser tenido en cuenta para determinados enfermos con problemas específicos.

Otro aspecto importante en el trasplante hepático es el de la infusión de los hemoderivados mediante bomba de infusión rápida y el de su precalentamiento a 37° C antes de su infusión (Sassano, 1986). En los pacientes con importante hemorragia puede

existir hipotensión, pudiendo ser precisa la transfusión precipitada y no bien controlada de productos hemoterápicos, lo que puede dar lugar a una mayor alteración hemostática por efecto dilucional y consecuentemente a mayor hemorragia, creándose un peligroso círculo vicioso. La transfusión ordenada es fundamental para evitar estas situaciones y para ello, los sistemas de infusión rápida son de gran valor.

5.3. Problemas inmunológicos del trasplante hepático en relación con la transfusión

Existen fundamentalmente 3 problemas inmunológicos que pueden desarrollarse en el trasplante hepático en relación con la transfusión y que requieren unas determinadas pautas transfusionales.

5.3.a. Anticuerpos antieritrocíticos

Con frecuencia, los receptores de un trasplante hepático, por ser enfermos politransfundidos, tienen previamente al trasplante anticuerpos antieritrocitarios de diversa especificidad (Marino y col., 1988; Weber y col., 1989; Blomqvist y col., 1991). A veces estos anticuerpos son clínicamente poco significativos o están dirigidos contra antígenos de baja incidencia y no es difícil encontrar sangre compatible carente del antígeno correspondiente. En otras ocasiones, el anticuerpo va dirigido contra antígenos de elevada incidencia o contra dos o más antígenos. En estos casos la probabilidad de encontrar sangre compatible para transfundir durante el trasplante hepático es baja, pudiendo disponerse sólo de un número limitado de unidades compatibles.

En los casos en los que el anticuerpo no tiene gran riesgo hemolítico, pueden seguirse diferentes estrategias transfusionales, una es la de almacenar hematíes congelados compatibles, incluso algunas unidades autólogas, para ser utilizados con ocasión del trasplante hepático, otra es la de que, si se dispone de un número mínimo aproximado de 15-20 unidades de CH compatibles, comenzar el trasplante transfundiendo con sangre compatible y cuando se hayan administrado las primeras 6-8 unidades ver en que momento se encuentra el procedimiento quirúrgico; si el trasplante va por la fase de revascularización, es posible que se pueda completar el procedimiento con sangre compatible; por el contrario, si en este punto el trasplante está en fases más precoces, debe empezarse a transfundir con sangre incompatible, reservando la compatible para

transfundirla a partir de la revascularización, ya que esta última sangre será de la que más quede intravascular, minimizando de este modo la reacción transfusional hemolítica. En cualquier caso, el banco de sangre deberá seguir un control inmunológico específico en estos pacientes (Barbolla, 1992).

5.3.b. Sistema ABH

El sistema ABH tiene gran importancia en el trasplante hepático por dos razones fundamentales: presencia en el receptor de manera natural de anticuerpos contra antígenos que no posee y la expresión de los antígenos ABH en diversos órganos de la economía diferentes de los hematíes y las plaquetas. Estos hechos condicionan que los anticuerpos del receptor puedan reaccionar contra antígenos del injerto produciendo su destrucción (Barbolla, 1992).

Los antígenos del sistema ABH se expresan fuertemente en el endotelio arterial, venoso y capilar y en las células de los conductillos biliares. Como la respuesta inmune del rechazo va dirigida contra los antígenos extraños del donante, el rechazo en el injerto hepático se dirige contra el endotelio vascular, el espacio porta y el epitelio biliar, con casi nula afectación del hepatocito.

Cuando existen diferencias en el sistema ABH entre donante y receptor, podemos encontrarnos al igual que en la transfusión, situaciones de incompatibilidad mayor (el paciente posee anticuerpos frente a los antígenos del injerto: receptores grupo 0 de órganos de grupo A o B) o incompatibilidad menor (el donante tiene anticuerpos contra los antígenos del receptor: receptores grupo A o B de órganos grupo 0). También pueden existir casos en los que exista incompatibilidad mayor y menor de forma simultánea. La incompatibilidad mayor es determinante de alteraciones de instauración aguda, mientras que una incompatibilidad menor tiene efectos adversos extrahepáticos diferidos (Demetris y col., 1988; Nisbet-Brown y Nusbacher, 1989; Gugenheim y col., 1990).

Incompatibilidad mayor

En los casos de incompatibilidad mayor, el problema fundamental es el rechazo agudo del órgano trasplantado, como consecuencia de la reacción entre los anticuerpos ABH del receptor y estos antígenos en el injerto, pudiendo dar lugar a una rápida destrucción del mismo. Este cuadro se ha descrito con relativa frecuencia y gravedad en el trasplante renal y con menor importancia clínica en el hepático (Demetris y col., 1988).

En estos casos, el rechazo hiperagudo puede evitarse mediante la disminución en el receptor del nivel de anticuerpo causante de la incompatibilidad, a fin de que su reacción con los antígenos del injerto sea mínima. Para ello se puede hacer plasmaféresis antes del trasplante, aunque a veces esto no es posible. Otra estrategia que se ha demostrado de utilidad es la administración de los CH del mismo grupo del receptor y el PFC y los crioprecipitados del grupo del donante; con ello se consigue una disminución importante del título del anticuerpo incompatible.

Incompatibilidad menor

En los casos de incompatibilidad menor, el principal problema descrito ha sido el desarrollo de un cuadro de anemia hemolítica de mecanismo inmune (AHI) de los hematíes del receptor por anticuerpos anti-A o anti-B formados por linfocitos del donante, presentes en el injerto. Este es un cuadro transitorio que suele presentarse entre los días 7 y 12 del postrasplante y que cursa con anemia de grado diverso (Ramsey, 1991). Esta AHI parece relacionada con el uso de ciclosporina A, por la acción selectiva de este fármaco sobre los linfocitos T y no sobre los B, que continuarían la formación de anticuerpos frente a los antígenos a los que previamente estaban inmunizados. La producción de este cuadro de AHI por estos anticuerpos derivados de los linfocitos del injerto, no es específica del sistema ABH, habiéndose descrito casos idénticos por anticuerpos anti-Rh u otros sistemas para los que el donante esté previamente sensibilizado.

La AHI que puede desarrollarse en el postrasplante en los casos en que exista incompatibilidad menor, puede evitarse mediante la radiación sistemática de los injertos de grupo O, o por la aplicación de pautas especiales de inmunosupresión en estos casos; aunque una manera útil de evitar la hemólisis, incluso aunque se produzcan los anticuerpos incompatibles, es la transfusión sistemática durante el postrasplante inmediato de CH del grupo O y PFC y crioprecipitados del grupo del receptor. En ocasiones, es necesaria la práctica de plasmaféresis para retirar el anticuerpo. En cualquier caso, el anticuerpo tiende a desaparecer de manera espontánea en pocas semanas, aunque el periodo es variable dependiendo del caso.

5.3.c. Enfermedad injerto contra el huesped (EICH) postransfusional

La EICH es un síndrome producido por los linfocitos T del donante contra las células del receptor, que se puede desarrollar incluso en individuos HLA iguales, debido a

diferencias genéticas existentes entre ambos, no detectables por la metodología actualmente disponible para el estudio de la compatibilidad. La patogenia de este síndrome es compleja y en ella intervienen tanto los mecanismos de inmunidad celular como humoral. Clínicamente los órganos afectados en este cuadro son la piel, el hígado, el intestino y las células sanguíneas.

Para la presentación de este síndrome se requiere la presencia de linfocitos inmunocompetentes diferentes a los del receptor y una inmunosupresión muy importante que haga que el receptor no sea capaz de rechazar estas células (Collins y col., 1992; Lee y Mintz, 1993). La fuente de estos linfocitos inmunocompetentes estaría ocasionalmente en el injerto y más frecuentemente en los productos hemoterápicos que se transfunden en el postrasplante. En el caso de tratarse de una EICH secundaria a los linfocitos alorreactivos contenidos en el injerto, no existirían las manifestaciones clínicas hepáticas ya que estos linfocitos reconocerían al hígado como propio. En este caso las razones que podemos considerar como potencialmente causantes de la EICH serían que el receptor padeciera previamente al trasplante hepático una situación especialmente intensa de inmunosupresión, que el receptor tuviera un fenotipo especialmente inmunogénico para el donante, que el donante hubiera sido transfundido previamente con sangre que compartiera ciertas similitudes con el receptor, o por último, que el donante fuera homocigoto en su HLA y compartiera un haplotipo con el del receptor, con lo que éste no reconocería como ajenos los linfocitos del donante. La EICH en estas circunstancias es poco frecuente (1/500 trasplantes hepáticos), pero con resultado generalmente fatal (Burdick y col., 1988).

La manera más eficaz de eliminar la posibilidad de producción de EICH por los linfocitos contenidos en los productos hemoterápicos es su irradiación con rayos gamma, en dosis de 1.5 y 3.0 Gy, con lo que se inhibe en un elevado porcentaje, tanto la síntesis de inmunoglobulinas por estas células, como su capacidad de reproducción. Dado que la EICH ha sido descrita con la administración tanto de CH, como de CP así como con la administración de PFC, se recomienda la irradiación de todos los productos, pero inexcusablemente los de contenido celular (Nusbacher, 1985).

6. INMUNOBIOLOGIA DEL TRASPLANTE HEPATICO

El rechazo inmunológico del injerto es una reacción mediada fundamentalmente por los linfocitos T del receptor y provocada por la disparidad genética de las proteínas del sistema HLA, entre donante y receptor. Estos antígenos son glicoproteínas, cuya síntesis está codificada por genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6, se sitúan en la membrana celular y su composición es propia de cada individuo.

Las proteínas del sistema HLA, comunmente llamadas antígenos, se clasifican en dos clases y a su vez, cada clase tiene varios subtipos llamados locus (en relación con su localización genética): antígenos HLA-clase I (locus A, B, C) y antígenos HLA-clase II (locus DR, DQ, DP). El sistema HLA es muy polimórfico, habiéndose identificado más de 100 antígenos. La distribución de los antígenos de clase I es amplia en todos los tejidos, mientras que los de clase II se encuentran en el endotelio vascular, células dendríticas, linfocitos B y macrófagos.

En el hígado los antígenos HLA-clase I son expresados en las células del epitelio biliar y más débilmente en las células sinusoidales, mientras que los antígenos de clase II son expresados en el endotelio capilar, células sinusoidales y células dendríticas de los espacios porta.

El trasplante hepático presenta peculiaridades inmunológicas: a) resistencia del hígado trasplantado al rechazo hiperagudo, el cual ocurre en el trasplante renal o cardiaco (Gordon y col., 1986); b) menor incidencia de rechazo crónico; c) inducción de tolerancia inmunológica importante a través de la migración de células del injerto (células dendríticas, macrófagos, leucocitos originados en la médula ósea, otras) a distintos tejidos del receptor y su persistencia allí, en mayor proporción que en otros tipos de trasplante (Starzl y col., 1992; Fontes y col., 1994; Suberbielle y col., 1994).

El hecho de que el hígado sea menos susceptible que otros órganos al rechazo inmunológico, hace que la histocompatibilidad entre donante y receptor sea menos relevante que en otros trasplantes (Knechtle y col., 1993). Estudios recientes demuestran que la existencia de una incompatibilidad entre antígenos clase I es un predictor significativo de rechazo del injerto; por tanto, parece que los antígenos HLA-clase I juegan

un papel importante en la inmunología del rechazo, mientras que no ocurre igual con los antígenos HLA-clase II, al contrario que en otros trasplantes como el renal y pancreático-renal (Sasaki y col., 1993).

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Este trabajo, que estudia la influencia de la Aprotinina sobre la hemostasia y el consumo hemoterápico durante la cirugía del trasplante hepático, se ha desarrollado con arreglo a las siguientes pautas conceptuales:

1. - El sangrado quirúrgico es uno de los mayores problemas que presenta la cirugía del trasplante hepático, tanto por ser un factor que contribuye de forma importante a la morbilidad postoperatoria, como por el considerable consumo hemoterápico que conlleva.
2. - Aunque en el sangrado durante la cirugía y en el postoperatorio influye gran número de factores (naturaleza de la enfermedad del receptor, calidad del injerto, técnica quirúrgica, cuidados intra y postoperatorios), las alteraciones de la hemostasia juegan un papel primordial.
3. - La etiopatogenia de las alteraciones de la hemostasia es multifactorial y depende de las que presentan basalmente estos enfermos, y de la fase del trasplante hepático. En la mayoría de estos pacientes existe una activación, ya desde el preoperatorio, tanto de la fibrinólisis como de la coagulación, lo que influye directamente en el sangrado que se produce en esta cirugía. La intensificación de la hiperfibrinólisis durante la cirugía es máxima en la fase anhepática y la activación de la coagulación es máxima en la fase de reperfusión del injerto.
4. - Los problemas resultantes de la hiperfibrinólisis parecen ser clínicamente importantes, especialmente durante la fase anhepática y tras la reperfusión del injerto. Aunque la falta de aclaramiento hepático es una causa importante de aumento de activador tisular del plasminógeno (t-PA) durante la fase anhepática, se considera también importante la liberación de t-PA por las células endoteliales del injerto como consecuencia del daño isquémico.

5. - Recientemente se ha demostrado la utilidad de determinados agentes antifibrinolíticos en el sangrado quirúrgico y en concreto de la Aprotinina en la reducción del sangrado durante la cirugía cardiaca. Los resultados obtenidos con la Aprotinina en este tipo de cirugía es lo que motivó a estudiar su utilidad en la cirugía del trasplante hepático.

En base a los planteamientos anteriormente expuestos, se establecieron como objetivos principales del presente trabajo los siguientes:

1. - Determinar la influencia de la Aprotinina, administrada durante la cirugía del trasplante hepático, sobre diferentes parámetros del sistema de la coagulación-fibrinólisis durante la cirugía y en los cinco días siguientes de postoperatorio, de lo que podría derivarse un mejor conocimiento de la patogenia de las alteraciones de la hemostasia del trasplante hepático.
2. - Analizar la potencial repercusión del uso de la Aprotinina sobre el consumo hemoterápico en el trasplante hepático, así como valorar la existencia de posibles efectos adversos.
3. - Determinar si la Aprotinina, a través de la posible reducción del gasto hemoterápico, puede ejercer un efecto beneficioso sobre la morbimortalidad a corto plazo y supervivencia de los pacientes sometidos a un trasplante hepático.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

1. POBLACION DE ESTUDIO

En el presente trabajo, se ha desarrollado un estudio clínico controlado, sin distribución aleatoria de los pacientes, en el que se han analizado 70 trasplantes hepáticos, realizados de forma consecutiva entre mayo de 1991 y julio de 1994 en la Clínica Puerta de Hierro. Los 70 trasplantes fueron distribuidos para su estudio en tres grupos:

a) Grupo Control 1: 20 trasplantes hepáticos, realizados entre mayo de 1991 y octubre de 1992 de forma consecutiva sin el uso de Aprotinina.

b) Grupo tratado con Aprotinina (Grupo Tratado): 20 trasplantes hepáticos realizados consecutivamente a continuación de los anteriores, llevados a cabo entre octubre de 1992 y julio de 1993, a los que se administró Aprotinina durante la cirugía.

c) Grupo control, posterior al uso de Aprotinina (Grupo Control 2): 30 trasplantes hepáticos realizados de forma consecutiva entre julio de 1993 y agosto de 1994, sin el empleo de Aprotinina.

2. VARIABLES ANALIZADAS EN RELACION CON LA SITUACION PRETRASPLANTE DEL PACIENTE, CON EL INJERTO Y CON LA INTERVENCION QUIRURGICA

En cada grupo, se analizaron los siguientes grupos de variables:

2.1. Variables en relación con la situación clínica del paciente antes del trasplante

Además del sexo y la edad se analizaron las siguientes variables:

- a) Diagnóstico. Se consideraron 4 grupos diagnósticos: hepatopatías de predominio hepatocelular (cirrosis criptogénica, cirrosis posthepatitis, cirrosis alcohólica y otras), hepatopatías colestásicas (colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria y otras), tumores hepáticos y hepatitis fulminante.
- b) Estadio de la clasificación de Child (Child y Turcotte, 1964) (TABLA 4).
- c) Estadio de la clasificación de Pugh (Pugh y col., 1973) (TABLA 5).
- d) Estadio de la clasificación de la UNOS (TABLA 6).
- e) Función renal, analizada por los valores de creatinina pretrasplante, expresada en mg/dl.

2.2. Variables en relación con el injerto y con el procedimiento quirúrgico

- a) Tiempo de isquemia del hígado donante, expresado en horas.
- b) Compatibilidad de grupo sanguíneo (ABO) entre donante y receptor.
- c) Preservación de la vena cava inferior (PVC).

3. PROFILAXIS ANTIBIOTICA Y MEDICACION INMUNOSUPRESORA POSTRASPLANTE

En todos los pacientes se realizó profilaxis antibiótica con cefotaxima (4 g/día) y amoxicilina (4 g/día), comenzando inmediatamente antes de la cirugía y manteniéndose durante 2 días. Se realizó decontaminación selectiva intestinal con norfloxacin (400 mg/día) y nistatina (500.000 unidades/6horas) o fluconazol (100 mg/día) por vía

TABLA 4. CLASIFICACION DE CHILD

	Mínima A	Moderada B	Avanzada C
Estado de nutrición	excelente	bueno	malnutrido
Atrofia muscular	No	Si	importante
Pérdida de peso	No	Si	importante
Ascitis	No	controlable	No controlable
Encefalopatía	No	I-II	III-IV
Albúmina (g/dl)	>35	30-35	<30
Bilirrubina total (mg/dl)	<2	2-3	>3
en Cirrosis biliar primaria	4	4-10	>10

TABLA 5. CLASIFICACION DE PUGH

	A (5-6)	B (7-9)	C (10-15)
Ascitis	No (1)	controlable (2)	No controlable (3)
Encefalopatía	No (1)	I-II (2)	III-IV (3)
Albúmina (g/dl)	>35 (0)	28-35 (2)	<28 (3)
Bilirrubina total (mg/dl)	<2 (1)	2-3 (2)	>3 (3)
en Cirrosis biliar primaria	4 (1)	4-10 (2)	>10 (3)
Actividad de Protrombina (%)	>70 (1)	40-70 (2)	<40 (3)

La puntuación entre paréntesis se suma, siendo ésta el resultado de la clasificación de Pugh. El resultado de la clasificación de Child-Pugh se expresa con una letra (A, B o C) seguida de un número (5-15).

TABLA 6. ESTADIOS DE LA UNOS

-
- I. Realizando trabajo con normalidad, acudiendo al colegio, o si es niño, con velocidad de crecimiento normal
 - II. Incapacitado parcialmente para realizar trabajos o acudir al colegio, o si es niño, con velocidad de crecimiento inferior a lo normal
 - III. Incapacitado por completo laboral o escolarmente, o si es niño, sin crecimiento
 - IV. Hospitalizado en planta, no en cuidados intensivos
 - V. Hospitalizado en unidad de cuidados intensivos, no intubado
 - VI. Hospitalizado en unidad de cuidados intensivos, intubado
-

oral, iniciándose inmediatamente antes del trasplante y manteniéndose hasta el alta hospitalaria.

La medicación inmunosupresora incluyó en todos los pacientes del **grupo Control 1** ciclosporina A y esteroides, y además, azatioprina en 4 pacientes y anticuerpos monoclonales contra el receptor CD3 de los linfocitos, en otros 4.

En el **grupo Tratado** la inmunosupresión se realizó con ciclosporina A y esteroides en todos los pacientes. Cuatro pacientes recibieron también azatioprina; 4, anticuerpos monoclonales contra el receptor CD3 de los linfocitos y 7 pacientes, globulinas antilinfocitarias.

De los pacientes del **grupo Control 2** la inmunosupresión se realizó con ciclosporina A y esteroides en 26 pacientes, y además, 20 de ellos recibieron azatioprina y 2 anticuerpos monoclonales contra el receptor CD3 de los linfocitos; en otros 4 pacientes el tratamiento inmunosupresor incluyó anticuerpos monoclonales anti-CD 25 (receptor de la interleucina 2), prednisona y azatioprina; y en los cuatro restantes, se empleó FK 506 y esteroides.

4. ANALISIS DE LA HEMOSTASIA

El análisis de la hemostasia se realizó en los 20 trasplantes hepáticos del grupo Control 1 y del grupo Tratado, por considerar adecuado este número de pacientes para valorar el efecto de la Aprotinina sobre la coagulación-fibrinólisis en el trasplante hepático.

4.1. Momentos en los que se realizó el estudio de la hemostasia. Forma de obtención de las muestras

En cada paciente se recogieron 11 muestras de sangre:

- a) un control basal preoperatorio.
- b) cinco muestras, tomadas durante los siguientes momentos del acto quirúrgico:

- If) al final de la fase de disección hepática (5 minutos antes del comienzo de la fase anhepática).
- IIc) 10 minutos después del comienzo de la fase anhepática.
- IIIf) al final de la fase anhepática (5 minutos antes del comienzo de la fase de revascularización).
- IIIc) 10 minutos después del comienzo de la fase de revascularización.
- IIIIf) 70 minutos después del comienzo de la fase de revascularización.

c) una muestra diaria en los cinco primeros días del postoperatorio (+1, +2, +3, +4 y +5).

Las muestras tomadas fueron, en cada caso, de 3 ml de sangre total y se recogieron en tubos comerciales que contenían 0.3 ml de citrato sódico al 3.8%, con una dilución final del plasma de 1/10, excepto para la determinación de plaquetas y hemoglobina, que se extrajeron en tubos que contenían 0.072 ml de EDTA al 7.5%.

El plasma se obtuvo por centrifugación de la muestra a 3000 rpm durante 10 minutos. Para la determinación de algunos parámetros, la muestra se procesó inmediatamente tras su extracción y para otros estudios se procesó posteriormente (ver más adelante), conservándose el plasma congelado, inmediatamente tras su extracción, en partes alícuotas a -20°C.

4.2. Parámetros de la coagulación-fibrinólisis analizados

En cada una de las muestras, se determinaron un total de 23 parámetros de la coagulación-fibrinólisis. Seis, se analizaron tras su extracción:

- cifra de plaquetas ($\times 10^9/l$)
- hemoglobina (g/dl)
- tiempo y actividad de protrombina (TP)(seg y %)
- tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) (seg)
- tiempo de trombina (TT)(seg)
- fibrinógeno (FG)(mg/dl)

Los 17 parámetros restantes se determinaron, en partes alícuotas de plasma congelado a -20°C:

- factores de la coagulación II, V, VII, VIII:C, IX, X, XI y XII (%)
- proteína C (PC) (%)
- antitrombina III (AT)(%)
- complejos trombina-antitrombina III (T-AT)(ng/ml)
- plasminógeno (PG)(%)
- alfa 2 antiplasmina (AP)(%)
- complejos plasmina-antiplasmina (P-AP)(μg/l)
- activador tisular del plasminógeno (t-PA)(ng/ml)
- inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI 1) (ng/ml).
- dímero D (DD) (ng/ml)

4.3. Técnicas utilizadas para la determinación de los parámetros de la hemostasia

4.3.a. Cuantificación del número de plaquetas y cifra de hemoglobina

Se realizó en sangre con EDTA, mediante contadores Coulter (Pluss II, STKR ó STKS).

4.3.b. Determinación del tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo de trombina y fibrinógeno

Se realizó de forma manual, según las técnicas coagulométricas habituales.

Tiempo de protrombina

Es el tiempo, expresado en segundos, que tarda en formarse el coágulo tras la adición de tromboplastina y calcio a un plasma decalcificado (citratado) pobre en plaquetas. Se determinó con "Thromboplastin-IS" (Baxter-Dade) (tromboplastina liofilizada acetona-deshidratada de cerebro de conejo con calcio y estabilizadores). Los resultados fueron la media de dos determinaciones.

Tiempo de tromboplastina parcial activada

Tiempo expresado en segundos que tarda en formarse un coágulo tras la adición al plasma de fosfolípidos, con actividad equivalente al factor 3 plaquetario. La variable de activación por contacto se minimiza al añadir al reactivo un activador que actúe como "superficie rugosa de contacto". Se determinó con "Actin FS Activated PTT Reagent" (Baxter-Dade) y Cloruro cálcico 0.02 M. El resultado fue la media de dos determinaciones y se expresó como tiempo en segundos.

Tiempo de trombina

Tiempo expresado en segundos que tarda en formarse el coágulo tras añadir a un plasma citratado trombina en cantidad y concentración definidas; el tiempo de coagulación obtenido depende de la cantidad y calidad del fibrinógeno y de la presencia de inhibidores. Se determinó con "Thromboclotin" (Baxter-Dade) (Reactivo de trombina bovina liofilizado que contiene 2.5 NIH unidades de trombina/ml). El resultado fue la media de dos determinaciones y se expresó como tiempo en segundos.

Fibrinógeno

Se cuantificó por un método cronométrico en el que el tiempo de coagulación de un plasma diluido era proporcional a la tasa de fibrinógeno tras la adición de un exceso de trombina. Se determinó con "Thrombin Reagent" (Baxter-Dade) (que contiene 90 NIH unidades de trombina/ml) y suero salino tamponado ("Buffer Owren") (Baxter-Dade) utilizado como diluyente. El resultado obtenido en segundos, media de dos determinaciones, se llevó a una tabla de correspondencia de tiempo expresado en segundos con valores de fibrinógeno expresados en mg/dl.

4.3.c. Cuantificación de los factores II, V, VII, X, VIII:C, IX, XI y XII

Se realizó mediante técnica coagulométrica, utilizando un procedimiento automático, con un coagulímetro MLA Electra 900 C. El porcentaje de actividad de los factores II, V, VII, X, VIII:C, IX, XI y XII del plasma problema, se determinó por el grado de corrección del TP o TTPA, que se obtiene cuando se añade a un plasma humano deficiente en el factor que se quiere analizar el plasma problema. Se considera que con un plasma normal se obtiene un

100% de corrección. Las determinaciones se hicieron utilizando plasma humano deficiente en cada factor ("Immunoabsorbed Factor Deficient Plasma Human")(Baxter-Dade) y plasma humano de referencia CoagCal N (Baxter-Dade), para elaborar la curva de calibración, "Thromboplastin-IS" (Baxter-Dade), "Actin FS Activated PTT Reagent" (Baxter-Dade) y Cloruro cálcico 0.02 M.

Para las determinaciones de los factores II, V, VII y X, se utilizó la técnica del tiempo de protrombina, realizada de forma automática. Se prepararon curvas de calibración con CoagCal N, realizando diluciones con concentraciones del factor a estudiar del 100%, 50%, 25%, 12.5% y 6.25% y se realizaron determinaciones por duplicado en diluciones del plasma problema al 1:10, en suero salino tamponado.

La cuantificación de los factores VIII:C, IX, XI y XII, se realizó con la técnica del tiempo de tromboplastina parcial activado. Se prepararon curvas de calibración con CoagCal N, realizando diluciones con concentraciones del factor a estudiar del 100%, 50%, 25%, 12.5% y 6.25% y se realizaron determinaciones por duplicado en diluciones del plasma problema al 1:5, en suero salino tamponado.

4.3.d. Determinación de antitrombina III, proteína C, plasminógeno y alfa 2 antiplasmina

Se realizaron mediante técnicas de sustratos cromogénicos "Antithrombin III Chromogenic Assay, Protein C Chromogenic Assay, Plasminogen Chromogenic Assay y Antiplasmin Chromogenic Assay" (Baxter-Dade), en un aparato MLA ELECTRA 900.

Antitrombina III

El método consistió en la adición a la muestra problema de trombina en exceso, en un tampón que contenía heparina, formándose complejos antitrombina III + heparina + trombina y quedando libre la trombina en exceso. En un segundo paso se añadió a la mezcla anterior un sustrato: H-D-CHG-Gly-Arg-pNA, sobre el que actuó la trombina, liberando paranitroanilina (pNA). El color liberado por ésta fue leído a 402 nm, siendo su intensidad inversamente proporcional a la cantidad de antitrombina III presente en el plasma problema.

Las determinaciones se realizaron con "Dade Antithrombin III Chromogenic Assay" (que incluye reactivo trombina, trombina + heparina, y reactivo sustrato) (Baxter-Dade),

plasma humano de referencia CoagCal N (Baxter-Dade) para elaborar la curva de calibración y suero salino tamponado ("Buffer Owren") (Baxter-Dade). Se prepararon curvas estándar con CoagCal N, realizando diluciones con concentraciones de antitrombina III del 124%, 100%, 50%, 25% y 0% y las determinaciones se realizaron en diluciones de plasma al 1:26, en suero salino tamponado.

Proteína C

En el plasma normal la proteína C está presente en su forma inactiva, siendo activada en un primer paso por una enzima activadora extraída del veneno de *Agkistrodon contortrix*; la proteína C activada hidroliza el sustrato 2 AcOH.H-D-Lys-(Cbo)-Pro-Arg-pNA, liberándose paranitroanilina (pNA) en cantidad directamente proporcional a la cantidad de proteína C. La intensidad de color se determinó a 405 nm.

Las determinaciones se hicieron con "Dade Protein C Chromogenic Assay" (que incluye reactivo activador y reactivo sustrato) (Baxter-Dade), plasma de referencia para calibración CoagCal N (Baxter-Dade) y suero salino tamponado ("Buffer Owren") (Baxter-Dade). Se prepararon curvas estándar con CoagCal N, realizando diluciones con concentraciones de proteína C del 100%, 50%, 25%, 12.5% y 0%. El ensayo se realizó sobre muestras de plasma sin diluir.

Plasminógeno

El plasminógeno presente en el plasma puede ser activado por una variedad de mecanismos, los más importantes son el activador tisular del plasminógeno, la estreptoquinasa y la uroquinasa. En este ensayo se añadió estreptoquinasa a la muestra problema, formándose complejos plasminógeno-estreptoquinasa. En un segundo paso se añadió un sustrato cromogénico (metil-malonil-Ser-Bzl-Arg-pNA) que es hidrolizado por estos complejos liberándose paranitroanilina (pNA) en cantidad proporcional a la cantidad de plasminógeno de la muestra. La coloración final fue medida a 405 nm.

Las determinaciones se realizaron con "Dade Plasminogen Chromogenic Assay" (que incluye reactivo estreptoquinasa y reactivo sustrato) (Baxter-Dade), plasma humano de referencia CoagCal N (Baxter-Dade) para elaborar la curva de calibración y suero salino tamponado ("Buffer Owren") (Baxter-Dade). Se prepararon curvas estándar con CoagCal N, realizando diluciones con concentraciones de plasminógeno del 129%, 100%, 50%, 25% y 12.5%. El ensayo se realizó con plasma diluido 1:11, utilizando suero salino tamponado.

Alfa 2 antiplasmina

La técnica se basa, en primer lugar, en incubar plasma diluido con plasmina en exceso para formar complejos plasmina-antiplasmina, quedando libre la plasmina restante. Esta plasmina libre cataliza la hidrólisis del sustrato S-2251 (H-D-Val-Leu-Lys-pNA) con liberación de paranitroanilina (pNA); la cantidad liberada es inversamente proporcional a la cantidad de alfa 2 antiplasmina presente en el plasma. La cantidad de pNA se midió determinando la absorbancia a 405 nm.

Las determinaciones se realizaron con "Dade Antiplasmin Chromogenic Assay" (que incluye reactivo plasmina, reactivo sustrato y disolvente de plasmina) (Baxter-Dade), plasma humano de referencia CoagCal N (Baxter-Dade) para elaborar la curva de calibración y suero salino tamponado ("Buffer Owren") (Baxter-Dade). Se prepararon curvas estándar con CoagCal N, realizando diluciones con concentraciones de alfa 2 antiplasmina del 137.5%, 100%, 50% y 25%. El ensayo se realizó con plasma diluido a 1:11 en suero salino tamponado.

4.3.e. Cuantificación de los complejos trombina-antitrombina III, complejos plasmina-antiplasmina, activador tisular del plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y dímero D

Se hizo por técnicas de enzimoimmunoensayo "Behring Enzygnost T-AT" (Behring), "EIA APP micro" (Behring), "Coaliza t-PA" (KABI), "Asserachrom PAI-1" (Diagnostica Stago), "Dimertest EIA kit" (American Diagnostica), mediante un aparato ELISA PROCESOR II (Behring).

Complejos trombina-antitrombina III (T-AT)

La técnica consistió en la determinación de los complejos trombina-antitrombina presentes en el plasma mediante la técnica de ELISA tipo "sandwich". En una primera incubación, los complejos T-AT se unen a anticuerpos antitrombina III fijados en los tubos; en una segunda incubación, se unen a ellos anticuerpos anti-antitrombina III conjugados con peroxidasa. Para medir la actividad enzimática se usa un cromógeno (clorhidrato de o-fenilendiamina)(POD) unido a H₂O₂, la reacción enzimática se interrumpió con ácido sulfúrico. La intensidad cromática se determinó a 492 nm, siendo proporcional a la concentración de complejos T-AT de la muestra.

Las determinaciones se realizaron utilizando un envase de "Enzygnost-TAT" (Behring) (que incluye tubos recubiertos con anticuerpos antitrombina, conjugado anti-antitrombina, tampón conjugado anti-antitrombina III, tampón sustrato POD que contiene H₂O₂ tamponado, cromógeno POD que contiene clorhidrato de o-fenilendiamina, tampón para muestras que contiene azida sódica, tampón fosfato con Tween-20, ácido sulfúrico 0.5 N, plasma control liofilizado y plasmas estándar liofilizados con concentraciones de complejos T-AT de 2 ng/ml, 6 ng/ml, 20 ng/ml y S4 = 60 ng/ml). Se prepararon curvas estándar con los plasmas control y con los distintos plasmas estándar. El ensayo se realizó por duplicado con la muestra sin diluir.

Activador tisular del plasminógeno (t-PA)

La muestra problema se incubó en un pocillo recubierto con anticuerpo monoclonal anti-t-PA, de modo que el t-PA presente en ella se fijara al pocillo; posteriormente se añadió un anticuerpo monoclonal anti-t-PA, que había sido marcado con la enzima peroxidasa y que se unirá a cualquier complejo anticuerpo-t-PA previamente formado. La incubación con el sustrato del enzima (tetrametilbenzidina) da lugar a una coloración azul en el pocillo que cambia a amarilla cuando la reacción es detenida con ácido sulfúrico. La cantidad de color producida en los pocillos es directamente proporcional a la cantidad de t-PA presente en la muestra.

Las determinaciones se realizaron con "Coaliza t-PA" (KABI) (que incluye tubos recubiertos con anticuerpos anti-t-PA, anticuerpo monoclonal de ratón anti-t-PA conjugado con peroxidasa, diluyente del conjugado, solución sustrato tetrametilbenzidina disuelta en dimetil sulfóxido, tampón del sustrato, diluyente de la muestra que contiene azida sódica, tampón fosfato con Tween-20 y plasma estándar liofilizado con distintas concentraciones de t-PA: 20 ng/ml, 15 ng/ml, 10 ng/ml, 5 ng/ml, 2.5 ng/ml y 1 ng/ml) y ácido sulfúrico 0.5 N. Se prepararon curvas estándar con los distintos plasmas estándar y el ensayo se realizó por duplicado en 0.05 ml de muestra problema diluida en 0.15 ml de diluyente.

Dímero D (DD)

La técnica consiste en exponer el plasma al anticuerpo monoclonal DD-3B6 que se encuentra unido covalentemente a los pocillos de la placa. Este anticuerpo reconoce al DD y fragmentos que contengan el epítipo del DD. En una segunda fase se enfrentó con el anticuerpo monoclonal DD-4D2 conjugado con peroxidasa. Por último se añadió el sustrato

azinobenzotiazolsulfónico (ABTS) y el color desarrollado se leyó a 402 nm, siendo proporcional a la cantidad de DD presente en el plasma.

Las determinaciones se realizaron con "Dimertest EIA kit" (American Diagnostica) (incluye tubos recubiertos con anticuerpo monoclonal anti-DD, anticuerpo monoclonal de ratón anti-DD conjugado con peroxidasa, diluyente del conjugado, solución sustrato ABTS, peróxido de hidrógeno al 3%, diluyente de la muestra que contiene azida sódica), tampón fosfato con Tween-20, solución de parada y plasma estándar liofilizado con una concentración de DD de 5 mg/l). Se prepararon curvas estándar con diluciones del plasma estándar liofilizado, con concentraciones de DD de 2.5 ng/ml, 1.25 ng/ml, 0.62 ng/ml, 0.31 ng/ml, 0.16 ng/ml, 0.08 ng/ml y 0.04 ng/ml. El ensayo se realizó por duplicado en 0.025 ml de muestra problema diluida en 0.1 ml de diluyente.

Complejos plasmina-antiplasmina (P-AP)

La técnica consiste en la determinación de los complejos plasmina-antiplasmina presentes en el plasma mediante la técnica de ELISA tipo "sandwich". En una primera incubación, los complejos P-AP presentes en la muestra se unen anticuerpos anti-P-AP fijados en los tubos; en una segunda incubación, se unen a ellos anticuerpos anti-plasminógeno conjugados con peroxidasa. Para medir la actividad enzimática se usó el cromógeno clorhidrato de o-fenilendiamina (POD) unido a H₂O₂, interrumpiendo la reacción enzimática con ácido sulfúrico. La intensidad cromática se determinó a 492 nm, siendo proporcional a la concentración de complejos P-AP de la muestra.

Las determinaciones se hicieron con "EIA APP micro" de Behring (que incluye tubos recubiertos con anticuerpos anti-complejos P-AP, conjugado anti-plasminógeno, tampón conjugado anti-plasminógeno, tampón sustrato POD que contiene H₂O₂ tamponado, cromógeno POD, tampón para muestras que contiene azida sódica, tampón fosfato con Tween-20, ácido sulfúrico 0.5 N, plasma estándar liofilizado con distintas concentraciones de complejos P-AP: 50 µg/l, 200 µg/l, 2000 µg/l y 5000 µg/l y plasma control liofilizado). Se prepararon curvas estándar con los distintos plasmas estándar y el ensayo se realizó por duplicado en 0.05 ml de muestra problema diluida en 0.05 ml de diluyente.

Inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI 1)

La muestra problema se incubó en un pocillo recubierto con anticuerpos anti-PAI 1 fijados en los tubos; en una segunda incubación, se unieron a ellos anticuerpos anti-PAI 1

conjugados con peroxidasa. Los lavados eliminan el exceso de sobrenadante. Para medir la actividad enzimática se usó el cromógeno clorhidrato de o-fenilendiamina (POD) unido a H₂O₂, interrumpiendo la reacción enzimática con un ácido fuerte (ácido sulfúrico o ácido clorhídrico). La intensidad cromática se determinó a 492 nm, siendo proporcional a la concentración de PAI 1 de la muestra.

Las determinaciones se realizaron con "Asserachrom PAI 1" (Diagnostica Stago) (incluye tubos recubiertos con anticuerpos anti-PAI 1, conjugado anti-PAI 1, tampón fosfato, cromógeno POD, solución de lavado y plasma estándar liofilizado con una concentración de PAI 1 de 100 ng/ml), ácido sulfúrico 3 M o ácido clorhídrico 1 M y peróxido de hidrógeno al 30%. Se prepararon curvas estándar con diluciones del plasma estándar liofilizado, con concentraciones de PAI 1 de 0.5 ng/ml, 0.25 ng/ml, 0.125 ng/ml y 0.062 ng/ml. El ensayo se realizó por duplicado en 0.2 ml de una dilución al 1:5 del plasma problema, en suero salino tamponado.

5. ANALISIS DEL CONSUMO HEMOTERAPICO

5.1. Análisis del gasto hemoterápico en el grupo Control 1, grupo Tratado y grupo Control 2

Se estudió el consumo hemoterápico, durante la cirugía y en los 5 primeros días de postoperatorio, en los grupos Control 1, Tratado y Control 2.

En cada momento, se analizó el gasto de concentrados de hematíes (CH), unidades de plasma fresco congelado (PFC) y concentrados de plaquetas (CP).

5.2. Criterios de reposición de las pérdidas hemáticas durante la cirugía y cinco primeros días de postoperatorio

La reposición hemorrágica se realizó con CH y la de plasma con PFC. Se administró una unidad de plasma por cada unidad de CH, para mantener un nivel adecuado de factores de la coagulación. Los concentrados de plaquetas (CP) y crioprecipitados se administraron cuando la situación clínica o analítica lo requirió.

La finalidad de la reposición hemoterápica era conseguir un hematocrito entre el 30 y 35%, actividad de protrombina superior al 50%, plaquetas por encima de $50 \times 10^9/l$ y fibrinógeno superior a 200 mg/dl.

Todos los productos hemoterápicos, se administraron calentados a 37°C y mediante un sistema de infusión que permite un flujo de 1 a 600 ml/minuto (Hemocare PLB 36. Brevets G. Le Boeuf, France).

6. ANALISIS DE LA MORBIMORTALIDAD DURANTE LA CIRUGIA Y EL POSTOPERATORIO

Se realizó un análisis de la morbilidad durante la cirugía y primeros meses de postoperatorio en los tres grupos de pacientes. Se analizaron las siguientes variables:

- 1) Duración de la cirugía del trasplante hepático.
- 2) Días de intubación.
- 3) Complicaciones quirúrgicas: hemorrágicas, trombóticas y otras, desarrolladas durante los tres primeros meses postrasplante.
- 4) Complicaciones infecciosas desarrolladas en cada paciente. El diagnóstico de infección se realizó mediante datos clínicos y de laboratorio (cultivo, serología o histología, según el germen implicado). Se consideró infección, cuando el germen patógeno se aisló a partir de una zona habitualmente estéril y siempre que el germen aislado se acompañara de un cuadro clínico manifiesto. El aislamiento de bacterias en faringe, esputo, aspirado nasotraqueal o drenajes quirúrgicos, sin anomalías clínicas asociadas no se incluyó como infección. Se recogieron las infecciones bacterianas, víricas y fúngicas aparecidas durante los tres meses postrasplante, valorando su número, localización y microorganismos responsables.
- 5) Desarrollo de insuficiencia renal y requerimiento de ultrafiltración o diálisis durante el primer mes postrasplante. En todos los pacientes se efectuaron determinaciones analíticas de creatinina diarias durante los primeros 15 días de postoperatorio y cada 48 horas hasta el primer mes, siempre que no se detectara

ninguna alteración clínica que obligara a realizar otros controles. La creatinina se determinó en suero obtenido (por centrifugación a 2500 rpm durante 10 minutos) de muestras de sangre total en tubos comerciales sin anticoagulante, mediante un autoanalizador modelo HITACHI 737 (Boehringer Mannheim). Se consideró insuficiencia renal cuando la creatinina presentó valores el doble del valor pretrasplante y se indicó ultrafiltración en los casos de insuficiencia renal oligoanúrica (< 500 ml orina/día).

6) Fallecimiento precoz, considerado las pacientes que fallecieron durante el primer mes postrasplante.

7. FORMA DE ADMINISTRACION DE LA APROTININA

En el grupo tratado la Aprotinina se administró según el régimen empleado por Hunt y col., (1990). Se dio un bolo inicial de 2×10^6 unidades KIU de Aprotinina (Trasylol^R, Bayer AG, Leverkusen, Alemania) por vía intravenosa (i.v.), seguido de una infusión de 500.000 unidades KIU/hora como mantenimiento, hasta el final de la cirugía. Se administraron 50.000 unidades KIU más por cada unidad de sangre transfundida.

8. ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó un estudio descriptivo de las variables preoperatorias en cada grupo de pacientes, con objeto de demostrar que no existían diferencias significativas entre los tres grupos. Según la naturaleza de las variables anteriores, la comparación se realizó con el test Chi-Cuadrado (corregido por Yates), en el caso de variables cualitativas, y con el test t de Student, para las variables cuantitativas.

En el análisis de los parámetros analizados durante el acto quirúrgico y en el postoperatorio, se probó la hipótesis de normalidad y de varianzas homogéneas.

Para probar los cambios en el tiempo de las variables anteriores, se utilizó un ANOVA seguido de un test de medidas repetidas (comparaciones múltiples de Newman-Keuls). Estos son los cambios intra-sujeto.

Para comparar los grupos, se realizó un ANOVA y un test de comparaciones múltiples con datos independientes. Estos son los cambios inter-sujeto. En ocasiones y dependiendo de la naturaleza de la distribución se utilizaron contrastes no paramétricos, como el ANOVA de Kruskal-Wallis y el test U de Mann-Whitney.

Para ver si existía alguna relación entre el tiempo de cirugía y el consumo hemoterápico, se utilizó el método de correlación de Pearson (R) y su significación estadística. La representación gráfica de estos datos se realizó mediante una nube de puntos ajustada a una recta sobre los ejes de coordenadas (tiempo de cirugía, consumo hemoterápico).

Las variables cuantitativas, se expresaron con los valores medios \pm desviación típica (SD). Se consideraron siempre niveles de significación inferiores a 0.05 y la no significación estadística se expresó como n.s.

Los análisis fueron realizados en el Servicio de Bioestadística de la Clínica Puerta de Hierro, mediante el paquete de programas BMDP Statistical Software (UCLA), y un ordenador Micro Vax II.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. DISTRIBUCION DE LAS VARIABLES DESCRITAS EN EL APARTADO 2. DE PACIENTES, MATERIAL Y METODOS EN LOS GRUPOS CONTROL 1, TRATADO Y CONTROL 2

1.1. Grupo Control 1

La edad de los pacientes osciló entre 20 y 66 años (49 ± 14), 12 eran varones y 8 mujeres. Respecto al grupo diagnóstico, 17 eran hepatopatías de predominio hepatocelular (cirrosis criptogénica, 2; cirrosis posthepatitis, 8; cirrosis alcohólica, 7); hepatopatías de predominio hepatocelular (cirrosis criptogénica, 2; cirrosis posthepatitis, 8; cirrosis alcohólica, 7); hepatopatías colestásicas, 1 (cirrosis biliar primaria, 1); tumores hepáticos, 1 y hepatitis fulminante, 1. Cinco pacientes pertenecían al estadio de Child A, 11 al B y 4 al C. La puntuación media y desviación típica del estadio de Pugh era de 7.8 ± 1.8 (rango, 5-11). Dieciséis pacientes presentaban un estadio de la UNOS entre I y III, y 4 pacientes entre IV y VI. La cifra media de creatinina previa al trasplante era de 1 ± 0.4 mg/dl.

El tiempo medio de isquemia del injerto fue de 6.9 ± 2.7 horas (rango, 4-13). En ninguno había incompatibilidad ABO entre donante y receptor. En 8 pacientes se realizó preservación de la vena cava inferior (TABLAS 7 y 8).

1.2. Grupo Tratado

La edad de los 20 pacientes estaba entre 16 y 61 años (media, 46 ± 12), 13 eran varones y 7 mujeres. Dieciséis correspondían a hepatopatías de predominio hepatocelular (cirrosis criptogénica, 4; cirrosis posthepatitis, 3; cirrosis alcohólica, 8; otras, 1); hepatopatías colestásicas, 2 (cirrosis biliar primaria, 1; colangitis esclerosante, 1); tumores hepáticos, 1 y hepatitis fulminante, 1. Dos pacientes estaban en el estadio A de Child, 10

en el B y 8 en el C. La puntuación media y desviación típica del estadio de Pugh era de 9.2 ± 2.3 (rango, 5-15). Trece pacientes presentaban un estadio de la UNOS entre I y III, y 7 pacientes entre IV y VI. La cifra media de creatinina previa al trasplante era de 0.8 ± 0.3 mg/dl.

El tiempo medio de isquemia del injerto fue de 6 ± 2 horas (rango, 3-9.5). En 2 pacientes había incompatibilidad ABO menor entre donante y receptor. En 4 pacientes se realizó preservación de la vena cava inferior (TABLAS 7 y 8).

1.3. Grupo Control 2

La edad de los 30 pacientes osciló entre 16 y 62 años (media, 46 ± 7), 20 eran varones y 10 mujeres. Veinte correspondían a hepatopatías de predominio hepatocelular (cirrosis criptogénica, 1; cirrosis posthepatitis, 7; cirrosis alcohólica, 11; otras, 1); hepatopatías colestásicas, 5 (cirrosis biliar primaria, 3; cirrosis biliar secundaria, 1; síndrome coléctásico familiar, 1); tumores hepáticos, 3 y hepatitis fulminante, 2. Dos pacientes estaban en el estadio A de Child, 19 en el B y 9 en el C. La puntuación media y desviación típica del estadio de Pugh era de 8.6 ± 3 (rango, 2-14). Dieciséis pacientes presentaban un estadio de la UNOS entre I y III, y 14 pacientes entre IV y VI. La cifra media de creatinina previa al trasplante era de 0.9 ± 0.7 mg/dl.

El tiempo medio de isquemia del injerto fue de 6 ± 2 horas (rango, 3-10). En 3 pacientes había incompatibilidad ABO menor entre donante y receptor. En 3 pacientes se realizó preservación de la vena cava inferior y (TABLAS 7 y 8).

En todos los pacientes de los tres grupos se utilizó como líquido de preservación el de la Universidad de Wisconsin y en ningún caso se realizó "by-pass" veno venoso.

2. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL GRUPO TRATADO Y LOS GRUPOS CONTROL 1 Y 2 RESPECTO A VARIABLES DE SIGNIFICACION PRONOSTICA

Las variables enumeradas en el apartado 2. de Pacientes, Material y Métodos, fueron analizadas estadísticamente en el grupo Control 1 (no tratado con Aprotinina), grupo

Tratado con Aprotinina y grupo Control 2 (no tratado y posterior en el tiempo al grupo Tratado con Aprotinina), con el objeto de ver si eran grupos comparables y por tanto válidos para realizar este estudio.

No se demostraron diferencias significativas en ninguna de las variables entre los tres grupos, con excepción del estadio de la clasificación de Pugh (TABLA 7). El valor medio y desviación típica en el grupo Tratado fue de 9.2 ± 2.3 y en los grupos control 1 y 2 de 7.8 ± 1.8 y 8.6 ± 3 respectivamente, siendo significativa la diferencia en el grupo Tratado con respecto al grupo Control 1, con una $p < 0.05$.

Se sabe que la clasificación de Pugh introduce una mayor objetividad en la clasificación de Child al sustituir el estado de nutrición por el tiempo de protrombina. Sin embargo, ello puede conllevar una disminución de la capacidad predictiva, ya que en pacientes con cirrosis descompensada la valoración del estado nutricional tiene mayor valor pronóstico que la determinación del tiempo de protrombina. Por otra parte, ambas clasificaciones tienen un menor poder discriminativo para los pacientes con puntuaciones intermedias, como es el caso de la mayoría de los pacientes de nuestro estudio. Finalmente, la distribución de los pacientes en cada grupo según el estadio de la UNOS, que tiene un carácter más funcional que las clasificaciones de Child y Pugh, no mostraba diferencias significativas.

No se consideró, por las razones anteriormente expuestas, que la diferencia en la clasificación de Pugh en el grupo Tratado respecto al grupo Control 1 fuera limitante para la realización de este estudio y más aún, por ser el grupo Tratado el que presentaba valores más elevados.

TABLA 7. VARIABLES DE SIGNIFICACION PRONOSTICA. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL GRUPO TRATADO Y LOS GRUPOS CONTROL 1 y CONTROL 2

Variables	Grupo Control 1 (n=20)	Grupo Tratado (n=20)	Grupo Control 2 (n=30)	p
Edad	49±14 (20-66)	46±12 (16-61)	46 ± 7 (16-62)	n.s.
Sexo (V/M)	12 / 8	13 / 7	20 / 10	n.s.
Grupo diagnóstico	ver TABLA 8	ver TABLA 8	ver TABLA 8	n.s.
Estadio de Child (n)				
A	5	2	2	n.s.
B	11	10	19	n.s.
C	4	8	9	n.s.
Estadio de Pugh	7.8 ± 1.8 (5-11)	9.2 ± 2.3 (5-15)	8.6 ± 3 (2-14)	<0.05
Estadio de la UNOS (n)				
I - III	16	13	16	n.s.
IV - VI	4	7	14	n.s.
Creatinina (mg/dl)	1 ± 0.4	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.7	n.s.
T.de isquemia (horas)	6.9±2.7(4-13)	6±2 (3-9.5)	6±2 (3-10)	n.s.
Incompatibilidad ABO	0	2*	3*	n.s.
PVC	8	4	3	n.s.

Las variables edad, estadio de Pugh, T. de isquemia, se expresan con los valores medios ± desviación típica y rango.

V/M: Varón/Mujer; n: número; T. de isquemia: Tiempo de isquemia; PVC: Preservación de la vena cava inferior; * Incompatibilidad menor ABO.

TABLA 8. DISTRIBUCION POR GRUPOS DIAGNOSTICOS DE LOS GRUPOS CONTROL 1, TRATADO Y CONTROL 2

Grupo diagnóstico	Grupo Control 1 (n=20)	Grupo Tratado (n=20)	Grupo Control 2 (n=30)
1. Hepatopatías de predominio hepatocelular:	17	16	20
Cirrosis criptogénica	2	4	1
Cirrosis posthepatitis	8	3	7
Cirrosis alcohólica	7	8	11
Otras	0	1	1
2. Hepatopatías colestásicas:	1	2	5
Colangitis esclerosante	0	1	0
Cirrosis biliar primaria	1	1	3
Otras	0	0	2
3. Tumores hepáticos	1	1	3
4. Hepatitis fulminante	1	1	2

3. ANALISIS DE LA HEMOSTASIA EN EL PERIODO PREOPERATORIO EN LOS GRUPOS CONTROL 1 Y TRATADO

En todos los pacientes se encontraron alteraciones de los parámetros de la coagulación analizados y del sistema fibrinolítico (apartado 4.2. de Pacientes, Material y Métodos), sin que existieran diferencias entre los grupos Control 1 y Tratado (*TABLA 9*).

En ambos grupos, se observó disminución de la cifra de hemoglobina, trombocitopenia, disminución de la actividad de protrombina, alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado, disminución de todos los factores de la coagulación a excepción del factor VIII:C y disminución de las proteínas inhibidoras antitrombina III y proteína C; el tiempo de trombina se encontró en el límite superior de la normalidad. Se observó además, una disminución del plasminógeno y de la alfa 2 antiplasmina y un aumento de los complejos trombina-antitrombina, así como del activador tisular del plasminógeno; el dímero-D presentó valores en el límite superior de la normalidad. El inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y los complejos plasmina-antiplasmina estaban dentro del rango normal.

4. EVOLUCION DE LOS PARAMETROS DE LA HEMOSTASIA EN LOS GRUPOS CONTROL 1 Y GRUPO TRATADO CON APROTININA DURANTE LA CIRUGIA Y EL POSTOPERATORIO

En los siguientes apartados se analizará la evolución de los parámetros de la coagulación y sistema fibrinolítico determinados preoperatoriamente, durante la cirugía y en los 5 primeros días de postoperatorio, en el conjunto de trasplantes hepáticos del grupo Control 1 y grupo Tratado, analizando las diferencias entre ambos. Dichos valores se reseñan en las *TABLAS 10, 11, 12 y 13*.

Es importante, por su repercusión en las alteraciones de la coagulación y fibrinólisis desarrolladas durante la cirugía del trasplante hepático, destacar que el 85% de los pacientes del grupo Control 1 y el 80% de los pacientes del grupo Tratado, padecían una hepatopatía de predominio hepatocelular.

TABLA 9. VALORES MEDIOS Y DESVIACION TIPICA DE LOS PARAMETROS DE LA COAGULACION EN LOS GRUPOS CONTROL 1 Y TRATADO ANTES DE LA CIRUGIA

Prueba de coagulación	Grupo Control 1	Grupo Tratado	p
Hemoglobina (14-18 g/dl)	10.5 ± 1.7	11 ± 1.4	n.s.
Plaquetas (150-400 x 10 ⁹ /l)	88 ± 30.7	92 ± 41	n.s.
Act. Protrombina (80-100%)	52 ± 13.5	54.3 ± 13.9	n.s.
TTPA (27-41 seg)	46.4 ± 9	47.8 ± 13.5	n.s.
TT (18-20 seg)	20.5 ± 3.6	19.5 ± 1.4	n.s.
Fibrinógeno (150-400 mg/dl)	246 ± 65.7	254 ± 83	n.s.
Factor II (50-150%)	54.5 ± 21	53 ± 13	n.s.
Factor V (50-150%)	41 ± 10	42.4 ± 12	n.s.
Factor VII (50-150%)	45.4 ± 10	46.9 ± 9	n.s.
Factor X (50-150%)	64.2 ± 10	63.3 ± 13	n.s.
Factor VIII:C (50-150%)	85.6 ± 18	82.4 ± 14	n.s.
Factor IX (50-150%)	53.9 ± 15	51 ± 9	n.s.
Factor XI (50-150%)	50.8 ± 9	50 ± 14	n.s.
Factor XII (50-150%)	63.5 ± 15	61.9 ± 8	n.s.
Protefna C (70-130%)	56.6 ± 16	56. ± 14	n.s.
Antitrombina III (80-120%)	61.8 ± 11	57.7 ± 17	n.s.
Complejos T-AT (1-4 ng/ml)	14.4 ± 10	13.9 ± 12	n.s.
Plasminógeno (80-120%)	68 ± 21	65 ± 18	n.s.
Antiplasmina (80-120%)	72 ± 20.8	70 ± 18	n.s.
t-PA (1-12 ng/ml)	15 ± 9	15 ± 8	n.s.
Complejos P-AP (80-470 µg/l)	262 ± 80	250 ± 75	n.s.
PAI-1 (4-43 ng/ml)	32 ± 6	37 ± 7	n.s.
Dimero-D (0-25 ng/dl)	22.8 ± 15	23 ± 13	n.s.

TABLA 10. VALORES MEDIOS Y DESVIACION TIPICA DE LOS PARAMETROS DE LA COAGULACION EN EL GRUPO CONTROL 1 ANALIZADOS DURANTE LA CIRUGIA

Prueba de coagulación	Basal (B)	I f	IIc	II f	IIIc	III f
Hemoglobina (14-18 g/dl)	10.5 ± 1.7	10.8 ± 1.5	10.5 ± 1.7	11.1 ± 1.9	11.2 ± 2	10.8 ± 1.9
Plaquetas (150-400 x 10 ⁹ /l)	88 ± 30.7	77.3 ± 31.7	71 ± 27.7	70 ± 29.7	68 ± 21.8	69 ± 22.3
Act. Protrombina (80-100%)	52 ± 13.5	52.2 ± 12.8	53.2 ± 13.8	50.5 ± 12.9	47 ± 10.8	44.7 ± 11
TTPA (27-41 seg)	46.4 ± 9	46.8 ± 20	49.7 ± 22	53 ± 27	76.4 ± 34	63 ± 29
TT (18-20 seg)	20.5 ± 3.6	19 ± 3.2	18.7 ± 2.7	19 ± 3.2	24.6 ± 9.5 *AT: 16±0.6	26.9 ± 14 *AT: 16.5±1
Fibrinógeno (150-400 mg/dl)	246 ± 65.7	221 ± 61	221 ± 66.8	215 ± 63.5	200 ± 62	206 ± 58.4
Factor II (50-150%)	54.5 ± 21	54 ± 13	55.7 ± 11	57.7 ± 11	43.4 ± 13	42.8 ± 18
Factor V (50-150%)	41 ± 10	35 ± 15	33 ± 12	33.5 ± 13	23.6 ± 15	23.7 ± 9
Factor VII (50-150%)	45.4 ± 10	44 ± 13	50.8 ± 8	53.5 ± 8	48 ± 7	44 ± 6
Factor X (50-150%)	64.2 ± 10	62.3 ± 10	62 ± 15	69.9 ± 14	52 ± 9	47.8 ± 9
Factor VIII:C (50-150%)	85.6 ± 18	84.3 ± 10	74.3 ± 15	70.9 ± 8	71 ± 11	61.3 ± 8
Factor IX (50-150%)	53.9 ± 15	56.5 ± 12	57.8 ± 11	64.5 ± 8	55 ± 8	53 ± 10
Factor XI (50-150%)	50.8 ± 9	54.7 ± 12	60.5 ± 9	67.7 ± 13	55.8 ± 12	60.7 ± 13
Factor XII (50-150%)	63.5 ± 15	64.3 ± 9	65.2 ± 6	74.6 ± 13	64.5 ± 11	62.4 ± 13
Proteína C (70-130%)	56.6 ± 16	61.7 ± 15	68.3 ± 18	71 ± 14	59.5 ± 13	58 ± 13
Antitrombina III (80-120%)	61.8 ± 11	60 ± 20	64 ± 18	71 ± 12	50.9 ± 15	49.5 ± 10
Complejos T-AT (1-4 ng/ml)	14.4 ± 10	34 ± 13	56.5 ± 23	90 ± 39	129 ± 43	113.9 ± 35
Plasminógeno (80-120%)	68 ± 21	50.9 ± 18	43.9 ± 17	43.2 ± 12	43.6 ± 12	45.6 ± 11
Antiplasmina (80-120%)	72 ± 20.8	74 ± 24.5	73.5 ± 23	69.8 ± 15.4	56 ± 15.6	51.5 ± 12
t-PA (1-12 ng/ml)	15 ± 9	23.6 ± 9	32.3 ± 8	35.9 ± 10	39.5 ± 11	24.5 ± 15
Complejos P-AP (80-470 µg/l)	262 ± 80	400 ± 85	895 ± 210	1850 ± 540	3000 ± 605	2000 ± 520
PAI-1 (4-43 ng/ml)	32 ± 6	30 ± 7	29 ± 5	18 ± 5	22 ± 4.5	95 ± 8
Dímero-D (0-25 ng/dl)	22.8 ± 15	39.4 ± 17	70 ± 22	101 ± 28	107 ± 30	115 ± 27

*AT: Corrección del Tiempo de Trombina con Azul de Toluidina

TABLA 11. VALORES MEDIOS Y DESVIACION TIPICA DE LOS PARAMETROS DE LA COAGULACION EN EL GRUPO TRATADO ANALIZADOS DURANTE LA CIRUGIA

Prueba de coagulación	Basal (B)	I f	IIc	IIf	IIIc	III f
Hemoglobina (14-18 g/dl)	11 ± 1.4	11.6 ± 2	11.7 ± 2.3	12.2 ± 1.9	11.9 ± 1.9	12 ± 1.8
Plaquetas (150-400 x 10 ⁹ /l)	92 ± 41	89 ± 44.7	84.4 ± 44.6	83.8 ± 44.8	75.9 ± 37.6	72.4 ± 30.9
Act. Protrombina (80-100%)	54.3 ± 13.9	53.9 ± 10	55.8 ± 9	53.9 ± 13.4	50.5 ± 9	49.9 ± 10
TTPA (27-41 seg)	47.8 ± 13.5	66.8 ± 30.8	67 ± 19.8	76 ± 30	126 ± 34	121 ± 32
TT (18-20 seg)	19.5 ± 1.4	20.2 ± 8.9	18 ± 1.4	18 ± 3.7	28.4 ± 12.8 *AT: 17±0.8	32.3 ± 8.6 *AT: 16.2±1
Fibrinógeno (150-400 mg/dl)	254 ± 83	250 ± 75	247 ± 67	245 ± 67	236 ± 72	237 ± 80
Factor II (50-150%)	53 ± 13	58 ± 20	54 ± 15	54 ± 13	41 ± 12	40.5 ± 15
Factor V (50-150%)	42.4 ± 12	37.3 ± 12	34.9 ± 12	33.6 ± 13	24.5 ± 6	22.5 ± 8
VII (50-150%)	46.9 ± 9	41 ± 8	52 ± 8	52.8 ± 7	46.8 ± 11	43 ± 12
Factor X (50-150%)	63.3 ± 13	60.4 ± 9	60 ± 10	62.7 ± 7	51.4 ± 2	49 ± 13
Factor VIII:C (50-150%)	82.4 ± 14	81.9 ± 7	70.8 ± 8	69.6 ± 8	63.8 ± 14	50.7 ± 11
Factor IX (50-150%)	51 ± 9	50.8 ± 9	48 ± 11	47.4 ± 10	44.4 ± 11	41 ± 11
Factor XI (50-150%)	50 ± 14	51.5 ± 10	55.8 ± 12	61.6 ± 9	50.3 ± 11	49 ± 10
Factor XII (50-150%)	61.9 ± 8	58 ± 8	59.2 ± 7	67.3 ± 6	56.3 ± 8	50.8 ± 4
Proteína C (70-130%)	56 ± 14	61 ± 10	65.8 ± 7	72 ± 12	59.6 ± 14	50.3 ± 16
Antitrombina III (80-120%)	57.7 ± 17	62 ± 15	55.7 ± 15	70 ± 15	48.2 ± 16	50 ± 9
Complejos T-AT (1-4 ng/ml)	13.9 ± 12	36.6 ± 11	58.9 ± 30	78.7 ± 40	143.8 ± 51	156.9 ± 41
Plasminógeno (80-120%)	65 ± 18	63.7 ± 20	71.5 ± 21	71.7 ± 21	61 ± 16	61 ± 11
Antiplasmina (80-120%)	70 ± 18	103 ± 16.5	109 ± 20	108 ± 22	91 ± 16	110 ± 15
t-PA (1-12 ng/ml)	15 ± 8	20.7 ± 7	24.3 ± 7	26 ± 11	20 ± 12	17 ± 14
Complejos F-AP (80-470 µg/l)	250 ± 75	374 ± 90	750 ± 140	1220 ± 324	1800 ± 430	810 ± 240
PAI-1 (4-43 ng/ml)	35 ± 7	50 ± 10	65 ± 12	64 ± 12	66 ± 9	130 ± 11
Dímero-D (0-25 ng/dl)	23 ± 13	37 ± 15	33.9 ± 20	52.2 ± 25	49.6 ± 22	61.6 ± 24

*AT: Corrección del Tiempo de Trombina con Azul de Toluidina

TABLA 12. VALORES MEDIOS Y DESVIACION TIPICA DE LOS PARAMETROS DE LA COAGULACION EN EL GRUPO CONTROL 1 ANALIZADOS DESPUES DE LA CIRUGIA

Prueba de coagulación	+1	+2	+3	+4	+5
Hemoglobina (14-18 g/dl)	11.2 ± 1.6	11.5 ± 0.9	11.5 ± 1	11.6 ± 1.1	11.7 ± 0.9
Plaquetas (150-400 x 10 ⁹ /l)	70 ± 24.2	71.2 ± 27	79.2 ± 30	77.3 ± 32	79.6 ± 34
Act. Protrombina (80-100%)	53.6 ± 11.6	58.4 ± 12.9	64.4 ± 12.5	67.8 ± 11.8	70 ± 12.7
TTPA (27-41 seg)	38 ± 6	34 ± 4	32 ± 5.4	29 ± 4.6	29.8 ± 4.7
TT (18-20 seg)	18 ± 1.9	17.5 ± 4.2	17.8 ± 1.2	18 ± 1.2	18 ± 1.9
Fibrinógeno (150-400 mg/dl)	272 ± 52	272 ± 73	273 ± 84	270 ± 71	276 ± 71
Factor II (50-150%)	61.3 ± 15	56.5 ± 19	56 ± 17	57.7 ± 19	60.4 ± 12
Factor V (50-150%)	25 ± 12	28.6 ± 12	38.7 ± 15	45 ± 11	48.4 ± 14
Factor VII (50-150%)	42 ± 13	36.9 ± 11	36.8 ± 14	42.8 ± 14	46.7 ± 13
Factor X (50-150%)	54.9 ± 8	56.4 ± 15	63.8 ± 11	65 ± 13	68.4 ± 12
Factor VIII:C (50-150%)	63 ± 11	85.6 ± 11	93.6 ± 12	92.7 ± 11	93.3 ± 18
Factor IX (50-150%)	70 ± 12	81.4 ± 15	90 ± 14	88.7 ± 14	88.9 ± 13
Factor XI (50-150%)	67.5 ± 9	73 ± 11	77 ± 12	77 ± 16	81 ± 14
Factor XII (50-150%)	64.7 ± 10	70.2 ± 8	72.3 ± 6	73 ± 8	73 ± 12
Prot.eína C (70-130%)	77.8 ± 18	82 ± 16	86 ± 18	92.8 ± 17	100 ± 14
Antitrombina III (80-120%)	70 ± 19	76.5 ± 18	80 ± 16	90.5 ± 16	98.8 ± 15
Complejos T-AT (1-4 ng/ml)	57.7 ± 31	60.7 ± 32	33 ± 21	32 ± 24	22 ± 17
Plasminógeno (80-120%)	68.8 ± 25	74 ± 24	85 ± 19	90 ± 16	85 ± 21
Antiplasmina (80-120%)	98 ± 14	106 ± 16	117 ± 10.7	119 ± 11.6	120 ± 10
t-PA (1-12 ng/ml)	16.8 ± 9	13 ± 7	12.8 ± 8	9.4 ± 6	9.9 ± 7
Complejos P-AP (80-470 µg/l)	612 ± 320	430 ± 195	240 ± 105	250 ± 90	240 ± 95
PAI-1 (4-43 ng/ml)	60 ± 7	53 ± 10	48 ± 9	49 ± 6	48 ± 8
Dimero-D (0-25 ng/dl)	55 ± 20	60.8 ± 18	47.8 ± 15	42.8 ± 15	44.6 ± 14

TABLA 13. VALORES MEDIOS Y DESVIACION TIPICA DE LOS PARAMETROS DE LA COAGULACION EN EL GRUPO TRATADO ANALIZADOS DESPUES DE LA CIRUGIA

Prueba de coagulación	+1	+2	+3	+4	+5
Hemoglobina (14-18 g/dl)	11.9 ± 1.8	11.4 ± 1.6	11.3 ± 1.6	11.5 ± 1.4	11.6 ± 1.3
Plaquetas (150-400 x 10 ⁹ /l)	67.8 ± 39.2	69 ± 37.8	70 ± 41.9	74 ± 36.5	77 ± 39.4
Act. Protrombina (80-100%)	56.3 ± 11	61.4 ± 15	61.7 ± 13.4	63.3 ± 12.7	66 ± 11.7
TTPA (27-41 seg)	36 ± 7.3	33 ± 9.3	30 ± 9	31 ± 8.8	31 ± 8
TT (18-20 seg)	17.9 ± 2	18 ± 2.8	18.3 ± 2.7	18.5 ± 2.3	18.3 ± 2.5
Fibrinógeno (150-400 mg/dl)	290 ± 60	289 ± 68	294 ± 73	280 ± 73	271 ± 54
Factor II (50-150%)	56.4 ± 18	56.4 ± 17	57.5 ± 19	61.2 ± 15	62.7 ± 17
Factor V (50-150%)	27.2 ± 8	29.3 ± 7	41.6 ± 3	42 ± 9	46.4 ± 9
Factor VII (50-150%)	42.4 ± 14	39 ± 9	40.7 ± 13	44 ± 13	49 ± 14
Factor X (50-150%)	53.2 ± 10	55 ± 6	67.4 ± 9	69.7 ± 12	71.5 ± 9
Factor VIII:C (50-150%)	61.4 ± 8	80 ± 9	93.8 ± 8	95 ± 10	95.7 ± 11
Factor IX (50-150%)	67 ± 12	78 ± 14	86 ± 13	86 ± 14	89 ± 12
Factor XI (50-150%)	73.5 ± 14	75.7 ± 12	80 ± 15	82 ± 12	84 ± 11
Factor XII (50-150%)	63 ± 11	71 ± 5	74.6 ± 8	76 ± 11	77 ± 10
Proteína C (70-130%)	77.5 ± 19	82.6 ± 14	88 ± 12	94 ± 11	95.8 ± 9
Antitrombina III (80-120%)	70.5 ± 13	78 ± 13	87.7 ± 13	90 ± 13	97.4 ± 9
Complejos T-AT (1-4 ng/ml)	66 ± 35	58 ± 37	36 ± 32	30 ± 28	20 ± 21
Plasminógeno (80-120%)	61 ± 14	71.5 ± 15	79.9 ± 13	87.5 ± 16	88 ± 13
Antiplasmina (80-120%)	104 ± 16	105 ± 15	107 ± 9	108 ± 7	110 ± 5
t-PA (1-12 ng/ml)	14 ± 10	11 ± 8	10 ± 8	9 ± 5	8 ± 6
Complejos P-AP (80-470 µg/l)	584 ± 157	400 ± 185	230 ± 86	240 ± 88	210 ± 81
PAI-1 (4-43 ng/ml)	68 ± 10	56 ± 8	52 ± 9	48 ± 7	47 ± 7
Dímero-D (0-25 ng/dl)	43.8 ± 17	41.5 ± 15	37.3 ± 13	38 ± 13	35 ± 12

4.1. Cifra de hemoglobina

La cifra basal de hemoglobina en los grupos Control 1 y Tratado estaba disminuida (10.5 ± 1.7 y 11 ± 1.4 g/dl respectivamente) (TABLA 9).

Durante la cirugía, se observó un aumento discreto y progresivo de la hemoglobina hasta el final de la fase de revascularización (FIGURA 3) alcanzando valores más elevados en el grupo Tratado (12 ± 1.8 g/dl) que en el grupo Control 1 (10.8 ± 1.9 g/dl) ($p < 0.1$) (TABLAS 10 y 11).

En el postoperatorio, la cifra de hemoglobina se mantuvo estable, aunque sin alcanzar valores por encima de los 12 g/dl en ambos grupos (TABLAS 12 y 13).

4.2. Cifra de plaquetas

El recuento plaquetario medio en el grupo Control 1 y Tratado estaba por debajo del límite normal en el momento basal (88 ± 30.7 y $92 \pm 41 \times 10^9/l$ respectivamente) (TABLA 9).

En ambos grupos, se observó una disminución progresiva de la cifra media de plaquetas durante el acto quirúrgico (FIGURA 4), llegando a alcanzar valores mínimos durante la fase de reperfusión del injerto (68 ± 21.8 vs $72.4 \pm 30.9 \times 10^9/l$ en el grupo Control 1 vs grupo Tratado) (TABLAS 10 y 11).

En el día +1, aún pudo observarse un leve caída de la cifra de plaquetas en ambos grupos, y a partir del día +2 y +3 respectivamente en los grupos Control 1 y Tratado, se vió el inicio de la recuperación de la cifra de plaquetas, aunque sin alcanzar valores normales en el día +5 ninguno de los grupos (TABLAS 12 y 13).

La comparación de las medias de cada determinación de plaquetas durante la cirugía y postoperatorio, realizado entre ambos grupos, no mostró diferencias significativas.

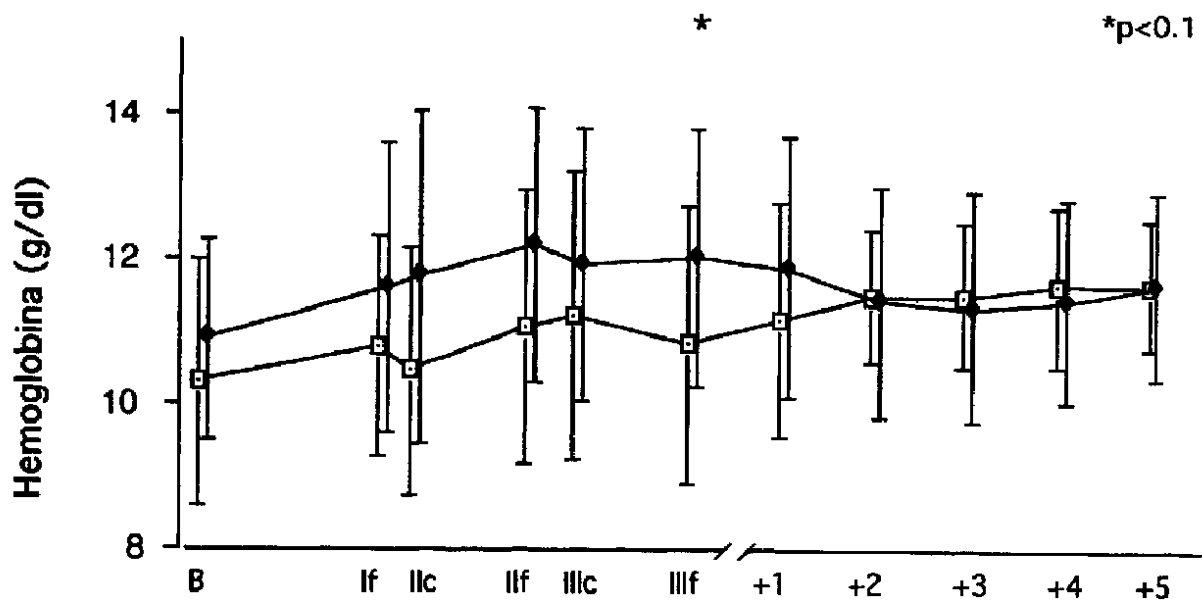


FIGURA 3. Determinación (media \pm SD) de Hemoglobina basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

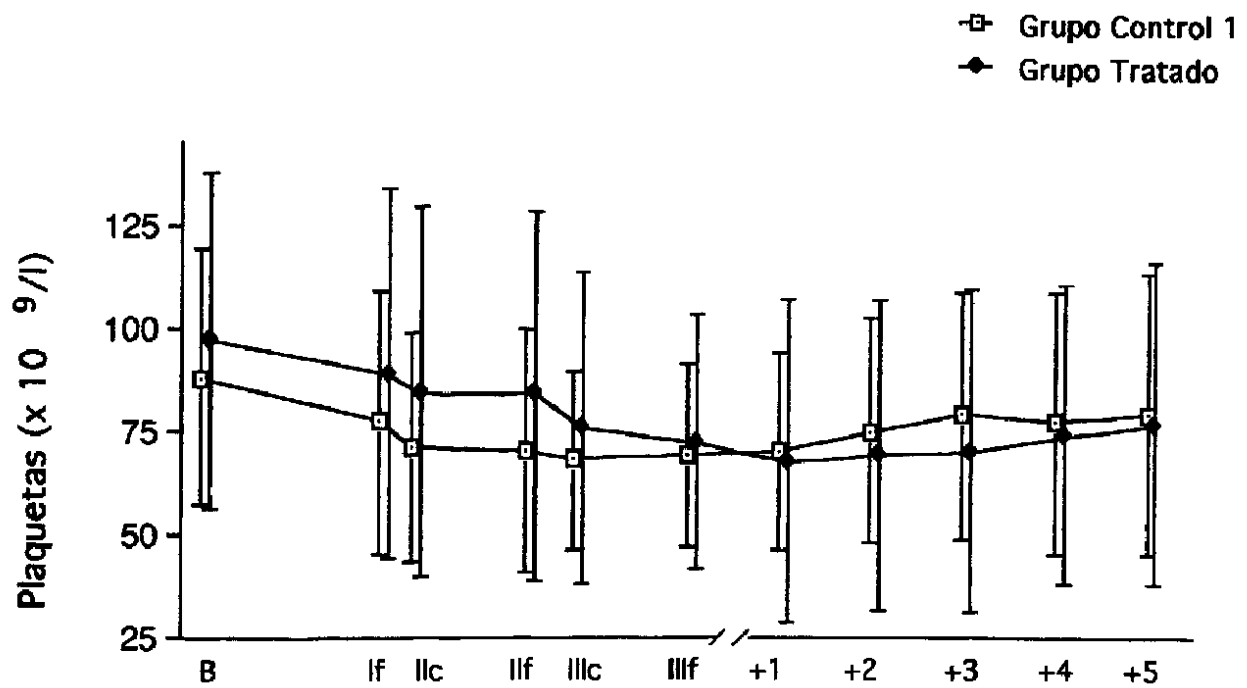


FIGURA 4. Determinación (media \pm SD) de Plaquetas basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

4.3. Actividad de protrombina

En ambos grupos se apreciaron valores basales de actividad de protrombina disminuidos (52 ± 13.5 vs 54.3 ± 13.9 % en el grupo Control 1 vs grupo Tratado)(*TABLA 9*).

Durante la cirugía, la actividad de protrombina disminuyó progresivamente y de forma paralela en ambos grupos (*FIGURA 5*), alcanzando niveles mínimos durante la reperfusión (44.7 ± 11 vs 49.9 ± 10 % en el Control 1 vs grupo Tratado) (n.s.) (*TABLAS 10 y 11*).

Durante el postoperatorio, el TP se fue normalizando progresivamente, alcanzando valores por encima del 60% a partir del día +2 y +1 respectivamente en el grupo Control 1 y tratado, aunque sin presentar valores normales en el día +5 (*TABLA 12 y 13*).

4.4. Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA)

Las determinaciones basales de TTPA en ambos grupos estaban ligeramente alargadas (46.4 ± 9 vs 47.8 ± 13.5 seg. en el grupo Control 1 vs grupo Tratado) (*TABLA 9*).

Durante la cirugía, el TTPA se alargó progresivamente en ambos grupos durante las fases de disección y anhepática, aunque de forma más marcada, desde el inicio de la cirugía, en el grupo Tratado respecto al Control 1 ($p < 0.01$) (*FIGURA 6*). Al comienzo de la fase de reperfusión del injerto el TTPA sufrió un alargamiento brusco a 76.4 ± 34 seg. en el grupo Control 1 y a 126 ± 34 seg. en el grupo Tratado ($p < 0.01$) y a los 70 min. del inicio de ésta, continuaba alargado (63 ± 29 vs 121 ± 32 seg. en el grupo Control 1 vs Tratado) ($p < 0.01$) (*TABLA 10 y 11*).

Durante el postoperatorio los valores del TTPA fueron normales desde el primer día en ambos grupos (*TABLAS 12 y 13*).

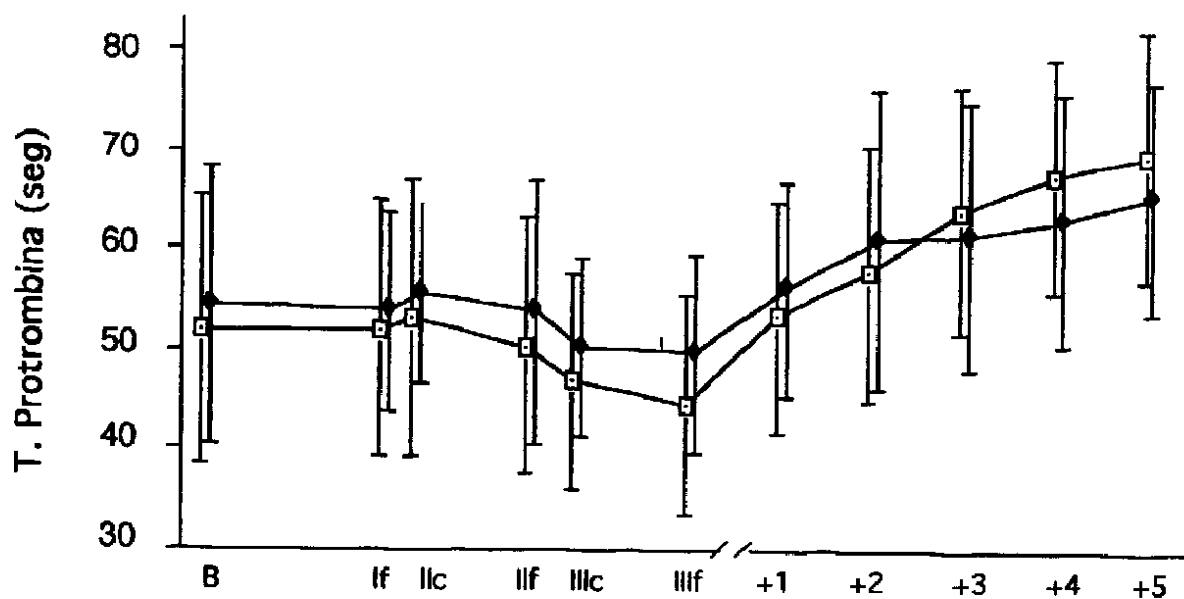


FIGURA 5. Determinación (media \pm SD) del Tiempo de Protrombina basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

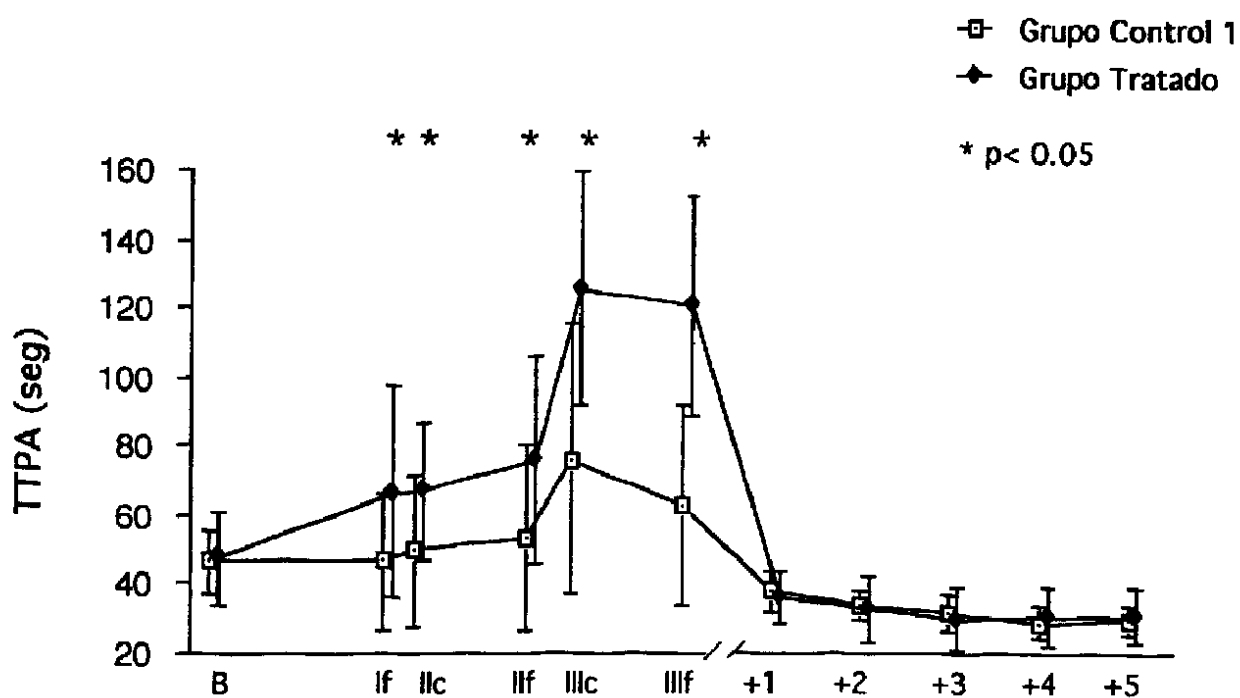


FIGURA 6. Determinación (media \pm SD) del TTPA basal (B), durante la cirugía (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

4.5. Tiempo de trombina

En ambos grupos, el tiempo de trombina se encontró en el límite alto de la normalidad en las determinaciones basales (20.5 ± 3.6 vs 19.5 ± 1.4 seg. en el grupo Control 1 vs grupo Tratado) (TABLA 9).

Desde el inicio de la cirugía hasta el inicio de la fase de revascularización, el tiempo de trombina presentó también valores en el límite superior de la normalidad (TABLAS 10 y 11). En este momento y hasta el final de la cirugía, se produjo un alargamiento del tiempo de trombina en ambos grupos, más marcado en el grupo Tratado (32.3 ± 8.6 seg) que en el grupo Control 1 (26.9 ± 14 seg.) ($p = 0.09$) (FIGURA 7).

En el postoperatorio, ambos grupos mostraron valores normales desde el primer día, al igual que el TTPA (TABLAS 12 y 13).

4.6. Fibrinógeno

Las determinaciones basales de fibrinógeno se encontraron dentro del rango normal en ambos grupos (246 ± 65.7 vs 254 ± 83 mg/dl, grupo Control 1 vs grupo Tratado) (TABLA 9).

Durante la cirugía, se observó en ambos grupos una leve disminución progresiva de los niveles de fibrinógeno (FIGURA 8), alcanzando en la fase de revascularización valores mínimos (en el límite de la normalidad) de 200 ± 62 mg/dl en el grupo Control 1 y de 236 ± 72 mg/dl en el grupo Tratado, siendo la diferencia levemente significativa ($p = 0.09$) (TABLAS 10 y 11).

En el postoperatorio, desde el primer día, los valores de fibrinógeno se mantuvieron por encima de 270 mg/dl en ambos grupos (TABLAS 12 y 13).

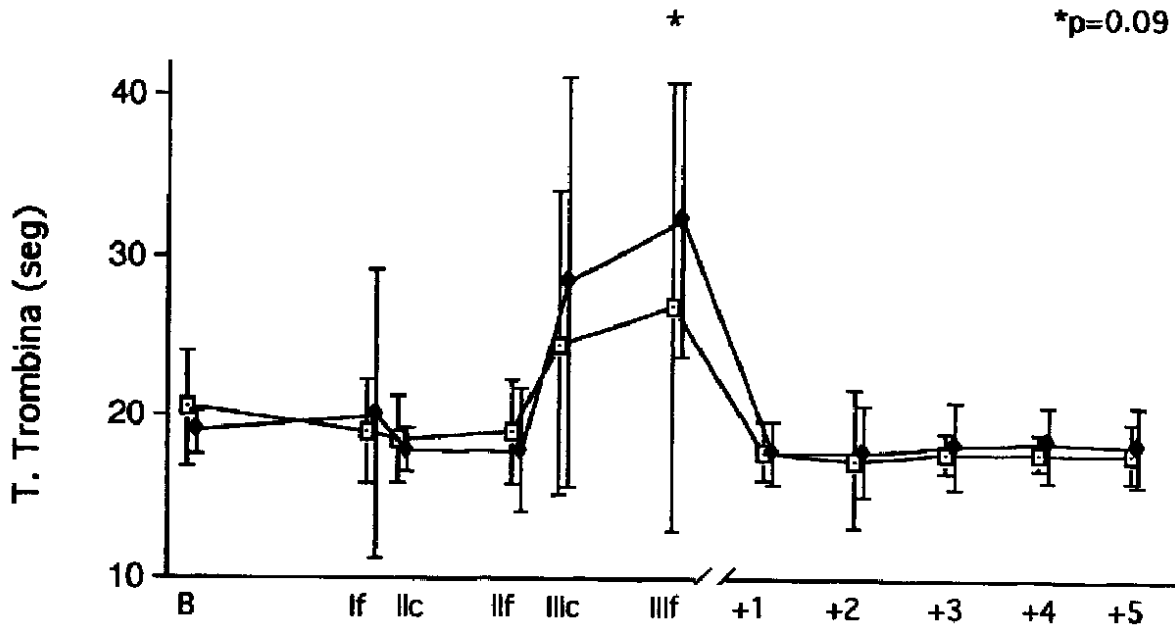


FIGURA 7. Determinación (media \pm SD) del Tiempo de Trombina basal (B), durante la cirugía (If, Ilc, IIf, IlIc, IlIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

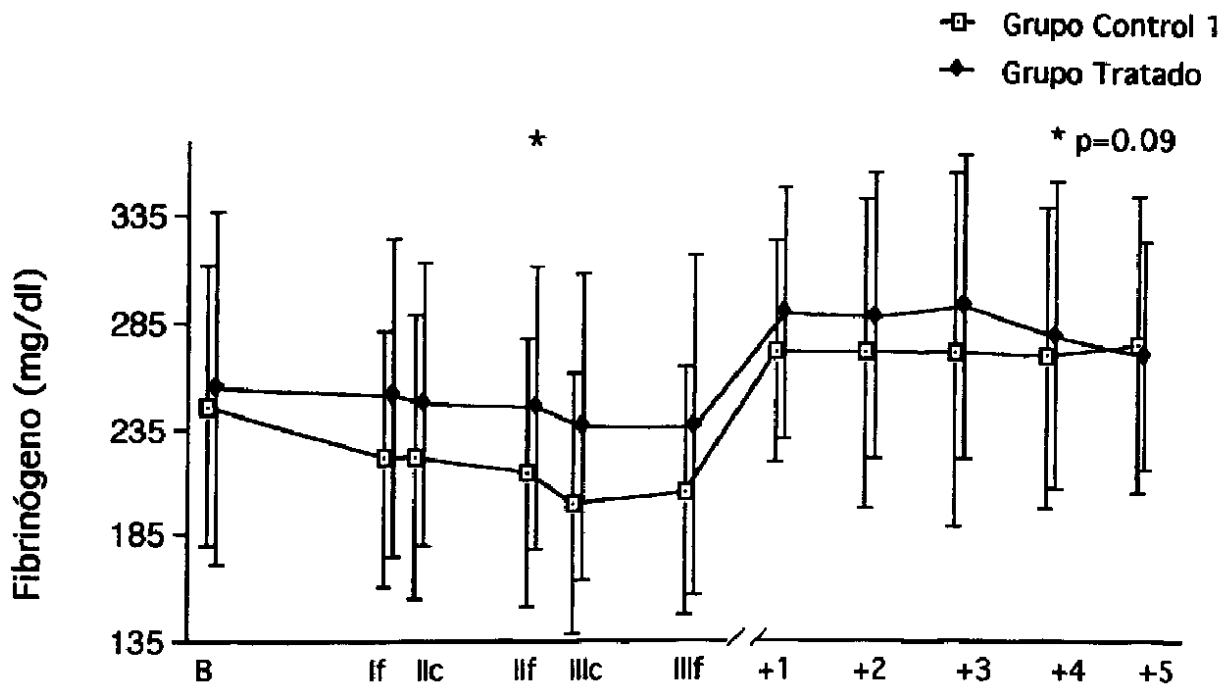


FIGURA 8. Determinación (media \pm SD) de Fibrinógeno basal (B), durante la cirugía (If, Ilc, IIf, IlIc, IlIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

4.7. Factores de coagulación

Las determinaciones basales de los factores de la coagulación se encontraban en ambos grupos por debajo o en el límite inferior de la normalidad en todos los casos excepto el factor VIII, que mostraba cifras normales (n.s.). Los valores medios de los factores V, VII y XI en los grupos Control 1 y Tratado se encontraron entre un 40 y 50%, los factores II y IX entre el 50 y 60% y los factores X y XII entre el 60 y 65%, respectivamente (TABLA 9).

Durante la cirugía, en ambos grupos, todos los factores permanecieron estables hasta la fase de reperfusión, con un aumento discreto al final de la fase anhepática, con excepción de los factores V principalmente y VIII, que disminuyeron a lo largo de este periodo (FIGURAS 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16). Durante la fase de reperfusión, se evidenció un descenso en todos los factores, más marcado del factor V en ambos grupos (23.7 ± 9 vs $22.5 \pm 8\%$, grupo Control 1 vs grupo Tratado) y, de los factores VIII, IX, XI y XII en el grupo Tratado respecto al grupo Control 1 (50.7 ± 11 vs 61.3 ± 8 ; 41 ± 11 vs $53 \pm 10\%$; 49 ± 10 vs $60.7 \pm 13\%$; 50.8 ± 4 vs $62.4 \pm 13\%$) ($p < 0.01$) (TABLAS 10 y 11).

En ambos grupos, durante el postoperatorio, todos los factores se encontraban dentro de límites normales desde el primer día excepto los factores V y VII, que no alcanzaron el 50% incluso en el día +5, tanto en el grupo Control 1 como en el Tratado (48.4 ± 14 vs $46.4 \pm 9\%$ y 46.7 ± 13 vs $49 \pm 14\%$), aunque si se observó una recuperación gradual desde el día +1 (TABLAS 12 y 13).

Se analizó el cociente entre el factor V y el factor II (FIGURA 17), ya que es conocida la relación de este parámetro con el desarrollo de coagulopatía de consumo (ver más adelante). El valor basal de este cociente fue de 0.75 y 0.8 % en el grupo Control 1 y Tratado respectivamente. Durante la cirugía, fue disminuyendo progresivamente, alcanzando valores mínimos en la fase de revascularización, sin diferencias entre ambos grupos. A partir del día +1 este cociente va aumentando, alcanzando en ambos grupos valores semejantes a los basales en el día +5.

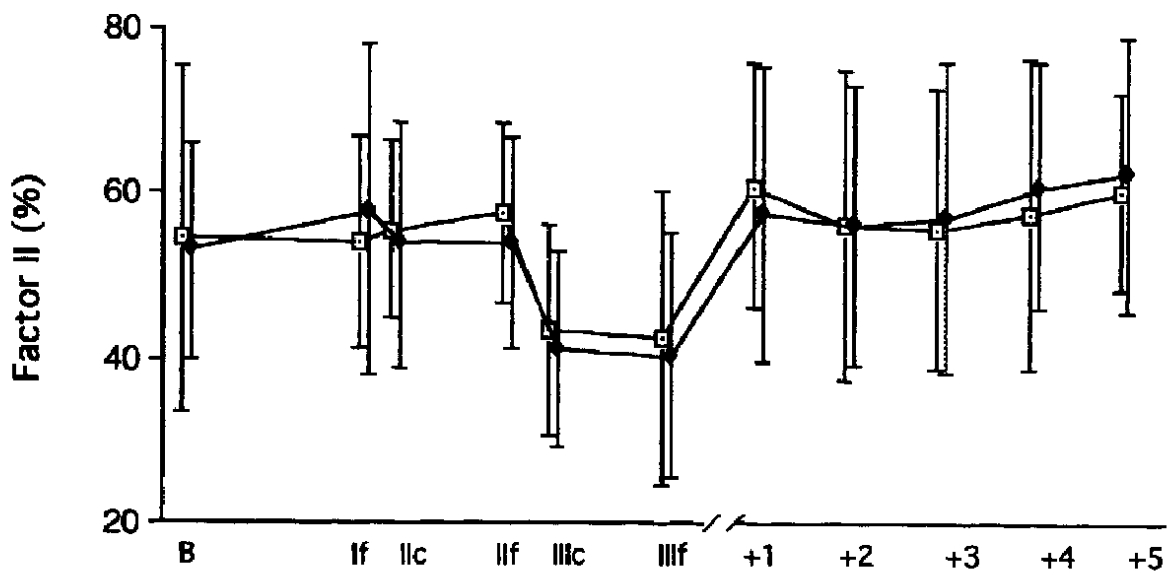


FIGURA 9. Determinación (media \pm SD) de Factor II basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

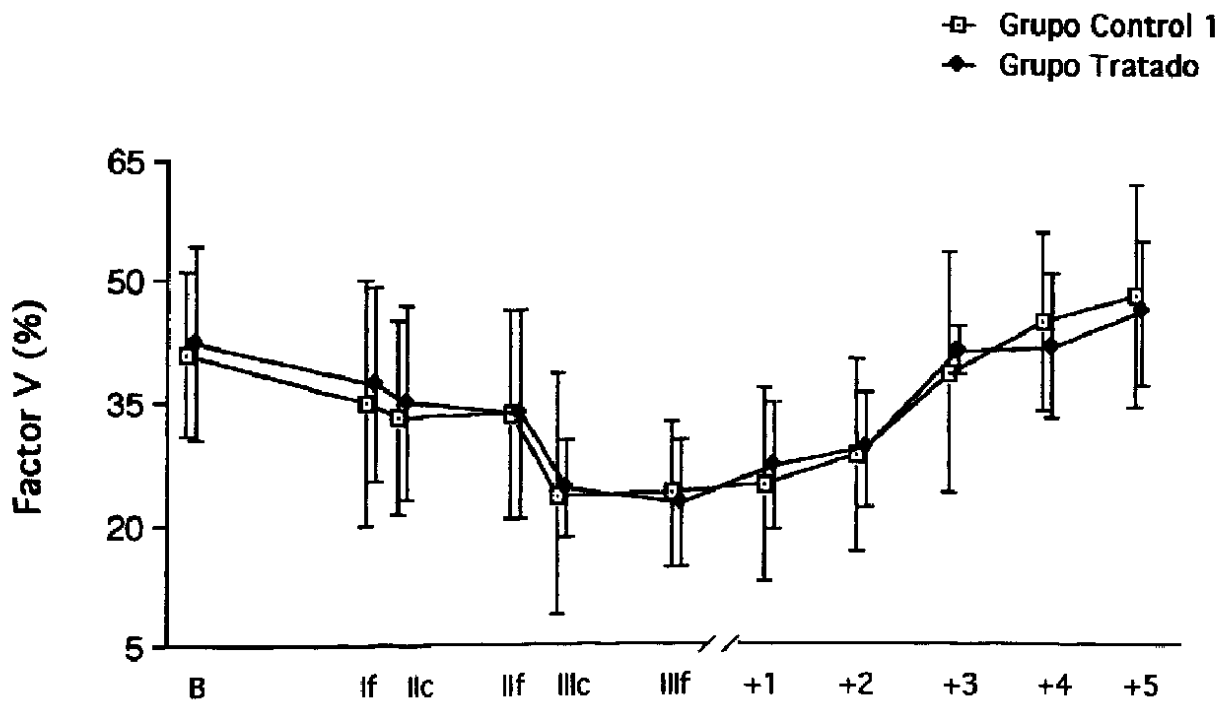


FIGURA 10. Determinación (media \pm SD) de Factor V basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

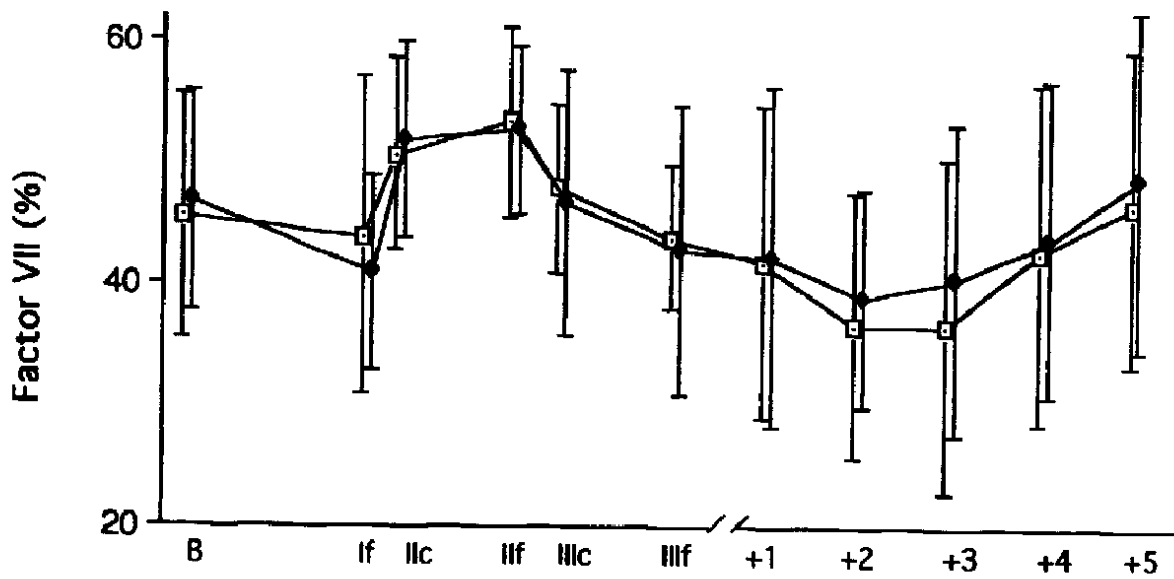


FIGURA 11. Determinación (media \pm SD) de Factor VII basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

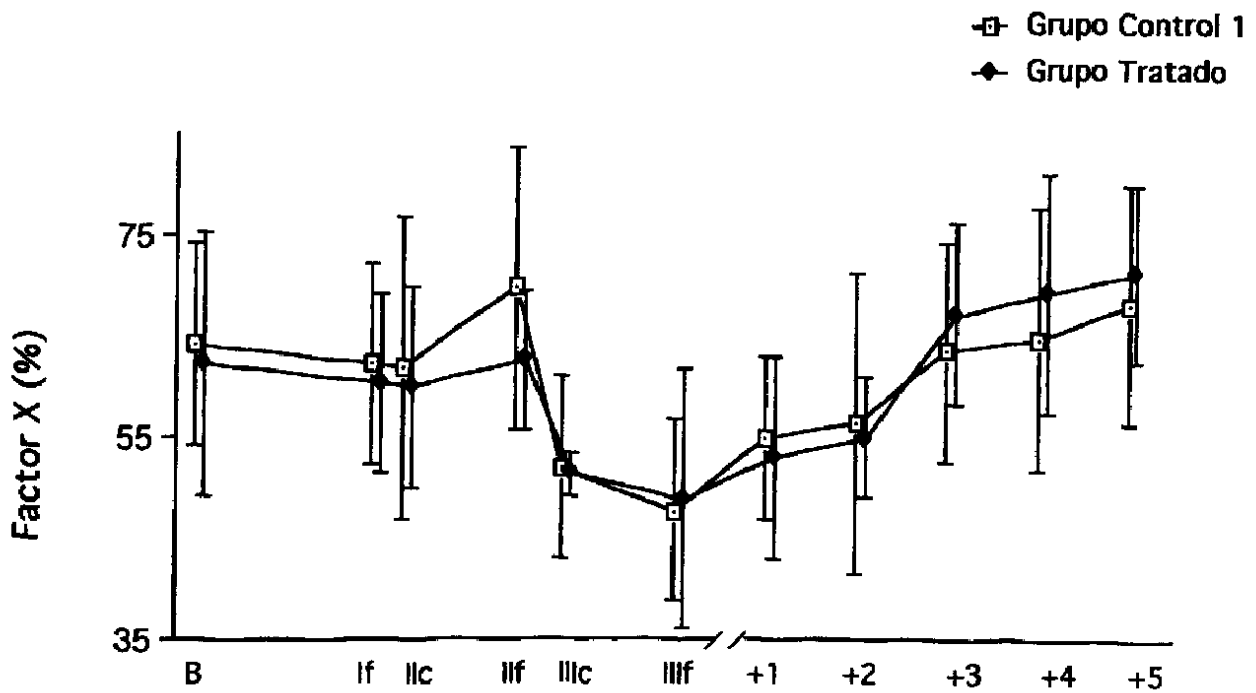


FIGURA 12. Determinación (media \pm SD) de Factor X basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

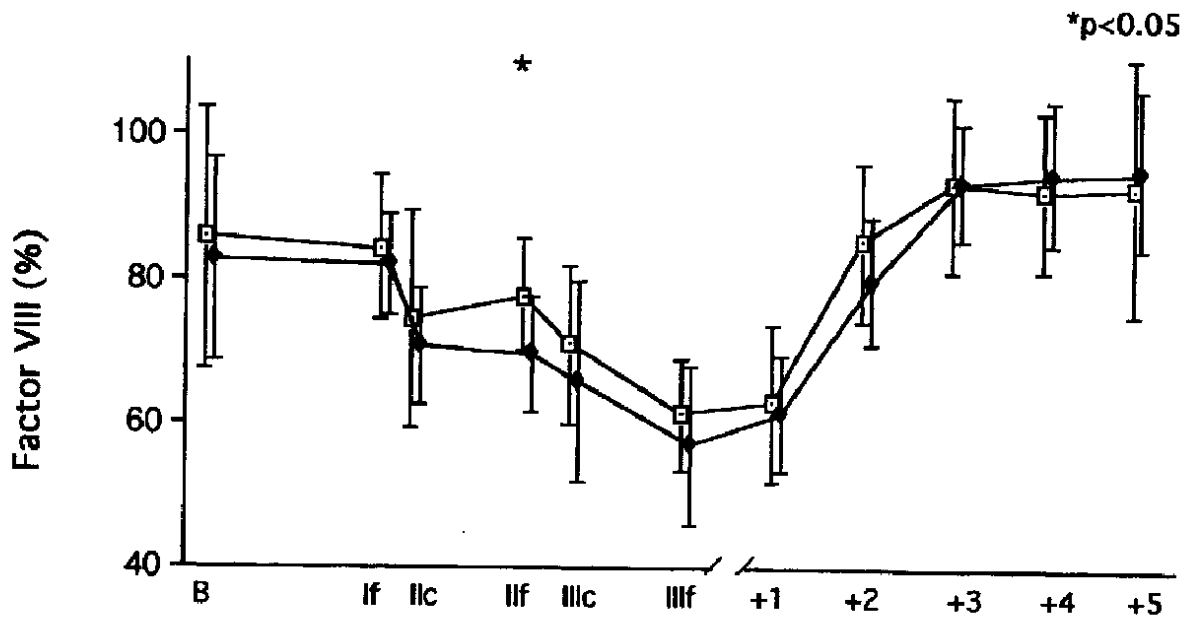


FIGURA 13. Determinación (media \pm SD) de Factor VIII basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

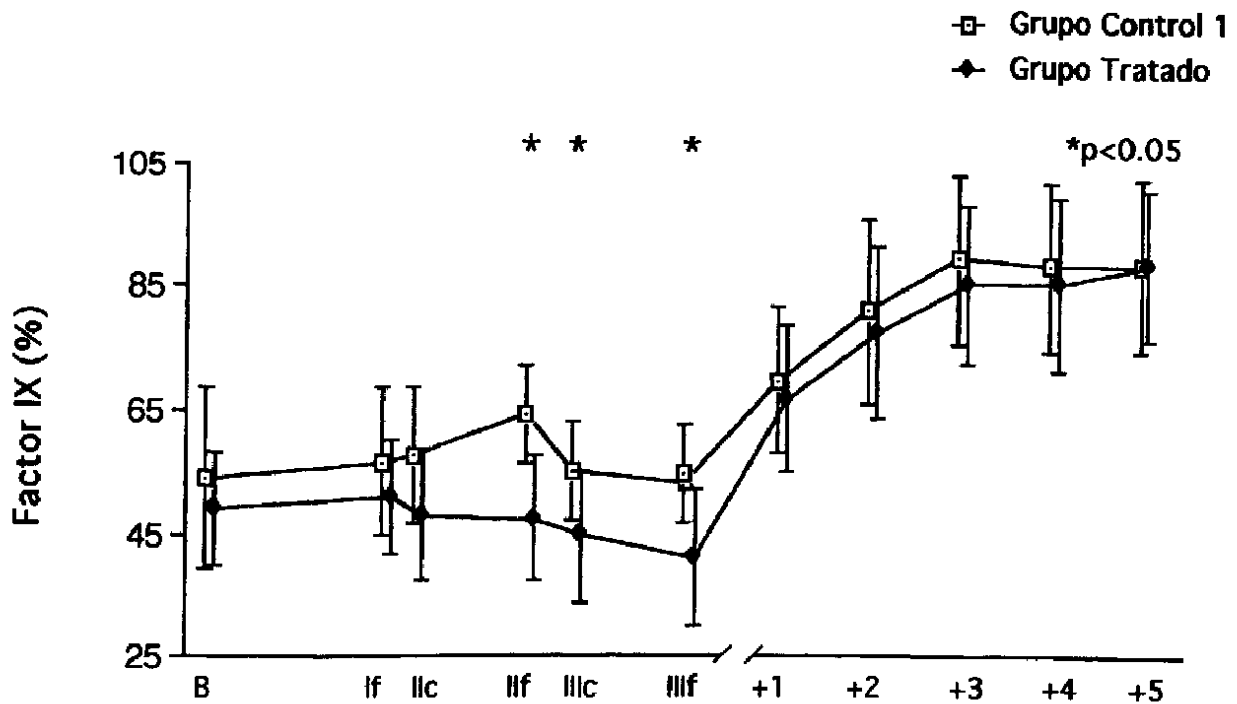


FIGURA 14. Determinación (media \pm SD) de Factor IX basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

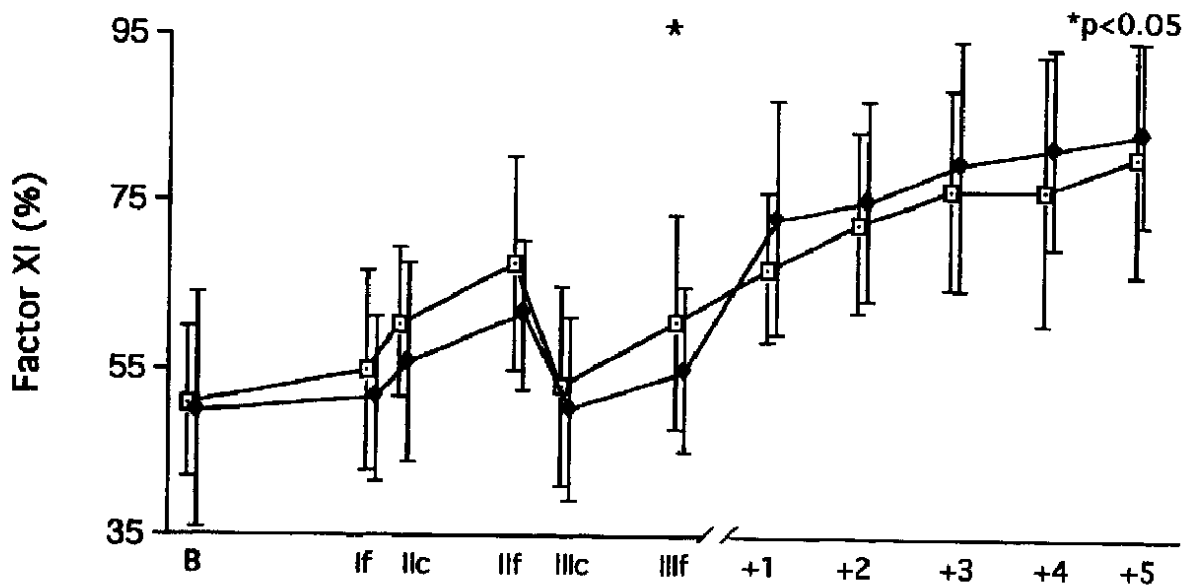


FIGURA 15. Determinación (media \pm SD) de Factor XI basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

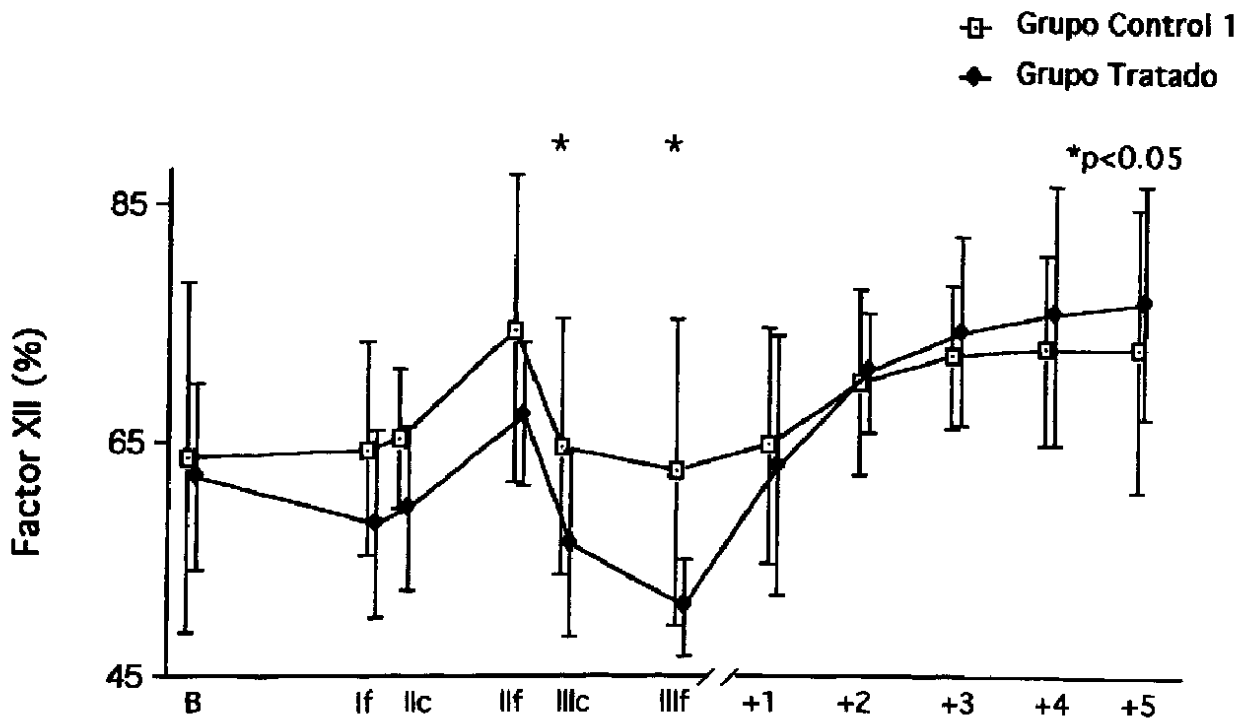


FIGURA 16. Determinación (media \pm SD) de Factor XII basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

4.8. Proteínas anticoagulantes

En el estudio preoperatorio, las determinaciones de antitrombina III (AT-III) y de proteína C (PC) (ambas de síntesis hepática) estaban por debajo de la normalidad tanto en el grupo Control 1 ($61.8 \pm 11\%$ y $56.6 \pm 16\%$) como en el grupo Tratado ($57.7 \pm 17\%$ y $56 \pm 14\%$) (TABLA 9).

Desde el inicio de la cirugía y hasta el comienzo de la reperfusión, ambas proteínas se mantuvieron en niveles estables respecto a los basales, evidenciándose un ligero aumento al final de la fase anhepática en el grupo Control 1 y Tratado (AT-III, 71 ± 12 vs $70 \pm 15\%$ y PC, 71 ± 14 vs $72 \pm 12\%$) (n.s.) (TABLAS 10 y 11). Tanto los valores de AT-III como de PC descendieron durante la reperfusión, alcanzando niveles mínimos de 49.5 ± 10 vs $50 \pm 9\%$ y $58 \pm 13\%$ vs $50.3 \pm 16\%$ respectivamente en el grupo Control 1 y Tratado (n.s.) (FIGURAS 18 y 19).

Durante el postoperatorio, se produjo una recuperación progresiva de las dos proteínas, manteniendo niveles por encima del 70% desde el día +1 y alcanzando niveles máximos en el día +5, tanto en el grupo Control 1 como en el grupo Tratado (AT-III, 98.8 ± 15 vs $97.4 \pm 9\%$ y PC, 100 ± 15 vs $95.8 \pm 9\%$) (TABLAS 12 y 13).

4.9. Complejos trombina-antitrombina (T-AT)

En el estudio basal los T-AT se encontraban en ambos grupos en niveles discretamente elevados, de 14.4 ± 10 ng/ml en el grupo Control 1 y de 13.9 ± 12 ng/ml en el grupo Tratado (TABLA 9).

Durante la cirugía, se evidenció un aumento progresivo, similar en ambos grupos, hasta la fase de reperfusión (FIGURA 20). Al final de la cirugía se observó un incremento mayor de los T-AT en el grupo Tratado respecto al Control 1 ($p < 0.05$), alcanzando niveles máximos de 156.9 ± 41 ng/ml (11 veces superior a los basales) y 113.9 ± 35 ng/ml (8 veces superior a los basales) respectivamente (TABLAS 10 y 11).

Los valores máximos de T-AT durante la fase de reperfusión coincidieron en ambos grupos con una disminución de antitrombina III y con valores mínimos del cociente factor

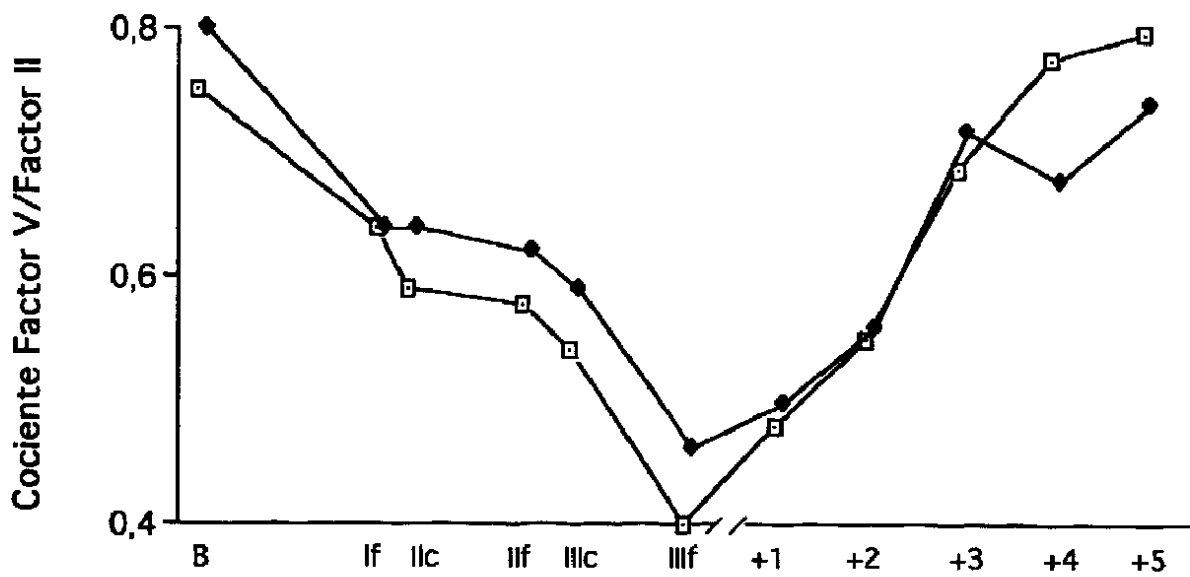


FIGURA 17. Determinación (media \pm SD) del Cociente Factor V/ Factor II basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

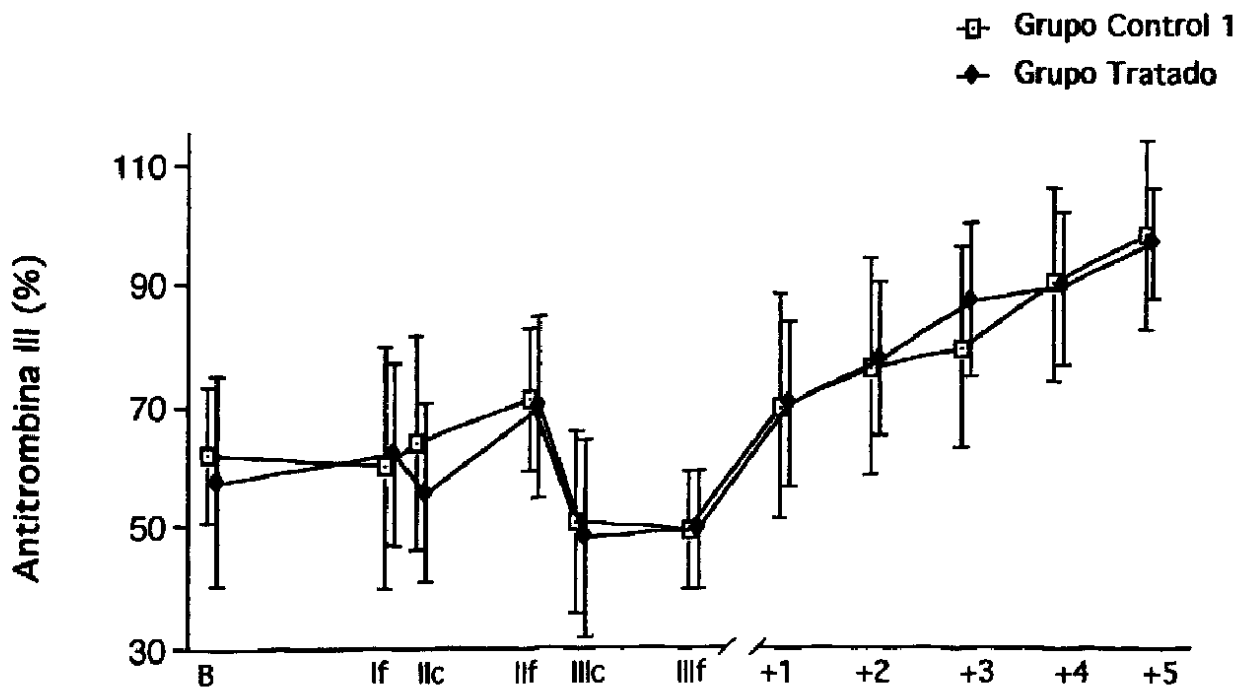


FIGURA 18. Determinación (media \pm SD) de Antitrombina III basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

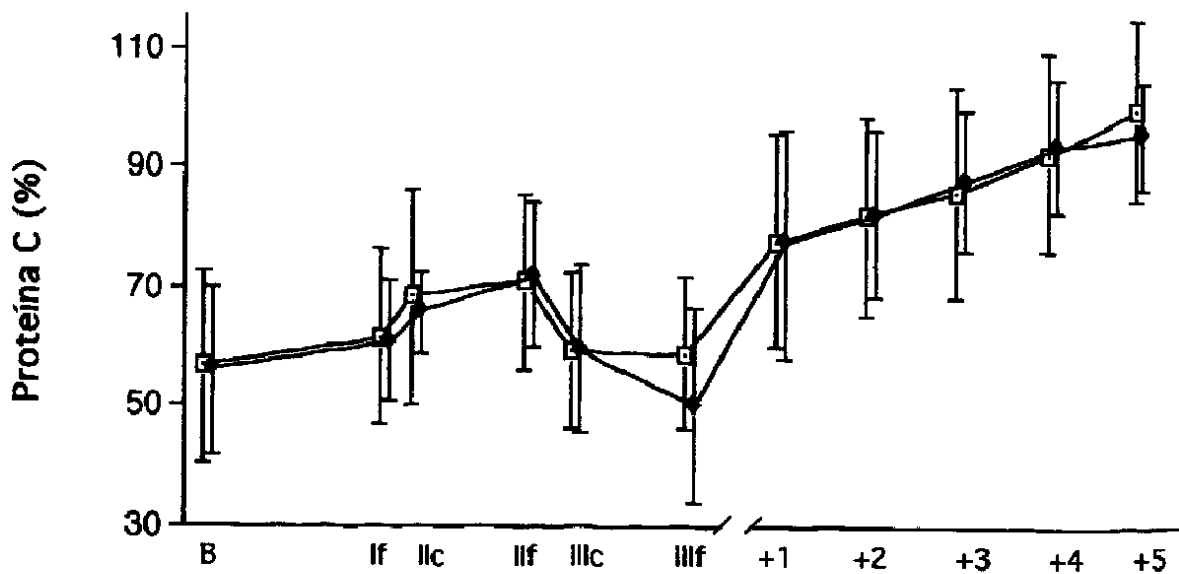


FIGURA 19. Determinación (media \pm SD) de Proteína C (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

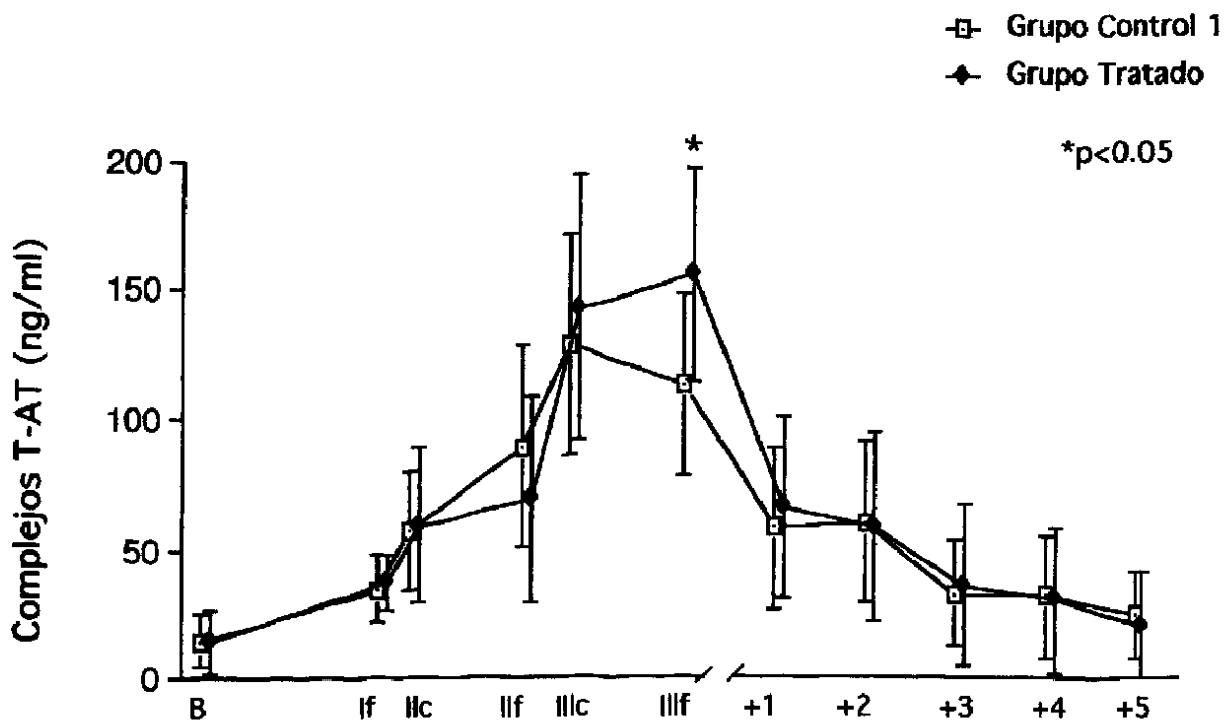


FIGURA 20. Determinación (media \pm SD) de Complejos T-AT basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

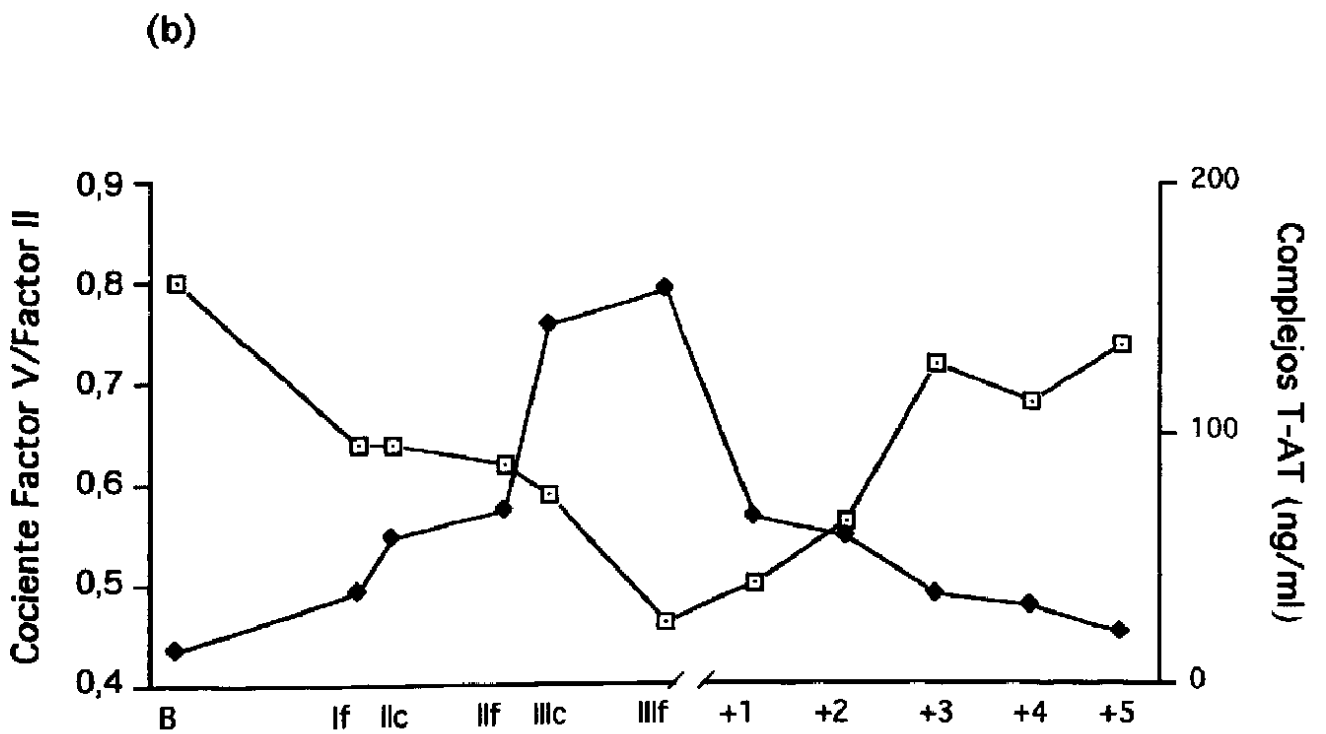
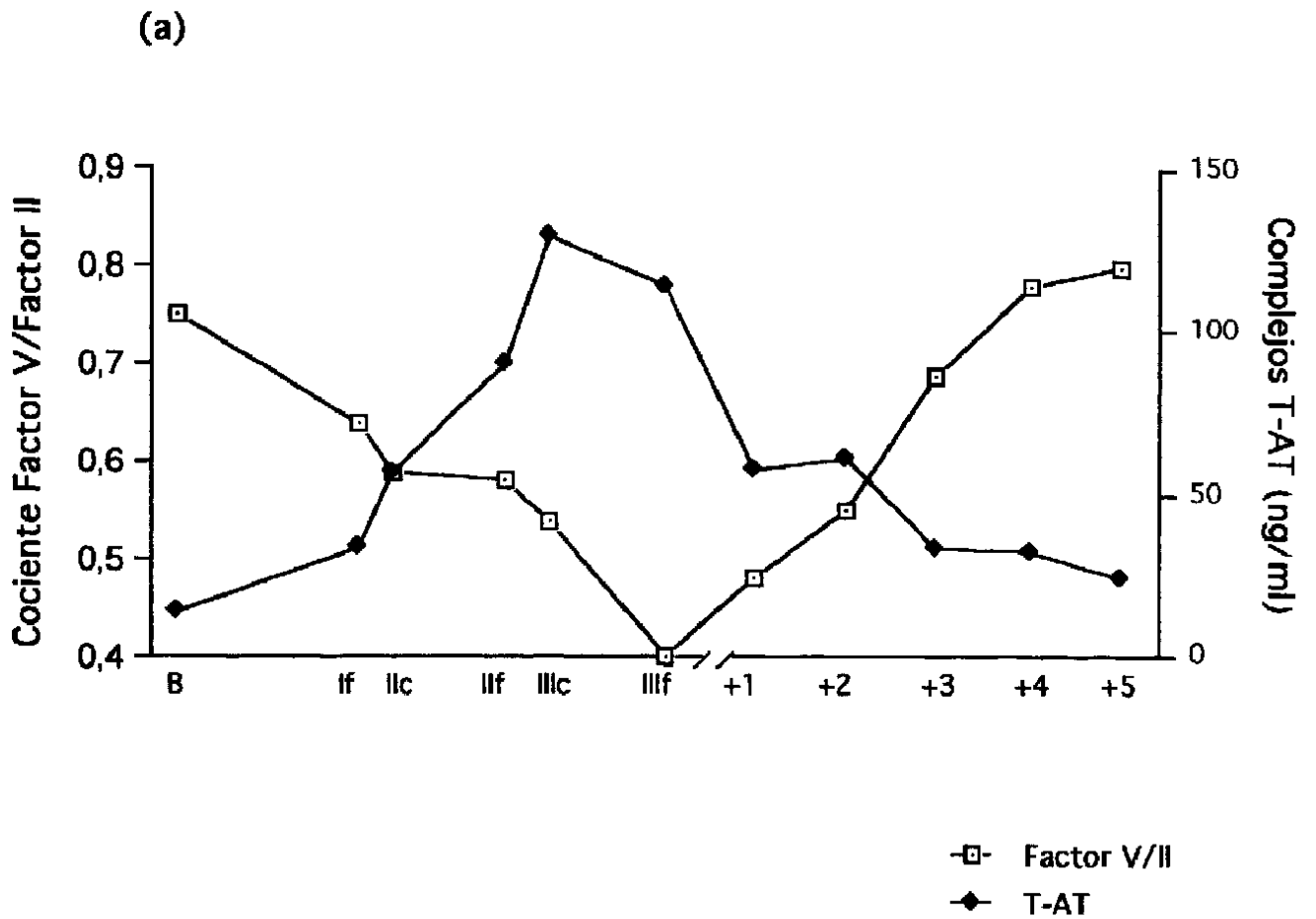


FIGURA 21. Correlación (media) entre el Cociente Factor V/ Factor II (Factor V/II) y los Complejos T-AT durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIff) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 (a) y Tratado (b)

v/factor II, lo que refleja el desarrollo de una coagulopatía de consumo en esta fase (FIGURA 21).

A lo largo del postoperatorio los T-AT disminuyeron progresivamente, aunque persistieron elevados en el día +5 (22 ± 17 ng/ml en el Control 1 y 20 ± 21 ng/ml en el grupo Tratado) (TABLAS 12 y 13).

4.10. Sistema fibrinolítico

En el estudio basal preoperatorio, en los grupos Control 1 y Tratado, se observó un aumento de la actividad fibrinolítica (n.s.) (TABLA 9). El plasminógeno se encontró disminuido (68 ± 21 vs 65 ± 18 %) al igual que la alfa 2 antiplasmina (72 ± 20.8 vs 70 ± 18 %); el activador tisular del plasminógeno estaba moderadamente elevado (15 ± 9 vs 15 ± 8 ng/ml) y el dímero D se encontró en el rango alto de la normalidad (22.8 ± 15 vs 23 ± 13 ng/dl). El PAI-1 y los complejos P-AP estaban dentro de límites normales (32 ± 6 vs 35 ± 7 ng/ml y 262 ± 80 μ g/l vs 250 ± 75 μ g/l).

4.10.a. Plasminógeno y alfa 2 antiplasmina

Durante la cirugía, se produjo una activación del sistema fibrinolítico, que fue mayor en el grupo Control 1 que en el grupo Tratado. En el grupo Control 1, el plasminógeno y la alfa 2 antiplasmina disminuyeron progresivamente hasta alcanzar sus mínimos niveles durante la reperfusión ($43.6 \pm 12\%$ y $51.5 \pm 12\%$ respectivamente). Sin embargo, en el grupo Tratado, el plasminógeno se mantuvo sin cambios respecto a los niveles basales hasta el final de la fase anhepática, apreciándose un leve descenso durante la fase de reperfusión ($61 \pm 11\%$)($p < 0.05$) y, la alfa 2 antiplasmina presentó valores por encima del 100% desde el inicio de la cirugía ($p < 0.01$) (FIGURAS 22 y 23).

Tanto el plasminógeno, a partir del día +3, como la alfa 2 antiplasmina, desde el día +1, alcanzaron niveles en el rango de la normalidad en ambos grupos, siendo los valores de plasminógeno y alfa 2 antiplasmina en el grupo Control 1 y en el grupo Tratado, en el día +5, de $85 \pm 21\%$ vs $88 \pm 13\%$ y de $120 \pm 10\%$ vs $110 \pm 5\%$ respectivamente (TABLAS 12 y 13).

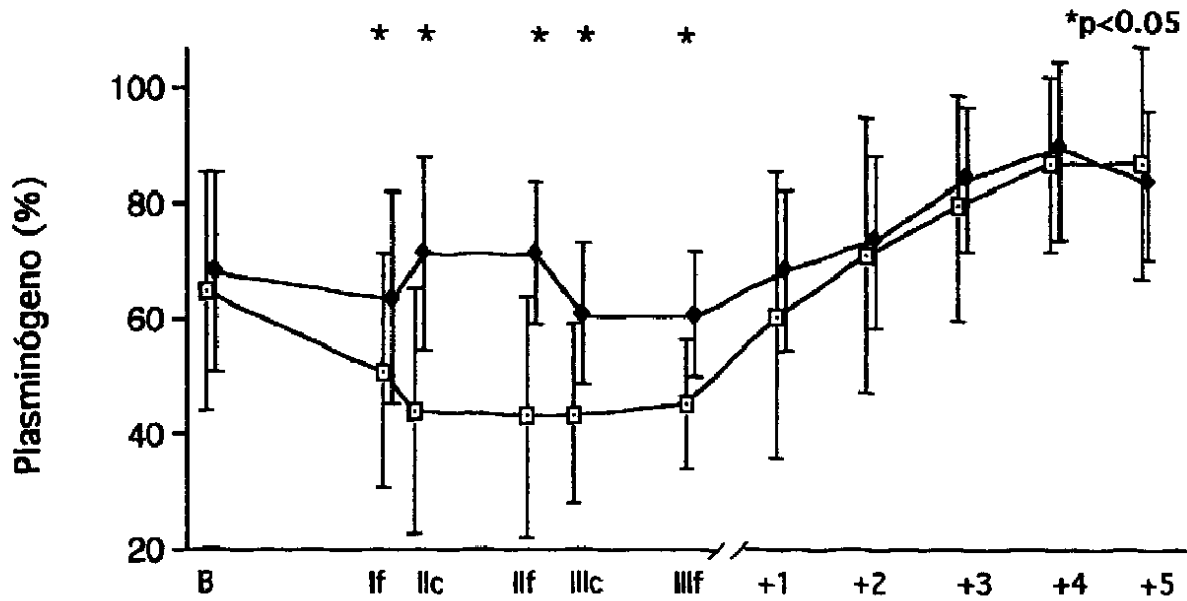


FIGURA 22. Determinación (media \pm SD) de Plasminógeno basal (B), durante (I_f, I_{lc}, II_f, III_c, III_f) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

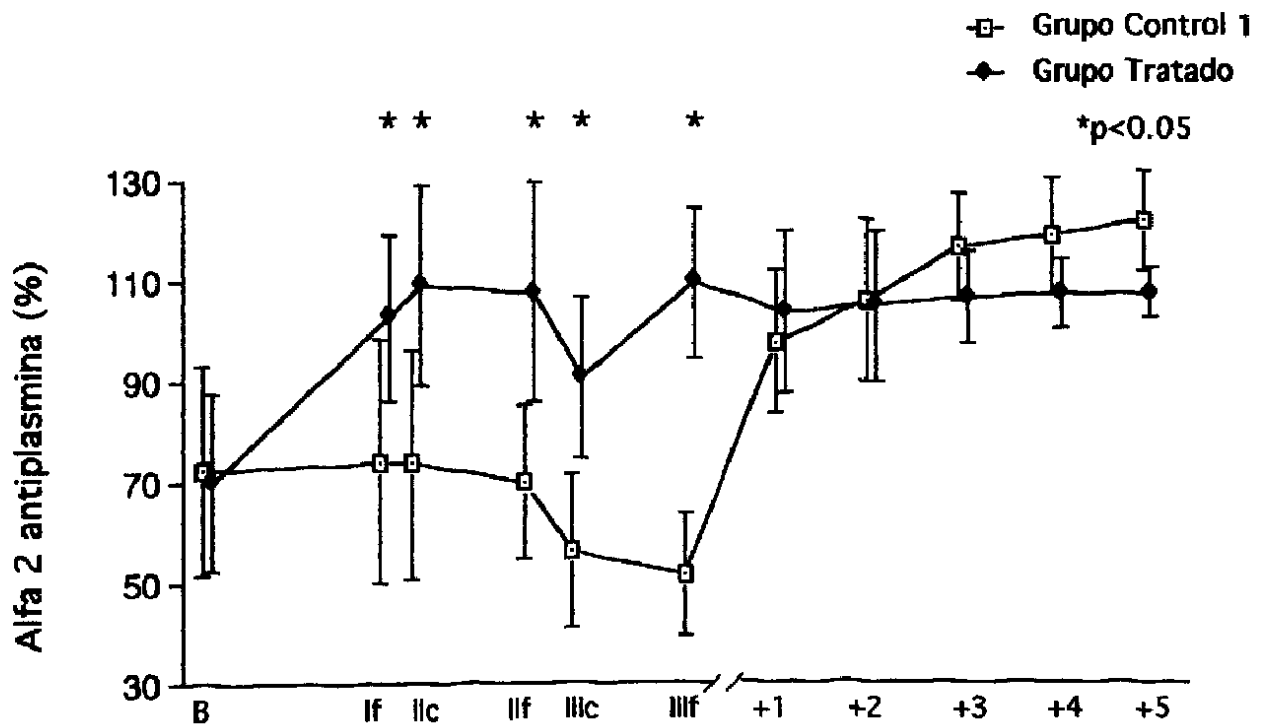


FIGURA 23. Determinación (media \pm SD) de Alfa 2 Antiplasmina basal (B), durante (I_f, I_{lc}, II_f, III_c, III_f) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

4.10.b. Activador tisular del plasminógeno

En ambos grupos, el activador tisular del plasminógeno se elevó desde el inicio de la cirugía, hasta el final de la fase anhepática (*FIGURA 24*). Este incremento fue mayor en el grupo Control 1, con niveles al final de esta fase de 35.9 ± 10 ng/ml en el grupo Control 1 y de 26 ± 11 ng/ml en el grupo Tratado ($p < 0.05$). Durante la reperfusión, los niveles del activador tisular del plasminógeno continuaron aumentando en el grupo Control 1 (39.5 ± 11 ng/ml) mientras que en el tratado descendieron de forma significativa (20 ± 12 ng/dl).

Al final de la cirugía, el grupo Tratado presentó niveles de t-PA próximos a la normalidad (17 ± 14 ng/dl) mientras que el grupo Control 1 continuó con cifras elevadas (24.5 ± 15 ng/dl) ($p < 0.05$). Desde el día +3 en el grupo Control y +1 en el grupo Tratado, el t-PA presentó valores normales (límite alto de la normalidad) (*TABLAS 12 y 13*).

4.10.c. Dímero D

En ambos grupos, el dímero D presentó un aumento progresivo desde el inicio de la cirugía hasta el final de la reperfusión, siendo este aumento mayor en el grupo Control 1 que en el grupo Tratado ($p < 0.05$) (*FIGURA 25*). Al final de la fase de reperfusión se alcanzaron niveles máximos de 115 ± 27 ng/dl en el grupo Control 1 y de 61.6 ± 24 ng/dl en el grupo Tratado ($p < 0.01$).

Durante el postoperatorio permaneció en niveles elevados en ambos grupos, aunque en menor cuantía en el grupo Tratado ($p < 0.05$) (*TABLAS 12 y 13*).

4.10.d. PAI-1

El PAI-1 disminuyó progresivamente durante la cirugía en el grupo Control 1 y en el grupo Tratado se mantuvo en niveles próximos a los basales ($p < 0.05$) (*FIGURA 26*), presentando valores al final de la fase anhepática de 18 ± 5 ng/ml en el grupo Control 1 y de 64 ± 12 ng/ml en el grupo Tratado (*TABLAS 10 y 11*). Durante la fase de reperfusión, los valores de PAI-1 se elevaron en ambos grupos, objetivándose un aumento brusco al final de éste periodo, con valores de 95 ± 8 ng/ml en el grupo Control 1 y de 130 ± 11 ng/ml en el grupo Tratado ($p < 0.05$).

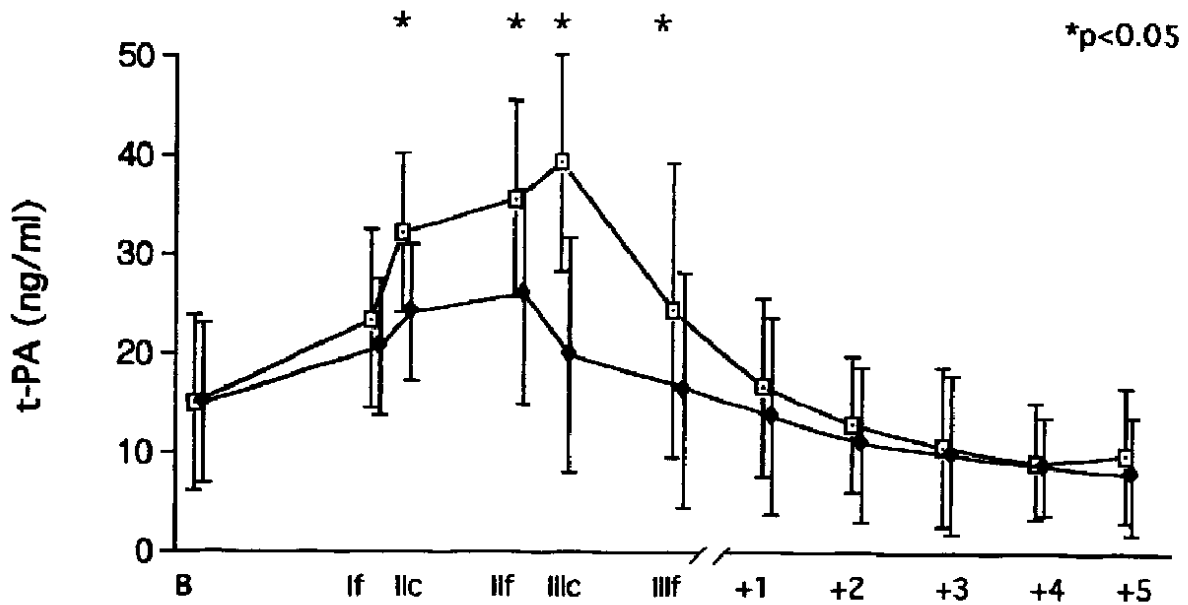


FIGURA 24. Determinación (media \pm SD) del Activador Tisular del Plasminógeno (t-PA) basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

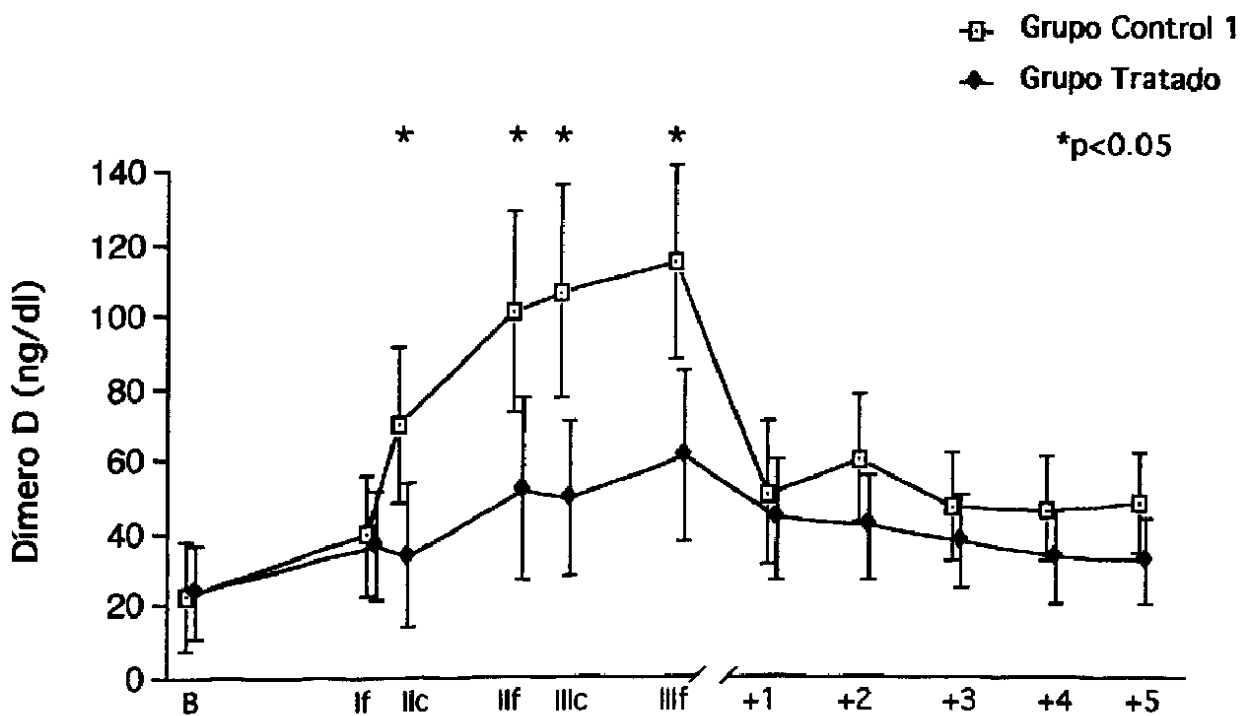


FIGURA 25. Determinación (media \pm SD) de Dímero D basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

Durante el postoperatorio, a partir del día +1, ambos grupos presentaron cifras de PAI-1 en el límite superior de la normalidad (TABLAS 12 y 13).

4.10.e. Complejos P-AP

Los complejos P-AP aumentaron progresivamente durante la cirugía (FIGURA 27), siendo este incremento más marcado en el grupo Control 1 respecto al grupo Tratado y alcanzando niveles máximos al final de la fase anhepática y principio de la revascularización, con diferencias significativas ($p < 0.05$) entre el grupo Control 1 y Tratado ($3000 \pm 605 \mu\text{g/l}$ y $1800 \pm 430 \mu\text{g/l}$) (TABLAS 10 y 11).

En el postoperatorio, los complejos P-AP presentaron valores dentro del rango de la normalidad desde el día +2 en ambos grupos (TABLAS 12 y 13).

5. INFLUENCIA DE LA APROTININA SOBRE EL TIEMPO DE TROMBINA Y LOS NIVELES DE ALFA 2 ANTIPLASMINA DURANTE LA CIRUGIA

5.1. Influencia de la Aprotinina sobre la evolución del tiempo de trombina durante la cirugía y postoperatorio

Como se ha expuesto anteriormente (apartados 4.4. y 4.5. de Resultados), durante la fase de revascularización se produjo alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) (FIGURA 6) y del tiempo de trombina (TT) (FIGURA 7) más marcado en el grupo Tratado que en el Control 1.

El alargamiento del TTPA puede ser entendido como reflejo de la disminución de distintos factores de la coagulación de los que depende y de la presencia de anticoagulantes circulantes. El TT se prolonga fundamentalmente, cuando existen alteraciones del fibrinógeno (hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia), aumento de productos de degradación del fibrinógeno o presencia de heparina.

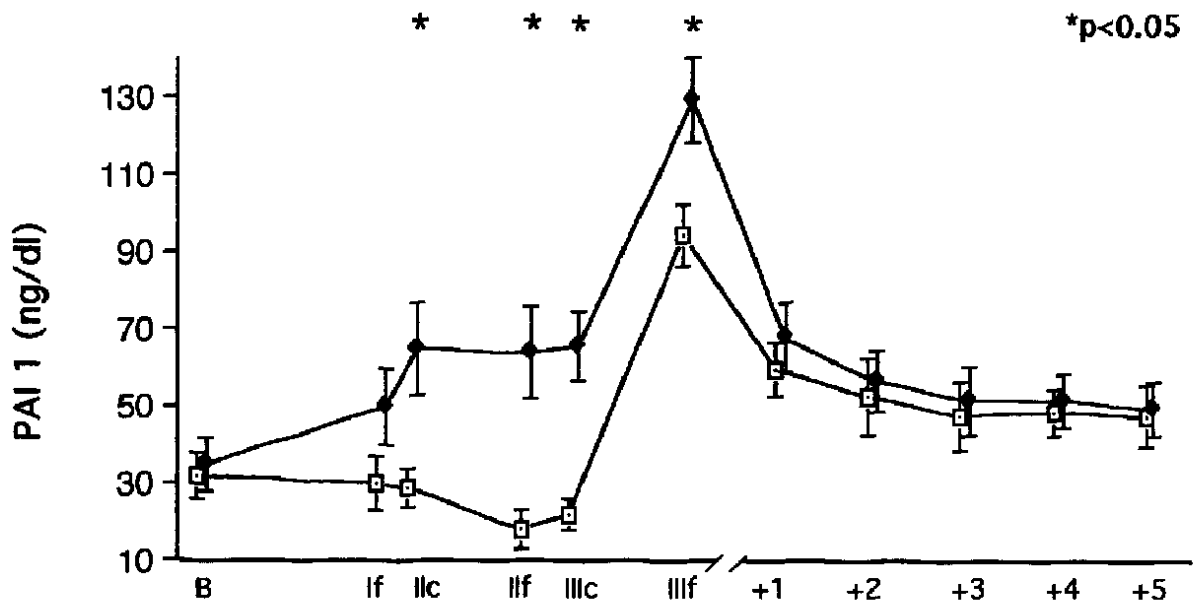


FIGURA 26. Determinación (media \pm SD) de PAI 1 (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

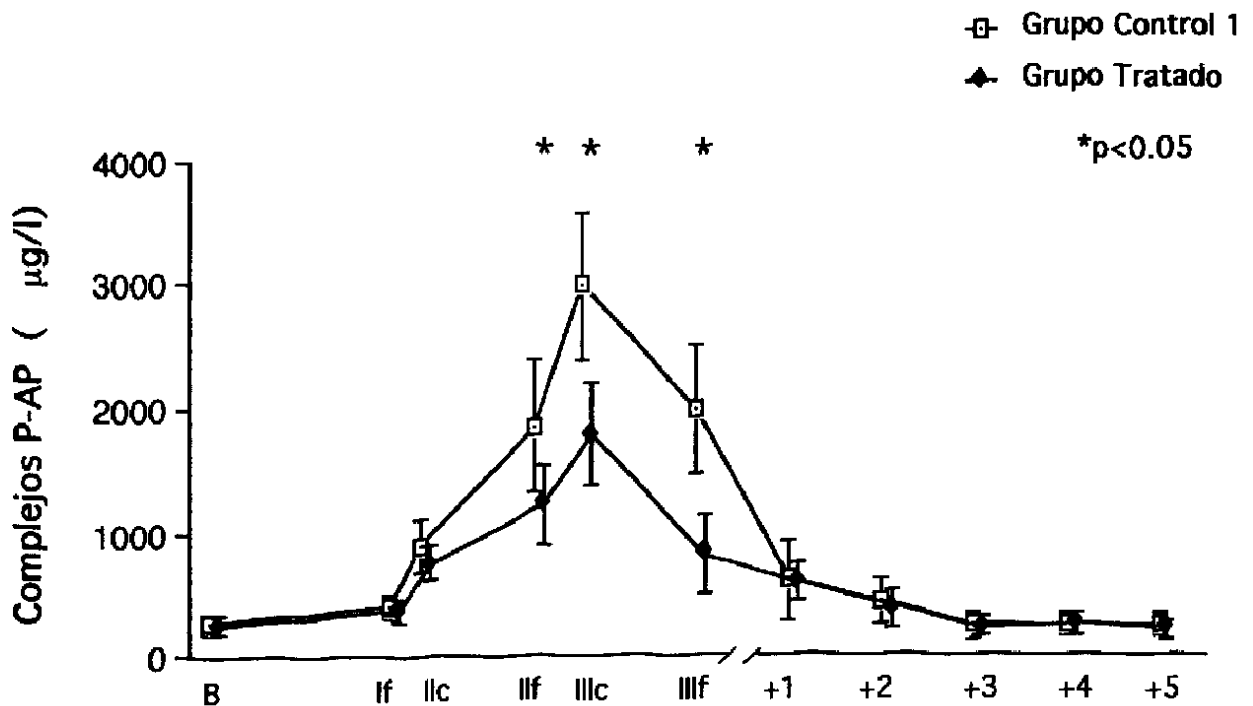


FIGURA 27. Determinación (media \pm SD) de Complejos P-AP basal (B), durante (If, Ilc, IIf, IIIc, IIIf) y después (+1, +2, +3, +4, +5) de la cirugía en los grupos Control 1 y Tratado

Durante la fase de revascularización, el fibrinógeno presentó valores en el límite inferior de la normalidad en ambos grupos y los niveles de DD del grupo Control 1 fueron más elevados que en el grupo Tratado. Aunque esto puede ser un factor de alargamiento del TTPA y del TT, no explica el mayor alargamiento en el grupo Tratado.

En un tercio de los trasplantes hepáticos existe un moderado o intenso efecto heparina debido a la heparina liberada por el injerto, fundamentalmente durante la fase de revascularización, siendo conocido que la Aprotinina interacciona con la heparina, ya que por su carácter básico, la Aprotinina tiende a unirse a glicoproteínas ácidas o a mucopolisacáridos. El alargamiento del TTPA y del TT más marcado en el grupo Tratado, podría ser pues consecuencia de un efecto sinérgico de la Aprotinina con la heparina liberada por el injerto, ya que no se conoce un efecto directo de la Aprotinina sobre estos tiempos.

Al objeto de aclarar los posibles mecanismos implicados en el alargamiento del TTPA y del TT y de las diferencias existentes entre ambos grupos, se realizaron los siguientes experimentos:

a) Se determinó el TT en muestras de plasma obtenidas de personas normales, que no estuvieran bajo ningún tratamiento farmacológico que pudiera interferir en la técnica, y se midió la influencia de concentraciones crecientes de Aprotinina. En el rango de concentraciones de 0 a 400 unidades KIU/ml, no se observó influencia de la Aprotinina sobre el TT (*FIGURA 28*).

Con este experimento se confirmó que la Aprotinina no tiene influencia directa sobre el TT.

b) Dado el conocido efecto antagonista del azul de toluidina sobre la acción de la heparina, se añadió 0,1 ml de una dilución 1:9 de azul de toluidina al 1% en cloruro sódico al 0.9% a los plasmas de los pacientes de ambos grupos que tenían un TT alargado y se midió de nuevo el TT. En todos los casos se corrigió totalmente el TT (*TABLAS 10 y 11*).

Este experimento sugiere que la liberación de heparina durante la fase de revascularización interviene de forma directa en el alargamiento del TT producido y que el mayor alargamiento del TT en el grupo Tratado fue debido al efecto sinérgico de la Aprotinina con la heparina.

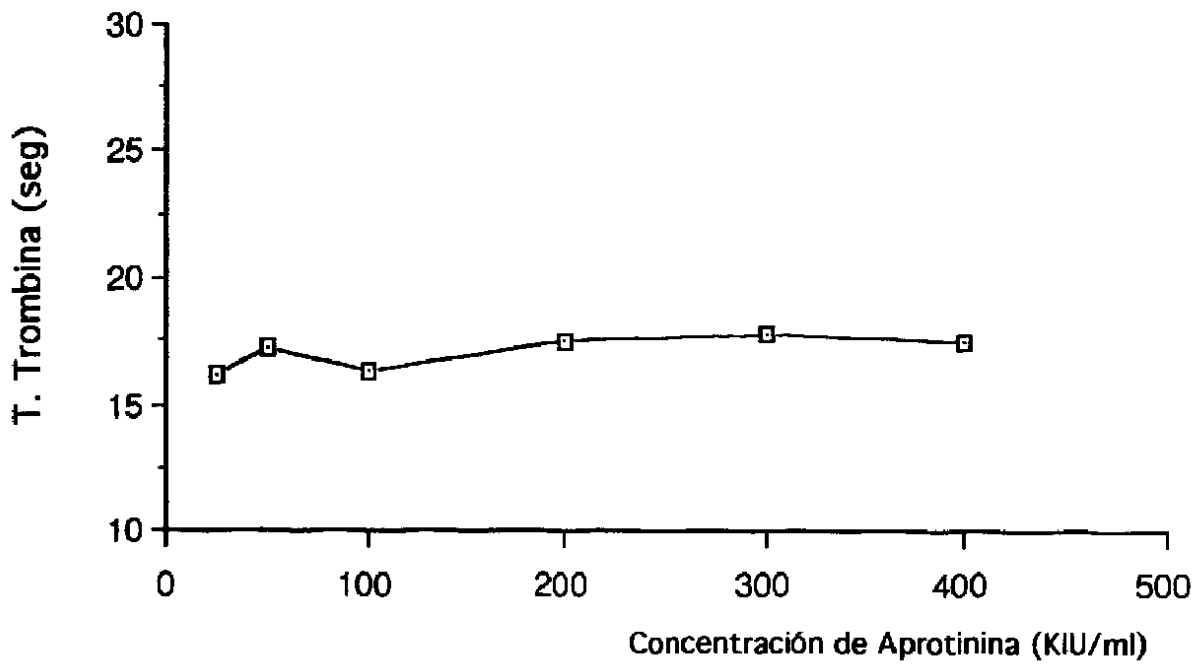


FIGURA 28. Influencia de la Aprotinina sobre el Tiempo de Trombina

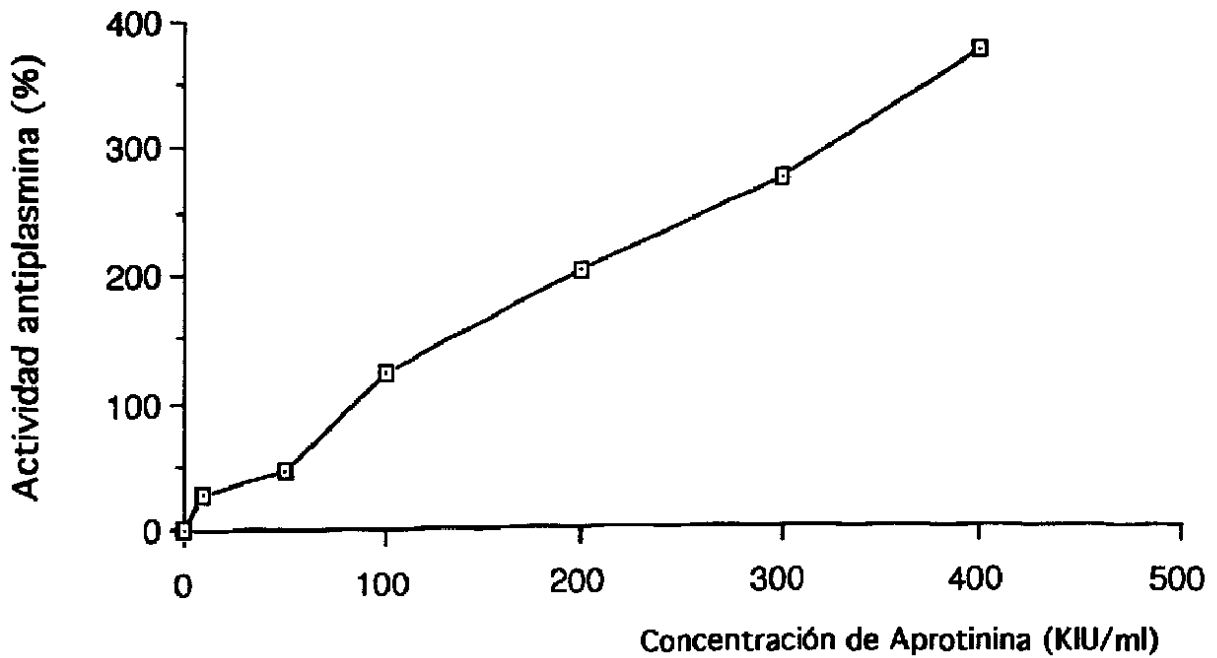


FIGURA 29. Efecto antiplasmina de la Aprotinina

UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
DE BAHÍA
FACULTAD DE FARMACIA
BIBLIOTECA

4.2. Actividad antiplasmina de la Aprotinina

Resultó significativa la notable diferencia en la actividad antiplasmina entre el grupo Control 1 y tratado con Aprotinina durante el acto quirúrgico (*FIGURA 23*).

La actividad antiplasmina del plasma es dependiente de la presencia de alfa 2 antiplasmina, por lo que la actividad antiplasmina desarrollada durante la cirugía podría relacionarse con una elevada concentración de alfa 2 antiplasmina.

Al igual que la alfa 2 antiplasmina, la Aprotinina es un inhibidor de serín proteasas e inhibe a la plasmina. Con las dosis y forma de administración de la Aprotinina utilizadas en este estudio, las concentraciones de Aprotinina en suero pueden oscilar entre 20 y 100 unidades KIU/ml, siendo por tanto posible que la diferencia en la actividad antiplasmina entre ambos grupos pudiera reflejar la concentración de alfa 2 antiplasmina del plasma o también, la actividad antiplasmina de la Aprotinina.

Para valorar el posible efecto antiplasmina ejercido por la Aprotinina en los pacientes, se midió la actividad antiplasmina de concentraciones crecientes de Aprotinina (25, 50, 100, 200, 300 y 400 unidades KIU/ml) en suero salino tamponado, empleando la misma técnica utilizada para medir la actividad antiplasmina en las muestras de plasma de los pacientes. Con una concentración de 50 unidades KIU/ml, se obtuvo una actividad antiplasmina del 60%, que se incrementó de forma lineal con concentraciones crecientes de Aprotinina (*FIGURA 29*).

Los resultados de este experimento sugieren que la diferencia entre la actividad antiplasmina entre el grupo Control 1 y Tratado, puede deberse a un efecto directo antiplasmina de la Aprotinina.

6. GASTO HEMOTERAPICO

6.1. Tratamiento con Aprotinina. Análisis del gasto hemoterápico durante la cirugía en los grupos Control 1, Tratado y Control 2

Durante la cirugía, el consumo hemoterápico de CH (8.1 ± 5.2) y PFC (16.7 ± 10.4) en el grupo Tratado, fue menor que en los grupos Control 1 (20.4 ± 23.6 y 36 ± 25.4) y Control 2 (13 ± 7.4 y 28 ± 14) ($p < 0.05$) (TABLA 14) (FIGURA 30).

La cantidad de CP consumidos por el total de pacientes de los tres grupos, fue de 8.4 ± 7.3 , 3 ± 5 y 6 ± 5.7 respectivamente en los grupos Control 1, Tratado y Control 2 (n.s.) (TABLA 14). Respecto a la administración de CP, 30%, 65% y 40% de los pacientes de los grupos Control 1, Tratado y Control 2 respectivamente, no la requirieron ($p < 0.05$).

En la FIGURA 31 se representa el curso evolutivo del gasto hemoterápico del 148 trasplantes hepáticos, realizados entre 1989 y 1994, en los que se utilizó como líquido de preservación el de la Universidad de Wisconsin; existe una tendencia a la disminución del consumo hemoterápico en años sucesivos.

6.2. Análisis del gasto hemoterápico en los primeros 5 días del postoperatorio en los grupos Control 1, Tratado y Control 2

En el análisis del gasto hemoterápico en los primeros 5 días del postoperatorio, se analizó el consumo total de CH, PFC y CP y la frecuencia del uso.

El consumo de CH postoperatorio en el total de los pacientes fue de 2.5 ± 3.8 , 0.65 ± 1.39 y 0.9 ± 1.34 respectivamente en los grupos Control 1, Tratado y Control 2 (n.s.) (FIGURA 30). El número de pacientes en el grupo Tratado a los que no se transfundió CH (80%), fue menor que en los grupos Control 1 (55%) y Control 2 (66%) ($p=0.04$) (TABLA 15).

TABLA 14. CONSUMO MEDIO (\pm DESVIACION TIPICA) DE CONCENTRADOS DE HEMATIES (CH), PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC) Y CONCENTRADOS DE PLAQUETAS (CP) DURANTE LA CIRUGIA EN LOS GRUPOS CONTROL 1, TRATADO Y CONTROL 2

Consumo hemoterápico	Grupo Control 1 (n=20)	Grupo Tratado (n=20)	Grupo Control 2 (n=30)	p
CH (rango)	20.4 \pm 23.6 (4-105)	8.1 \pm 5.2 (0-22)	13 \pm 7.4 (2-30)	<0.05
PFC (rango)	36 \pm 25.4 (11-103)	16.7 \pm 10.4 (0-40)	28 \pm 14 (0-58)	<0.05
CP (rango)	8.4 \pm 7.3 (0-26)	3 \pm 5 (0-14)	6 \pm 5.7 (0-27)	n.s.

p: Grupo Tratado vs grupos Control 1 y 2

TABLA 15. PACIENTES DE LOS GRUPOS CONTROL 1, TRATADO Y CONTROL 2 QUE NO REQUIRIERON TRANSFUSION DE CONCENTRADOS DE HEMATIES (CH), PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC) O CONCENTRADOS DE PLAQUETAS (CP) EN LOS 5 PRIMEROS DIAS DEL POSTOPERATORIO

Consumo hemoterápico	Grupo Control 1 (n=20)	Grupo Tratado (n=20)	Grupo Control 2 (n=30)	p
CH	11 (55%)	16 (80%)	20 (66%)	0.04
PFC	8 (40%)	12 (60%)	16 (53%)	n.s.
CP	15 (75%)	18 (90%)	26 (86%)	n.s.

p: Grupo Tratado vs grupos Control 1 y 2

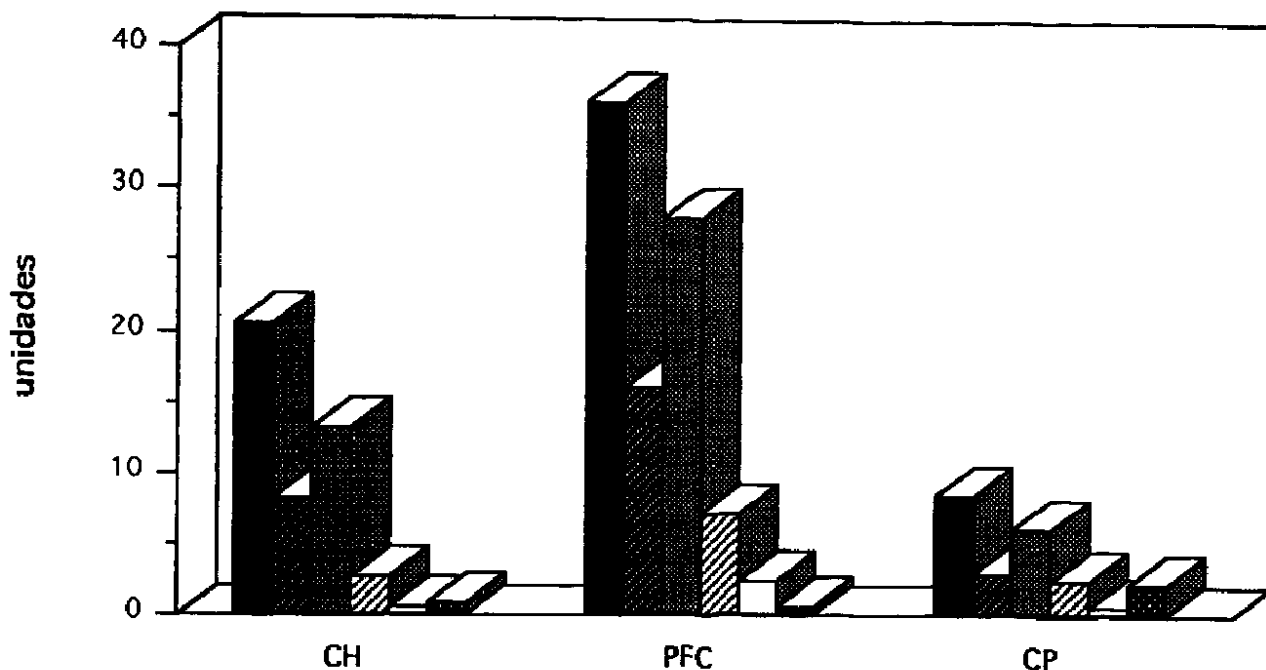


FIGURA 30. Consumo hemoterápico medio de concentrados de hematíes (CH), unidades de plasma fresco congelado (PFC) y concentrados de plaquetas (CP) en los grupos Control 1, Tratado y Control 2, durante la cirugía y en los 5 primeros días de postoperatorio (post.)



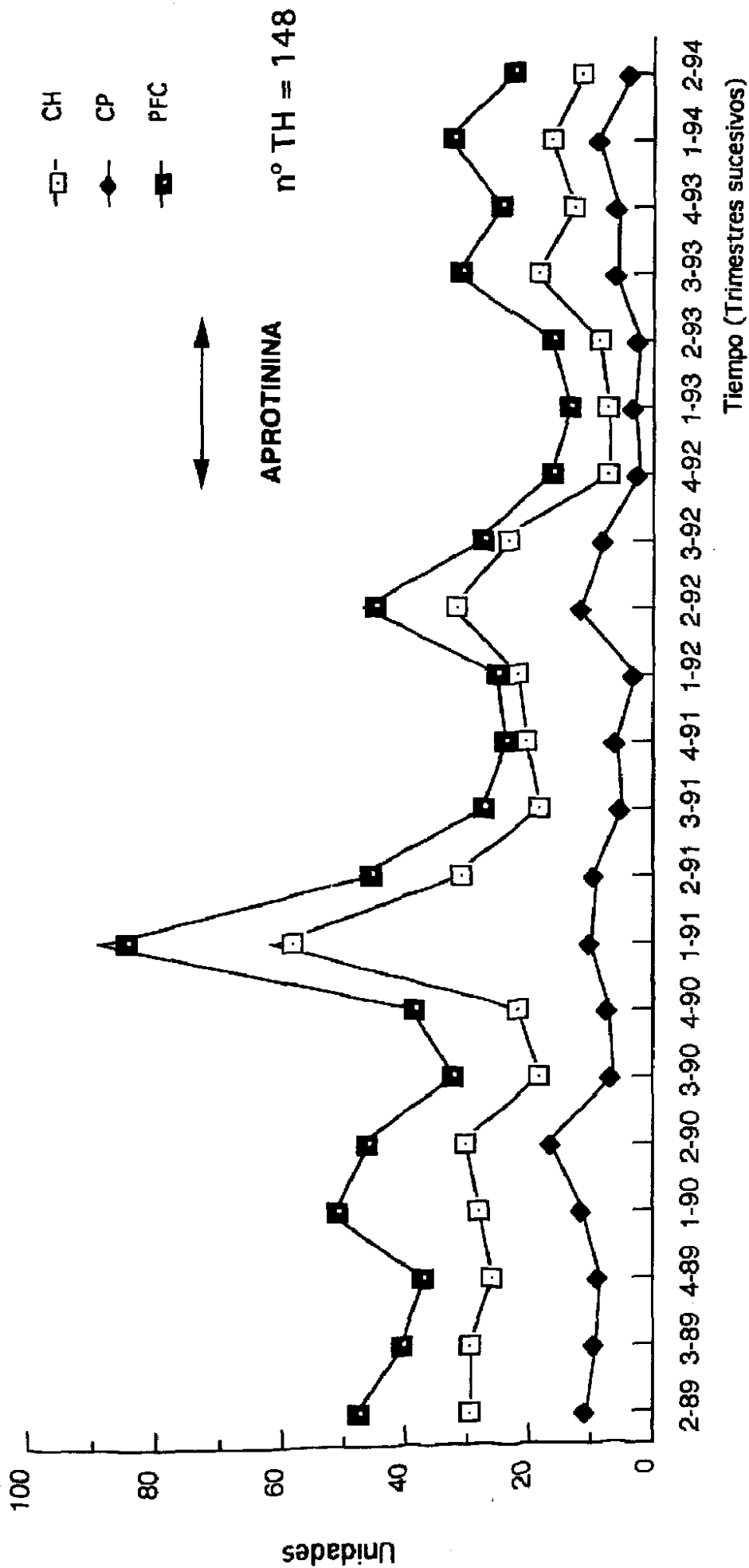


FIGURA 31. Consumo hemoterápico medio de concentrados de hematíes (CH), unidades de plasma fresco congelado (PFC) y concentrados de plaquetas (CP) en todos los trasplantes hepáticos (TH), en los que se utilizó Solución de Wisconsin, hasta 1994. La flecha indica los trasplantes hepáticos en los que se utilizó Aprotinina durante la cirugía

Las unidades de PFC consumidas por el total de pacientes en los grupos Control 1, Tratado y Control 2 fue de 6.95 ± 10.3 , 2.3 ± 3.3 y 2 ± 2.3 respectivamente (n.s.) (TABLA 15) (FIGURA 30). El número de pacientes en el grupo Tratado a los que no se transfundió PFC (60%) no mostró diferencias significativas con respecto a los grupos Control 1 (40%) y Control 2 (53%) (TABLA 15).

Los CP consumidos por el total de los pacientes fue de 2.45 ± 4.64 , 0.6 ± 1.85 y 0.6 ± 1.8 respectivamente en los grupos Control 1, Tratado y Control 2 (n.s.) (FIGURA 30). El número de pacientes en el grupo Tratado a los que no se transfundió CP (90%) no mostró diferencias significativas con respecto a los grupos Control 1 (75%) y Control 2 (86%) (TABLA 15).

6.3. Relación entre tiempo de cirugía y requerimientos de productos hemoterápicos

Se realizó un estudio de correlación lineal simple, entre la duración de la cirugía del trasplante hepático en cada paciente y el número de CH y unidades de PFC consumidos. La finalidad del análisis anterior era ver si el tiempo de cirugía se relacionaba con el consumo hemoterápico durante el acto quirúrgico.

En los grupos Control 1 y Control 2 se observó una tendencia al aumento del consumo de CH y PFC al aumentar el tiempo de cirugía ($p = 0.001$) (FIGURAS 32 y 34). No se demostró correlación entre el consumo hemoterápico y la duración de la cirugía en el grupo Tratado (FIGURA 33).

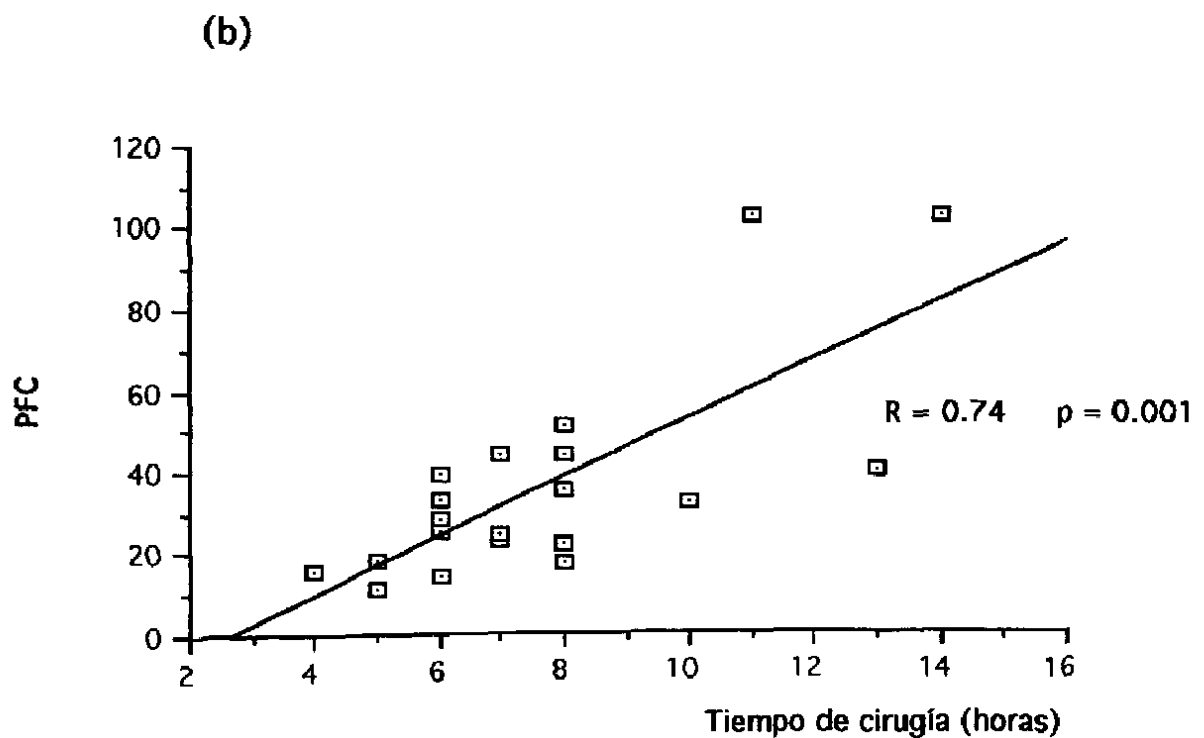
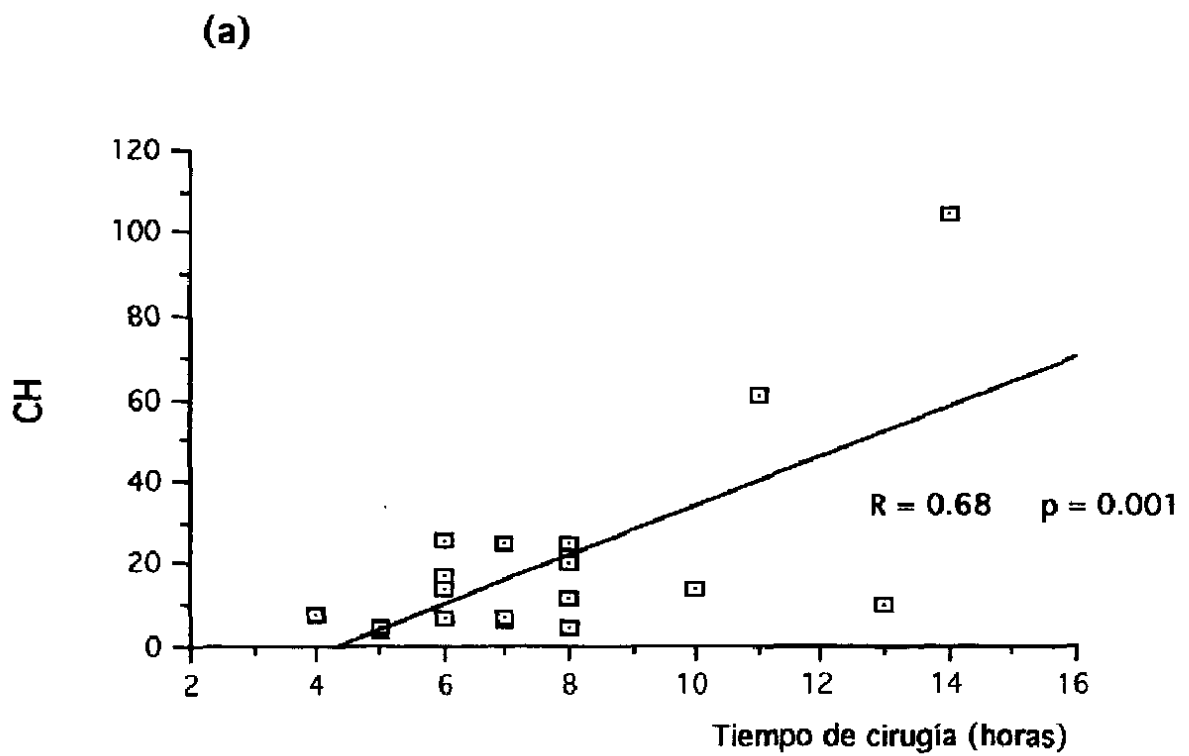


FIGURA 32. Correlación entre el Tiempo de cirugía y el consumo de concentrados de hematies (CH) (a) y unidades de Plasma fresco congelado (PFC) (b) en el grupo Control 1

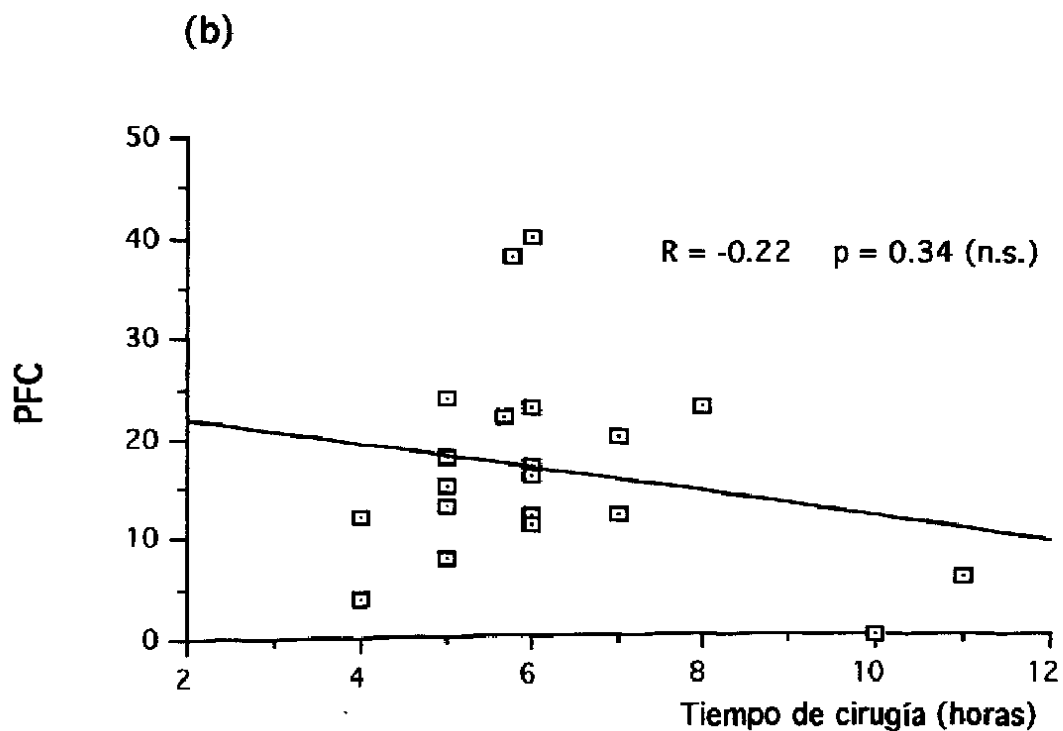
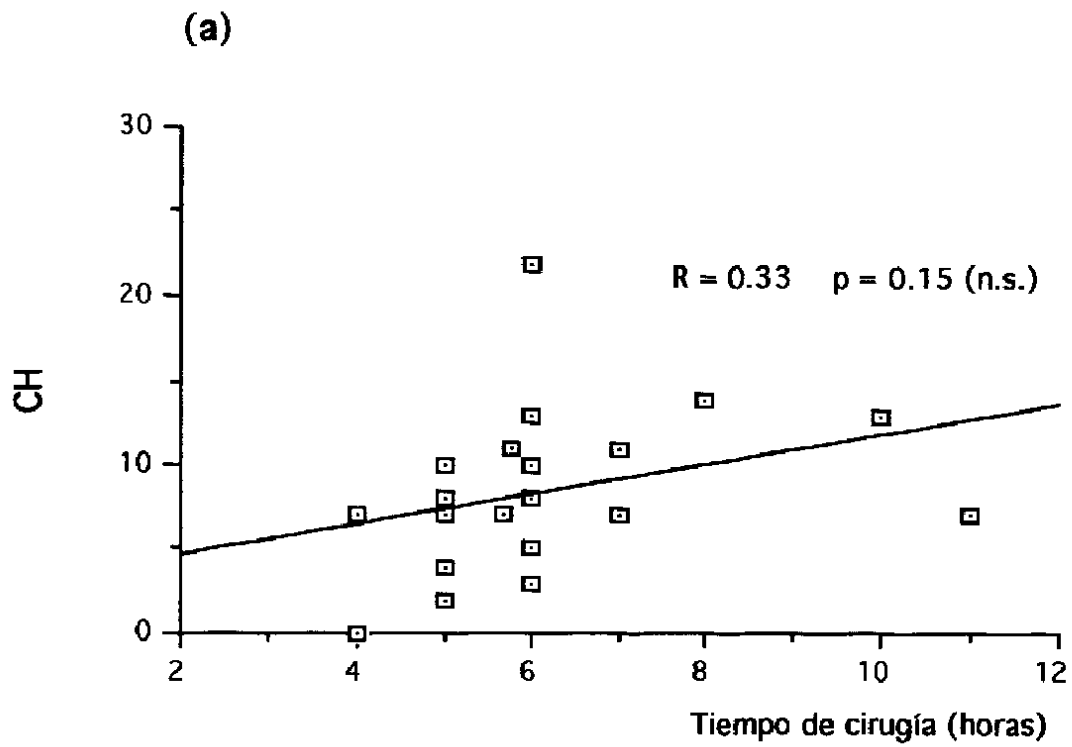


FIGURA 33. Correlación entre el Tiempo de cirugía y el consumo de concentrados de hematíes (CH) (a) y unidades de plasma fresco congelado (PFC) (b) en el grupo Tratado

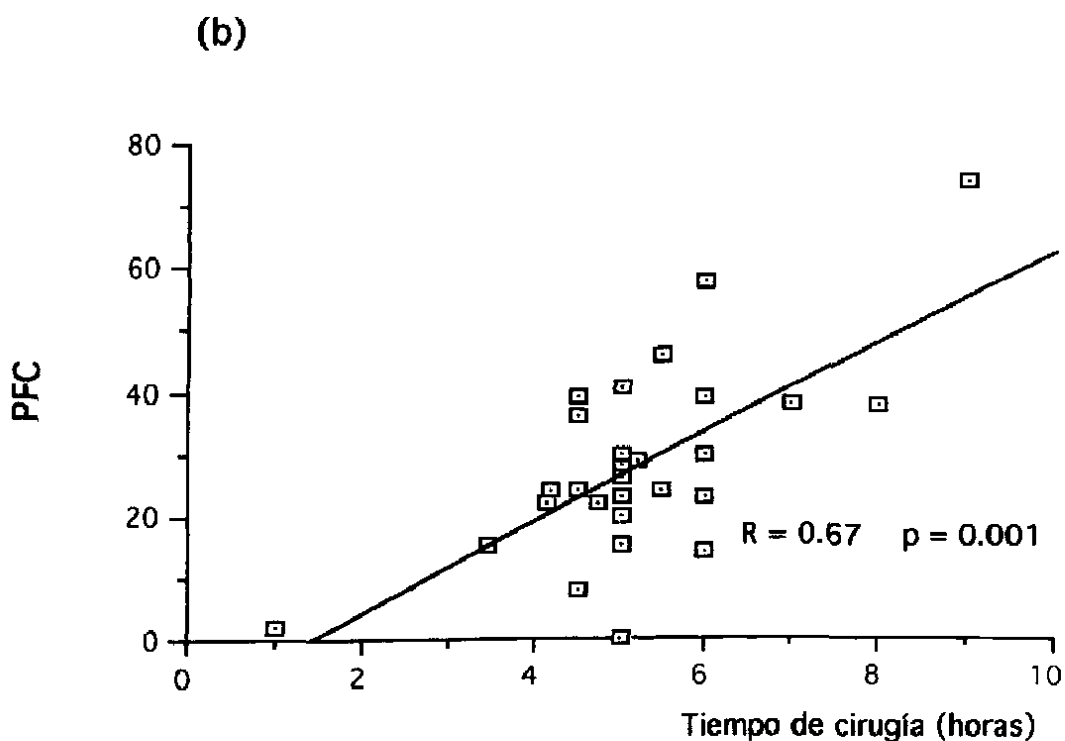
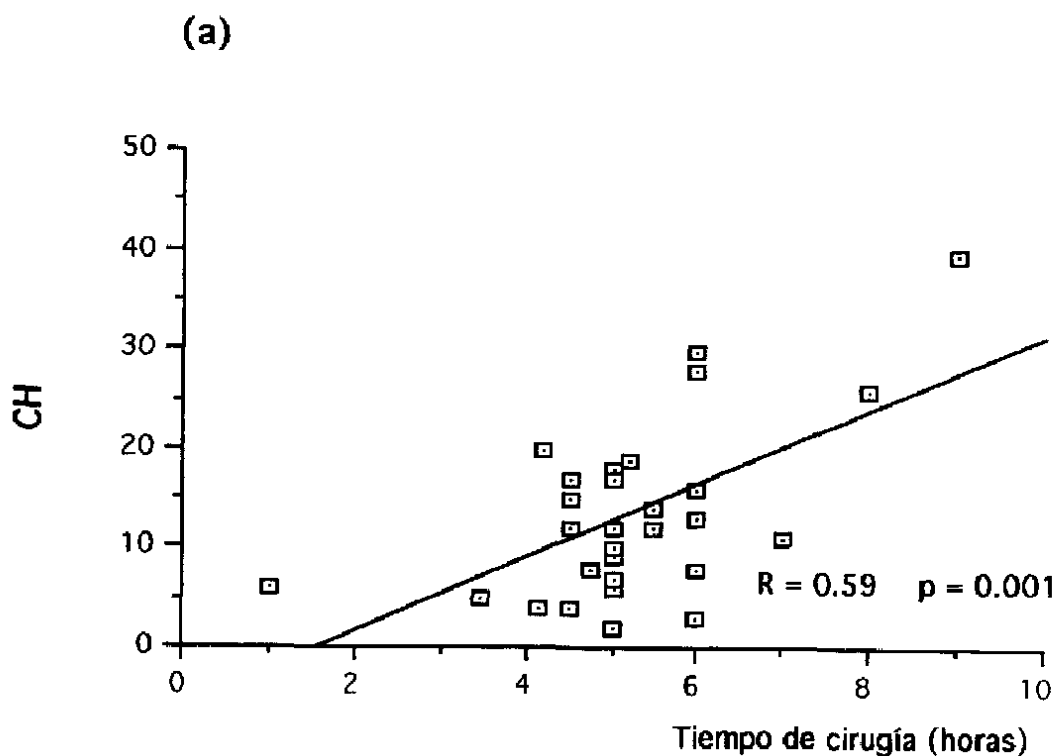


FIGURA 34. Correlación entre el Tiempo de cirugía y el consumo de concentrados de hematíes (CH) (a) y unidades de plasma fresco congelado (PFC) (b) en el grupo Control 2

7. MORBIMORTALIDAD DURANTE LA CIRUGIA Y EL POSTOPERATORIO

Se realizó un estudio de la morbilidad durante la cirugía y postoperatorio, analizando las variables mencionadas en el apartado 6. de Pacientes, Material y Métodos en los grupos Control 1, Tratado y Control 2.

7.1. Duración de la cirugía del trasplante hepático

En el grupo Control 1, la duración de la cirugía fue mayor (7.7 ± 2.5 horas, rango 4.7-14 horas) que en los grupos Tratado (6 ± 2 horas, rango 2-11 horas) y Control 2 (4.8 ± 1.6 horas, rango 2-8 horas) ($p < 0.05$). También resultó mayor la duración de la cirugía en el grupo Tratado que en el grupo Control 2 ($p < 0.05$).

7.2. Complicaciones quirúrgicas: hemorrágicas, trombóticas y otras

En el grupo Control 1, 9 pacientes (45%) presentaron un total de 10 complicaciones quirúrgicas (TABLA 16), que consistieron en hemorragia intraabdominal (6, que requirieron reintervención en 4 pacientes, 1 a causa de un desgarro de la cápsula hepática y 3 por sangrado "en sábana"), fístula biliar (2) y evisceración de la herida quirúrgica (2) (TABLA 17).

Siete pacientes del grupo Tratado (35%) tuvieron en conjunto 9 complicaciones quirúrgicas (TABLA 16), que consistieron en hemorragia intraabdominal (1, que no requirió intervención quirúrgica posterior), trombosis de la arteria hepática (2, una en el seno de una dehiscencia de sutura y otra en un aneurisma micótico), estenosis biliar (2), fístula biliar (1) junto con perforación de colon y rotura de diafragma (1), parada cardiaca intraoperatoria (1) y lesiones agudas de la mucosa gástrica (1) (TABLA 17).

TABLA 16. NUMERO DE PACIENTES QUE DESARROLLARON COMPLICACIONES QUIRURGICAS Y NUMERO DE COMPLICACIONES QUIRURGICAS DESARROLLADAS EN LOS GRUPOS CONTROL 1, TRATADO Y CONTROL 2

Complicaciones quirúrgicas	Grupo Control 1 (n = 20)	Grupo Tratado (n = 20)	Grupo Control 2 (n = 30)
No	11 (55%)	13 (65%)	18 (60%)
Si	9 (45%)	7 (35%)	12 (40%)
n°	10	9	14

p: n.s.

TABLA 17. COMPLICACIONES QUIRURGICAS (CQ) DESARROLLADAS EN LOS GRUPOS CONTROL 1, TRATADO Y CONTROL 2

Complicación quirúrgica	Grupo Control 1 n° CQ = 10	Grupo Tratado n° CQ = 9	Grupo Control 2 n° CQ = 14
Hemorragia intraabdominal	6	1	4
Trombosis A. Hepática	0	2	0
Estenosis biliar	0	2	0
Fístula biliar	2	1	3
Parada cardíaca	0	1	1
Infarto agudo miocardio	0	0	1
Eventración herida qca	2	0	3
LAMG	0	1	0
Hemoneumotórax	0	0	1
Otras	0	1	1

p: n.s.

En el grupo Control 2, 12 pacientes (40%) desarrollaron un total de 14 complicaciones quirúrgicas (TABLA 16): hemorragia intraabdominal (4, 1 no requirió reintervención y las otras 3 fueron por sangrado "en sábana"), trombosis venosa profunda iliaca-femoral-poplitea (1), fistula biliar (3), eventración de la herida quirúrgica (3), infarto agudo de miocardio (1), hemoneumotórax (1) y parada cardiaca intraoperatoria (1) (TABLA 17).

El número de pacientes que desarrollaron complicaciones quirúrgicas en el grupo Control 1, Tratado y Control 2, no difirió de forma significativa, aunque hay que resaltar el mayor número de hemorragias intraabdominales desarrolladas en los grupos Control 1 (6) y Control 2 (4) con respecto al grupo Tratado (1) y, que la mayoría de los episodios hemorrágicos que requirieron de reintervención quirúrgica en el grupo Control 1 y 2, fueran por sangrado "en sábana".

7.3. Insuficiencia renal y requerimiento de ultrafiltración o diálisis en el postoperatorio

Cinco pacientes (25%) en el grupo Control 1 desarrollaron insuficiencia renal, precisando en 2 casos diálisis y en 3 ultrafiltración. En el grupo Tratado, la desarrollaron otros 5 pacientes (25%) precisando en todos los casos ultrafiltración. En el grupo Control 2 la desarrollaron 8 pacientes (26%), de los que en 5 se realizó ultrafiltración y en 3 diálisis.

El número de CH (media y rango) transfundidos durante la cirugía a los pacientes de los grupos Control 1, Tratado y Control 2 que desarrollaron insuficiencia renal, fue de 43.6 (5-105), 8.4 (5-13) y 21 (6-40) respectivamente. En los pacientes que no la desarrollaron fue de 12.6 (4-26), 8.5 (0-22) y 11 (2-30) respectivamente en los grupos Control 1, Tratado y Control 2.

7.4. Días de intubación

En el grupo Control 1 el tiempo de intubación osciló entre 1 y 3 días (1.3 ± 0.6), en el grupo Tratado entre 12 horas y 9 días (1.8 ± 2.5) y en el grupo Control 2 entre 6 horas y 6 días (1.2 ± 1.1). No existieron diferencias entre los tres grupos.

7.5. Complicaciones infecciosas desarrolladas en cada paciente

Se observaron 22 episodios de infección en 13 pacientes (65%) del grupo Control 1, 14 en 10 pacientes (50%) del grupo Tratado y 33 episodios infecciosos en 20 pacientes del grupo Control 2 (66%). El número de episodios de infección desarrollados por cada paciente fue de 1.69, 1.4 y 1.65 respectivamente en los grupos Control 1, Tratado y Control 2. No existieron diferencias significativas entre los grupos (TABLA 18).

La etiología de los 22, 14, y 33 episodios de infección desarrollados por los pacientes de los grupo Control 1, Tratado y Control 2 fue bacteriana en 7, 5 y 17 casos, viral en 14, 8 y 13 casos, fúngica en 1, 1 y 3 casos respectivamente (n.s.) (TABLA 19).

7.6. Causas de fallecimiento precoz

En el primer mes postrasplante fallecieron 3 pacientes (15%) en el grupo Control 1 (fallo multiorgánico y sepsis), 4 pacientes (20%) en el grupo Tratado (sepsis, fallo primario del injerto y colitis pseudomembranosa) y 3 pacientes (10%) en el grupo Control 2 (fallo multiorgánico, sepsis e infarto agudo de miocardio). No fue significativa la diferencia entre los tres grupos.

El número de CH trasfundidos a los pacientes que habían fallecido y a los pacientes que sobrevivieron el primer mes postrasplante en los grupos Control 1, Tratado y Control 2 fue de 50.6 (22-105) vs 15 (4-61), 8 (3-13) vs 8.6 (0-22) y 13.9 (3-40) vs 11.5 (2-18) respectivamente.

TABLA 18. EPISODIOS DE INFECCION DESARROLLADOS EN LOS GRUPOS CONTROL 1, TRATADO Y CONTROL 2

Episodios de infección	Grupo Control 1 (n = 20)	Grupo Tratado (n = 20)	Grupo Control 2 (n = 30)
Total episodios por grupo	22	14	33
Total episodios por paciente	1.69	1.4	1.65
nº pacientes sin ningún episodio	7	10	10
nº pacientes con algún episodio	13	8	20

p: n.s.

TABLA 19. ETIOLOGIA DE LOS EPISODIOS DE INFECCION (EI) DESARROLLADOS EN LOS GRUPOS CONTROL 1, TRATADO Y CONTROL 2

Tipo de infección	Grupo Control 1 n° EI = 22	Grupo Tratado n° EI = 14	Grupo Control 2 n° EI = 33
Bacteriana	7 (31.8%)	5 (35.7%)	17 (51.5%)
Viral	14 (63.6%)	8 (57.2%)	13 (39.4%)
Fúngica	1 (4.6%)	1 (7.1%)	3 (9.1 %)

p: n.s.

DISCUSSION

DISCUSION

Desde que T. E. Starzl y col., realizaron el primer trasplante hepático humano en 1963, el número de trasplantes hepáticos realizados ha incrementado progresivamente, especialmente durante la última década, tras la introducción de la ciclosporina como terapia inmunosupresora. Los resultados obtenidos con este procedimiento han mejorado dramáticamente debido a la utilización de nuevas soluciones de preservación del injerto, al perfeccionamiento en la técnica quirúrgica y manejo perioperatorio y al progreso en el conocimiento de la patofisiología del trasplante.

Aunque la supervivencia ha mejorado, el trasplante hepático continúa asociándose con importante morbimortalidad, especialmente debido al sangrado masivo durante la cirugía, que conlleva un importante consumo hemoterápico. Con la mejora en las técnicas quirúrgicas, en los cuidados anestésicos y en el conocimiento de la patofisiología de la hemostasia durante el procedimiento, se ha conseguido una reducción del sangrado asociado al mismo, aunque en ocasiones, se producen situaciones de sangrado incontrolable.

Desde los primeros trasplantes hepáticos realizados en 1960, resultó evidente la importancia que tienen las alteraciones de la hemostasia en la patogenia del sangrado durante este procedimiento. La cirugía del trasplante hepático es una cirugía de difícil técnica quirúrgica, con un extenso lecho sangrante, con una vascularización (pequeños vasos) muy aumentada, a lo que contribuye el hecho de que se realice en pacientes que con frecuencia presentan una hipertensión portal severa. El riesgo hemorrágico se ve aumentado por la coagulopatía previa que frecuentemente presentan estos enfermos y por las alteraciones en la hemostasia que se desarrollan en las distintas fases del procedimiento (Lewis y col., 1989; Cabrera y col., 1992).

El hígado juega un papel central en la hemostasia, destacando las funciones de síntesis de la mayoría de los factores de la coagulación y del sistema fibrinolítico (es la excepción el factor von Willebrand) y, de aclaramiento de factores activados. El déficit en las funciones anteriormente citadas, puede llevar al desarrollo de diversas alteraciones en la coagulación, resultando estados de hipo e hipercoagulabilidad, de hiperfibrinolisis y de coagulación intravascular (Martinez y Barsigian, 1994). En la mayoría de estos pacientes

existe una activación, ya desde la fase del preoperatorio, tanto de la fibrinólisis como de la coagulación, lo que influye directamente en el sangrado que se produce en esta cirugía.

Además de las alteraciones en la coagulación previas a la cirugía, inherentes a la hepatopatía por la que se establece la indicación del trasplante, el procedimiento quirúrgico del trasplante lleva consigo diversas alteraciones en la hemostasia: coagulopatía dilucional asociada a transfusión masiva de sangre, coagulopatía de consumo, falta de aclaramiento hepático, alteraciones en la síntesis de múltiples factores de la coagulación, liberación de t-PA y citocinas endógenas desde las células endoteliales del injerto dañado por la isquemia y activación de proteinasas no específicas (Porte y col., 1989; Kang, 1993; Porte, 1993). Las alteraciones más importantes de la hemostasia ocurren al final de la fase anhepática, cuando es máxima la activación de la fibrinólisis, e inmediatamente tras la reperfusión del injerto, cuando se produce activación de la coagulación (Cabrera y col., 1992).

La hiperfibrinólisis es consecuencia de un desequilibrio entre los activadores y los inhibidores del plasminógeno. Se ha demostrado un incremento de t-PA junto a un consumo de alfa 2 antiplasmina y PAI 1 (Porte y col., 1989). El incremento de t-PA durante el acto quirúrgico, puede deberse principalmente al extenso trauma quirúrgico, pérdida de aclaramiento hepático y finalmente a su liberación por las células endoteliales del injerto durante la reperfusión. El estado de hiperfibrinólisis revierte al final de la cirugía; la disminución del t-PA se debe al establecimiento del aclaramiento hepático y a inactivación por el PAI 1, que aumenta debido a su síntesis hepática, formándose un complejo estable t-PA/PAI 1 (Kruithof y col., 1984; Arnoux y col., 1989; Porte y col., 1989).

El reconocimiento de la elevada actividad fibrinolítica que se desarrolla durante el procedimiento, especialmente durante la fase anhepática y tras la reperfusión del injerto, ha llevado a plantear si el empleo de fármacos antifibrinolíticos durante esta cirugía, pudiera ser ventajoso al resultar mayor el beneficio de un menor consumo factorial, que el riesgo de favorecer la isquemia tisular por desarrollo de una coagulación intravascular diseminada que resultaría contrarrestada en menor grado por la hiperfibrinólisis.

Aunque la mayoría de los grupos que realizan trasplantes hepáticos coinciden en el desarrollo de una importante activación de la fibrinólisis durante el procedimiento quirúrgico, se ha mantenido controversia sobre si este hecho justifica el empleo de tratamiento antifibrinolítico durante la cirugía (Arnoux y col., 1989).

Kang y col., (1987) estudiaron la coagulación en 97 trasplantes hepáticos, mediante control tromboelastográfico. A 20 pacientes con datos de sangrado importante y fibrinólisis

severa, en los que previamente se constató la eficacia del EACA sobre la corrección del trazado tromboelastográfico usando EACA *in vitro*, administraron 1 gramo de EACA en dosis única. En todos ellos se objetivó inhibición de la fibrinólisis y disminución de los requerimientos transfusionales, sin desarrollo de complicaciones. Resultados similares se obtuvieron en niños sometidos a trasplante hepático, utilizando una única dosis de EACA de 20 miligramos/kilo (Kang y col., 1989).

La experiencia acumulada hasta ahora, demuestra que una única dosis de 250 miligramos de EACA es suficiente para tratar la hiperfibrinólisis durante el trasplante hepático, aunque dada su corta vida media, puede ser necesaria una nueva dosis tras la reperfusión cuando el EACA se administre durante la fase anhepática. No se recomienda en cambio el uso profiláctico del EACA, por sus potenciales complicaciones, y sólo se recomienda su uso cuando se haya demostrado activación de la fibrinólisis (preferiblemente mediante control tromboelastográfico y de forma precoz) (Kang, 1993).

Efectividad similar a la del EACA en el trasplante hepático se ha observado también con el Acido Tranexámico, sin asociación de diátesis hemorrágica (Carlier y col., 1987).

Los resultados espectaculares, con respecto a la disminución del gasto hemoterápico, obtenidos por Royston y col., (1987), con el uso de Aprotinina en la cirugía cardíaca, sin efectos adversos asociados y, confirmados posteriormente por otros grupos (Bidstrup y col., 1989; Fraedrich y col., 1989; Dietrich y col., 1990; Harder y col., 1991), ha llevado al estudio del empleo de dosis altas de Aprotinina en otras cirugías sangrantes (Thompson y col., 1990), especialmente en la cirugía del trasplante hepático (Neuhaus y col., 1989; Hunt y col., 1990; Mallet y col., 1990; Grosse y col., 1991; Pastrassi y col., 1994).

En la cirugía cardíaca, el principal mecanismo por el que el uso de la Aprotinina se asocia con una disminución de los requerimientos transfusionales, es la inhibición de la fibrinólisis, a través de una inhibición de la calicreína plasmática, que es un potente estimulador de la liberación de t-PA (Dietrich y col., 1990). Otros autores destacan la acción protectora de la Aprotinina sobre la función plaquetaria (Royston y col., 1987; Bidstrup y col., 1989; Van Oeveren y col., 1990).

En el presente trabajo, se ha desarrollado un estudio prospectivo clínico controlado, con el objetivo de determinar la influencia de la Aprotinina, administrada en dosis altas durante la cirugía del trasplante hepático, sobre la hemostasia, necesidades transfusionales y morbimortalidad durante el acto quirúrgico y el postoperatorio. Se han analizado 70 trasplantes hepáticos, realizados de forma consecutiva entre mayo de 1991 y julio de 1994

en la Clínica Puerta de Hierro, distribuidos en tres grupos: grupo Control 1 (20 trasplantes hepáticos, realizados entre mayo de 1991 y octubre de 1992 de forma consecutiva sin el uso de Aprotinina), grupo Tratado con Aprotinina (20 trasplantes hepáticos realizados consecutivamente a continuación de los anteriores, llevados a cabo entre octubre de 1992 y julio de 1993, a los que se administró Aprotinina durante la cirugía) y grupo Control 2, con posterioridad al grupo en que se usó Aprotinina (30 trasplantes hepáticos realizados de forma consecutiva, entre julio de 1993 y agosto de 1994 sin el empleo de Aprotinina).

En los tres grupos se analizaron una serie de variables en relación con la situación clínica y de la hemostasia pretrasplante de los pacientes, con el órgano injertado y con la intervención quirúrgica. No se demostraron diferencias en la distribución de las variables anteriores entre los tres grupos, por lo que se consideraron válidos para analizar el efecto de dosis altas de Aprotinina en el trasplante hepático.

Con anterioridad a la cirugía, todos los pacientes de este estudio presentaron alteraciones de la coagulación (trombocitopenia, disminución de factores a excepción del factor VIII:C con alargamiento del tiempo de protrombina y del TTPA, disminución de proteínas anticoagulantes, aumento de los complejos T-AT) y del sistema fibrinolítico (disminución del plasminógeno y de la alfa 2 antiplasmina, aumento del activador tisular del plasminógeno y del dímero D). Estas alteraciones reflejan el déficit de función hepática de pacientes que padecen una hepatopatía subsidiaria de trasplante hepático. El aumento de los complejos T-AT, indica la existencia de una activación de la coagulación intravascular acompañada de una activación de la cascada de la coagulación con formación de trombina (Kemkes-Matthes y col., 1991).

Se observó también previamente al trasplante una activación del sistema fibrinolítico, debido a un aumento del activador tisular del plasminógeno, por su reducido aclaramiento hepático, junto con un incremento de dímero D y una disminución del plasminógeno y alfa 2 antiplasmina, también consecuencia de un déficit en la síntesis hepática (Leebeek y col., 1991).

En la mayoría de nuestros pacientes existía por tanto, una activación en el preoperatorio tanto de la fibrinólisis como de la coagulación. Este hecho es más marcado en los enfermos con déficit funcional hepatocelular. En los tres grupos estudiados, predominaron las hepatopatías determinantes de déficit funcional hepatocelular, especialmente hepatopatía crónica alcohólica y posthepatitis. Se ha documentado que el grado de alteración de la coagulación previa a la cirugía y el tipo de enfermedad hepática, son factores predictivos del gasto hemoterápico intraoperatorio y de la supervivencia postrasplante (Bontempo y col., 1985; Ritter y col., 1989; Cabrera y col., 1993).

Influencia de la administración Aprotinina sobre la hemostasia en el trasplante hepático

Como ya se ha mencionado en nuestro estudio, previamente a la cirugía se encontró en los grupos Control 1 y Tratado, incremento de la actividad fibrinolítica. Durante la cirugía, los niveles de alfa 2 antiplasmina y de PAI 1 permanecieron en niveles inferiores a la normalidad en el grupo Control 1, mientras que los pacientes del grupo Tratado mostraron niveles más elevados, aunque dentro del rango de la normalidad, al contrario de lo que ocurrió con el dímero D, que estaba elevado en ambos grupos, aunque significativamente menos en el grupo Tratado.

Destacaron, por otra parte, los niveles elevados de antiplasmina en el grupo Tratado con Aprotinina, desde el inicio de la cirugía, lo que es atribuible a un efecto directo antiplasmina de ésta, según puede inferirse de los experimentos que se realizaron con Aprotinina *in vitro*. La Aprotinina puede así neutralizar la plasmina formada por el t-PA o por la calicreína, en lo que coinciden otros autores (Hunt y col., 1990; Cottam y col., 1991; Segal y col., 1994).

En ambos grupos, Control 1 y Tratado, los niveles de t-PA estaban al inicio de la cirugía elevados y se incrementaron de forma paralela a lo largo del acto quirúrgico, hasta el final de la fase anhepática. Al inicio de la reperfusión, los niveles de t-PA sufrieron un ascenso llamativo en el grupo Control 1, mientras que en el grupo Tratado disminuyeron. Al final de esta fase, el t-PA declinó en ambos grupos, aunque sin alcanzar valores normales al final de la cirugía. El PAI 1, al contrario que el t-PA aumentó bruscamente al final de la cirugía en ambos grupos, lo que es relacionable con la reinstauración de su síntesis hepática. Tras la reperfusión, el t-PA de la circulación es rápidamente inactivado por el PAI 1, formando con éste un complejo estable (Porte y col., 1989; Arnoux y col., 1989).

La Aprotinina inhibe a la uroquinasa *in vitro* pero no al t-PA (Lottenburg y col., 1988). Nuestros resultados sugieren que la Aprotinina disminuye significativamente la liberación de t-PA, coincidiendo con los resultados descritos por otros autores (Hunt y col., 1990; Grosse y col., 1991; Segal y col., 1994). En la cirugía cardiaca, la Aprotinina disminuye el sangrado a través de la inhibición de la calicreína plasmática, que es un potente estimulador de la liberación de t-PA (Fritz y Wunderer, 1983). Sin embargo, no se ha establecido la importancia del sistema de la calicreína plasmática durante el trasplante hepático, aunque en la disminución significativa del t-PA durante la fase de revascularización en el grupo Tratado, pudiera estar implicada la inhibición del sistema cininas-calicreína.

Las concentraciones de Aprotinina necesarias para inhibir la actividad de la plasmina (100 unidades KIU/ml) son inferiores a las necesarias para inhibir la actividad de la calicreína (200-500 unidades KIU/ml). El efecto de la Aprotinina depende, por tanto, del régimen de administración y de las dosis utilizadas, como lo ponen de manifiesto algunos estudios (Ickx y col., 1993; Soilleux y col., 1995). Con la administración de Aprotinina en infusión continua, se consiguen mantener niveles más elevados en plasma, que cuando se administra en bolo. Además, se ha visto que los niveles de t-PA fueron inferiores y los de PAI 1 y alfa 2 antiplasmina superiores en el líquido de perfusión de pacientes tratados con Aprotinina en infusión continua (Himmelreich y col., 1991). Estos resultados sugieren que niveles elevados de Aprotinina pueden reducir el daño endotelial del injerto producido durante la reperfusión (Lie y col., 1989; Morgan y col., 1990; Wüthrich y col., 1992; Oldhafer y col., 1993). Nosotros hemos seguido el régimen de administración de Aprotinina en dosis altas empleado por Hunt y col., (1990). Existen estudios que demuestran que con el empleo de dosis menores de Aprotinina, se obtiene el mismo efecto beneficioso sobre el consumo hemoterápico que cuando se utilizan dosis más elevadas y además, se disminuiría el riesgo de posibles complicaciones trombóticas asociadas al uso de dosis altas de Aprotinina (Ickx y col., 1993; Monedero y col., 1995; Soilleux y col., 1995).

Los complejos P-AP, que reflejan la generación de plasmina, se elevaron más en el grupo Control 1 que en el Tratado, al final de la fase anhepática y comienzos de la fase de revascularización. El pico de P-AP coincidió con el de t-PA, indicando la existencia de un proceso de activación de la fibrinólisis, al igual que describen otros autores (Azad y col., 1993). Sin embargo, esto está en contra de lo encontrado por otros grupos (Welte y col., 1993), que no ven correlación entre el pico máximo de complejos P-AP y de t-PA, sugiriendo que la activación de la fibrinólisis es secundaria a una activación del sistema de la coagulación; además, tampoco encuentran diferencia entre los niveles de dímero D entre el grupo Tratado y Control.

El efecto antifibrinolítico de la Aprotinina ha sido también demostrado *in vitro*, mediante el tratamiento con Aprotinina de muestras de sangre obtenidas durante trasplantes hepáticos y realizando control tromboelastográfico, concluyendo que el efecto antifibrinolítico de la Aprotinina era similar al del EACA (Kang y col., 1991).

En ambos grupos de pacientes estudiados (Control 1 y Tratado) y sin diferencias destacables, se observó un aumento de los complejos T-AT, evidente en la fase anhepática, que alcanzaron niveles máximos tras la reperfusión del injerto. Esto, junto a un aumento del dímero D y disminución de la antitrombina III, proteína C y fibrinógeno, es sugerente de un consumo de factores de la coagulación con una activación de la protrombina y formación

de trombina. El aumento de los complejos T-AT, fue paralelo a la disminución en el cociente entre el factor V y el factor II, indicativo de un consumo de factor V.

La activación de la coagulación puede ser secundaria al importante trauma quirúrgico y a la existencia de un estímulo procoagulante proveniente de las células endoteliales del injerto, parcialmente dañado por la anoxia (Porte y col., 1989). No existió correlación sin embargo, entre la actividad de t-PA y los complejos T-AT, lo que indica que el aumento de actividad de t-PA no se relaciona con la formación de trombina (Grosse y col., 1991).

Durante la cirugía, especialmente durante la reperfusión, se produjo en nuestro estudio un marcado deterioro de la hemostasia con disminución de la actividad de protrombina, alargamiento del TTPA y del TT y disminución de los factores de la coagulación y proteínas anticoagulantes (antitrombina III y proteína C). Estos datos concuerdan con los obtenidos por otros autores (Owen y col., 1987; Harper y col., 1989; Lewis y col., 1989; Cabrera y col., 1992; Kang, 1993; Porte, 1993).

El alargamiento del TTPA producido en el grupo Tratado fue llamativamente mayor que en el grupo Control 1, especialmente al final de la fase anhepática y de la fase de revascularización. Igual ocurrió con el tiempo de trombina, aunque las diferencias entre los grupos no fueron tan importantes. Hemos demostrado que esto es debido al conocido efecto sinérgico de la Aprotinina sobre la acción anticoagulante de la heparina (De Smet y col., 1990). Durante la fase anhepática puede existir un efecto heparina cuando se realiza un "by-pass" veno venoso, por las pequeñas dosis de heparina presentes en el circuito del "by-pass"; este no es el caso de ninguno de nuestros pacientes. Al inicio de la fase de reperfusión, también puede existir un efecto heparina, por la heparina liberada por el injerto, ya que el hígado es el principal sitio de producción de ésta.

Hemos observado, en experimentos realizados con Aprotinina *in vitro*, que el alargamiento mayor del tiempo de trombina producido en el grupo Tratado, no se debe a un efecto directo de la Aprotinina, sino a un efecto sinérgico de la Aprotinina con la heparina, lo que se comprobó con la corrección del tiempo de trombina alargado con azul de toluidina. El alargamiento del tiempo de trombina puede relacionarse también, como sugieren otros autores (Cabrera y col., 1992), con el efecto anticoagulante de los productos de degradación del fibrinógeno.

Con respecto a los factores de la coagulación, se observó una disminución de todos durante la cirugía, especialmente de los factores II, V y VII, sin diferencias entre los grupos Control 1 y Tratado a excepción de los factores XII, XI, IX y VIII, cuyo descenso fue mayor en

el grupo Tratado que en el Control 1, fundamentalmente durante la fase de reperfusión. Aunque se ha descrito que la Aprotinina puede tener un efecto inhibitorio sobre los factores XII, XI, IX y VIII (Royston, 1992), este hecho no se explica con los niveles plasmáticos de Aprotinina alcanzados a las dosis terapéuticas utilizadas. Sin embargo, estos factores son también inhibidos por la heparina, por lo que este hallazgo podría ser debido también a la acción sinérgica de la Aprotinina con la heparina.

Bellani y col., (1987), atribuyen la hemorragia producida durante la cirugía del trasplante hepático, a la heparina resultante de su liberación endógena durante el acto quirúrgico, y controlan los episodios de sangrado mediante la administración de sulfato de protamina. No dan protagonismo a la activación de la fibrinólisis ni de la coagulación, al contrario de lo que opinan la mayoría de los autores, entre los que nos incluimos.

Un aspecto de la hemostasia no analizado en este trabajo, es el de la función plaquetaria. Estudios *in vitro* han demostrado que el líquido de preservación de la Universidad de Wisconsin, con el que se han realizado todos los trasplantes hepáticos de este trabajo, reduce la agregación plaquetaria por su contenido en adenina (Himmelreich y Riess, 1991). Por otra parte, se ha visto que con la reperfusión del injerto existe una disminución de la cifra de plaquetas y de la función plaquetaria (Owen y col., 1987; Himmelreich y col., 1992; Himmelreich y col., 1993). Se postula que ésto es resultado del secuestro de las plaquetas en el injerto, aunque probablemente intervengan otros mecanismos. Estas alteraciones juegan un papel importante en el sangrado que se produce durante la reperfusión.

La Aprotinina tiene un efecto protector de la función plaquetaria, como se ha demostrado en la cirugía cardíaca (Royston y col., 1987; Bidstrup y col., 1989; Van Oeveren y col., 1990). Himmelreich y col., (1993), realizaron un estudio de la función plaquetaria en Trasplantes Hepáticos tratados con Aprotinina. No observaron en estos pacientes datos de hiperfibrinólisis y sí, una marcada disminución de la agregación plaquetaria con colágeno, ristocetina y ADP inmediatamente tras la reperfusión. No existen estudios aleatorizados que aclaren el efecto de la Aprotinina sobre la función plaquetaria en el trasplante hepático.

Se han descrito otros mecanismos de acción por los que la Aprotinina puede resultar beneficiosa en la reducción del sangrado en la cirugía del trasplante hepático, derivados de su efecto antiproteásico. Durante la fase anhepática y de reperfusión, se ha demostrado que existe una marcada actividad lítica, sólo en parte atribuible al incremento de t-PA, lo que sugiere la presencia de proteasas libres como la plasmina y la tripsina (Palaretti y col., 1993). También es conocido el papel de los productos liberados por los leucocitos como

mediadores no específicos de la inflamación. Existe relación entre la liberación extracelular de estos mediadores inmediatamente tras la reperfusión y el desarrollo de una coagulopatía de consumo en esta fase. Estudios realizados en cirugía cardíaca, refieren una disminución de la activación de los neutrófilos y normalización de la función leucocitaria tras la cirugía, en pacientes tratados con Aprotinina (Lord y col., 1992). Este mismo efecto también se ha sugerido en la cirugía del trasplante hepático (Riess y col., 1993; Himmelreich y col., 1994).

Experimentos realizados *in vitro* con Aprotinina, han demostrado que inhibe al complejo factor VII activado/Factor tisular y por tanto, la vía extrínseca de la coagulación. Esta acción pudiera también contribuir al efecto de la Aprotinina en la hemostasia durante el trasplante hepático (Chabbat y col., 1993; van den Besselaar y col., 1993).

En el postoperatorio, en los grupos Control 1 y Tratado, el tiempo de protrombina superó el 60% a partir del día +3 en ambos grupos; el TTPA, tiempo de trombina, fibrinógeno y la mayoría de los factores de la coagulación, estaban dentro de límites normales desde el día +1, salvo los factores V y VII que permanecieron aún por debajo del 50% en el día +5, lo que explica que el tiempo de protrombina no se normalizara.

En los pacientes de ambos grupos, las proteínas anticoagulantes, antitrombina III y proteína C, alcanzaron su valor máximo en el día +5, manteniendo niveles por encima del 80% a partir del día +3. Los complejos T-AT, aunque disminuyeron progresivamente, permanecieron aún muy por encima del límite normal, siendo todavía en el día +5 casi el doble que en el estudio basal, lo cual significa que hay un estado mantenido de activación de la coagulación.

Según Stahl y col., (1990), en el postoperatorio hay una disparidad entre proteínas procoagulantes, que se normalizan en el día +3, y proteínas anticoagulantes, que permanecen disminuidas los 10 primeros días del postoperatorio, que explicaría una tendencia trombótica mantenida en este tipo de pacientes, que podría contribuir al desarrollo de trombosis de la arteria hepática; sin embargo, en nuestra serie, las proteínas anticoagulantes, antitrombina III y proteína C, alcanzaron valores normales en el postoperatorio a partir del día +3 y los factores V y VII no alcanzaron todavía valores normales en el día +5.

En cuanto al sistema fibrinolítico, aunque hay una tendencia progresiva a lo largo del postoperatorio a su normalización, el plasminógeno permanece por debajo de valores normales hasta el día +3; el t-PA permanece en el límite alto de lo normal, desde el día +3 en el grupo Control 1 y desde el +1 en el Tratado; y, el dímero D permanece elevado, de

forma más evidente en los tres primeros días de postoperatorio en el grupo Control 1 respecto al Tratado. Es decir, que persiste una cierta activación del sistema fibrinolítico en los 5 primeros días después de la cirugía, de mayor cuantía en el grupo Control 1 respecto al Tratado, que puede ser un factor favorecedor de que en algunos de estos pacientes se produzca o perpetúe la hemorragia en el postoperatorio.

Repercusión del uso de Aprotinina sobre el gasto hemoterápico en el trasplante hepático

En general, en todos los centros donde se realizan trasplantes hepáticos, se ha visto una disminución progresiva con el paso del tiempo de los requerimientos transfusionales. Esta disminución es debida a la mayor experiencia de los equipos que llevan a cabo este procedimiento, así como a la utilización de nuevos recursos técnicos y farmacológicos (Gerlach y col., 1993).

El sangrado durante la cirugía es más evidente en la fase de hepatectomía y, especialmente en la fase de revascularización; es más raro durante la fase anhepática. En la mayoría de los casos es un sangrado permanente, recidivante y frecuentemente multifocal. Los trasplantes hepáticos que se asocian a un sangrado más importante, son los realizados en pacientes con hepatopatías por insuficiencia hepatocelular, como es el caso de la mayoría de los pacientes de este estudio. El desarrollo de una fibrinólisis importante durante la cirugía, ha sido identificado como el principal factor responsable del sangrado durante el acto quirúrgico y el postoperatorio inmediato.

Teniendo en cuenta la tendencia del gasto hemoterápico a disminuir con el tiempo y dado que el grupo Control 1 era cronológicamente anterior al grupo Tratado con Aprotinina, en el análisis del gasto hemoterápico y de la morbimortalidad, se incluyó un tercer grupo (grupo Control 2), cronológicamente posterior al grupo Tratado. Esto tenía por objeto poder ser más objetivos en la valoración del efecto de la Aprotinina sobre estos dos aspectos.

En nuestro estudio, el número de CH y unidades de PFC transfundidos a los pacientes del grupo Tratado con Aprotinina, fue significativamente menor que los transfundidos a los pacientes de los grupos Control 1 y 2. El número de pacientes que requirieron CP fue también menor en el grupo Tratado respecto a los grupos Control 1 y 2. En el análisis de las necesidades transfusionales en los 5 primeros días del postoperatorio, resultó significativo el menor número de pacientes que precisaron transfusión de CH en el grupo Tratado respecto a los grupos Control 1 y 2.

El hecho de que las necesidades transfusionales fueran también menores en el grupo Tratado con Aprotinina que en el grupo Control 2, cronológicamente posterior al grupo Tratado, confirma que la Aprotinina tiene un efecto beneficioso sobre el gasto hemoterápico, independientemente de la mayor experiencia quirúrgica con el paso del tiempo. En cambio, las diferencias observadas entre los grupos Control 1 y Control 2, si son explicables por mejoras en el equipo de trasplante. Las diferencias en el gasto hemoterápico a lo largo de los años, quedan reflejadas en la *FIGURA 31*.

El menor gasto hemoterápico del grupo Tratado durante la cirugía y en los 5 primeros días de postoperatorio, se correlacionó con una menor activación de la fibrinólisis en este grupo, atribuible al efecto antifibrinolítico de la Aprotinina.

Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros centros en los que se realizan trasplantes hepáticos. El primer grupo que comunicó el efecto beneficioso de la Aprotinina en el trasplante hepático, fue el de Neuhaus y col., (1989), que utilizaron Aprotinina administrada i.v. en bolos de 0.5×10^6 unidades KIU, en tres momentos de la cirugía. Este régimen de administración de la Aprotinina en bolo a bajas dosis, fue preferido al régimen de infusión continua utilizado por Royston y col., (1987), en cirugía cardíaca, debido al riesgo de trombosis de las anastomosis vasculares en el seno de la cirugía del trasplante hepático, en la que no se realizaba anticoagulación. Este primer grupo, utilizó Aprotinina en 10 trasplantes hepáticos y comparó el gasto hemoterápico de éstos con un grupo histórico de otros 10 pacientes, encontrando un menor requerimiento transfusional en el grupo tratado, especialmente durante la fase de reperfusión. Estos resultados fueron confirmados por Mallet y col., (1990 y 1991). Realizaron un estudio retrospectivo con controles históricos, en 12 pacientes, en los que utilizaron Aprotinina siguiendo el mismo esquema de administración que nosotros. El grupo tratado requirió un 70% menos de productos hemoterápicos que el control; además el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos fue también menor en el grupo tratado. Siguiendo el mismo esquema de administración de Aprotinina que Royston y col., (1987), (bolo de 2×10^6 unidades KIU administrado al inicio de la cirugía, seguido de una infusión continua hasta el final de la cirugía de 0.5×10^6 unidades KIU/hora), Grosse y col., (1991), administraron Aprotinina a 25 trasplantes hepáticos y los compararon con 25 controles históricos. El grupo tratado tuvo un 50% menos de requerimientos transfusionales que el control, lo que se asoció a una disminución significativa de t-PA por efecto de la Aprotinina. Este grupo obtuvo los mismos resultados en un estudio realizado posteriormente en 90 trasplantes hepáticos (40 tratados y 50 controles) (Grosse y col., 1993). Suárez y col., (1993), en un estudio sobre 13 pacientes tratados con Aprotinina comparados con un grupo control de 15, siguiendo el esquema de administración de Aprotinina propuesto por Royston y col., encontraron

también una disminución de las necesidades transfusionales en el grupo tratado. Gerlach y col., (1993), utilizaron Aprotinina en infusión continua (0.2×10^6 unidades KIU/hora hasta la fase anhepática y posteriormente 0.4×10^6 unidades KIU/hora) en 200 trasplantes hepáticos, consiguiendo un gasto medio por persona de 8.2 CH.

En los estudios anteriores la media de CH requeridos por paciente durante la cirugía, osciló entre 7 y 8.2, comparable con los resultados obtenidos por nosotros (8.4 CH en el grupo Tratado).

Sin embargo, Hunt y col., (1990), realizaron un estudio aleatorizado en 8 trasplantes hepáticos, empleando Aprotinina con el mismo esquema de administración utilizado por nosotros y, no evidenciaron disminución de los requerimientos transfusionales en los pacientes que recibieron Aprotinina, aunque si demostraron una disminución de la fibrinólisis en este grupo. Groh y col., (1992), en otro estudio aleatorizado placebo-control, con 9 pacientes en cada grupo, utilizando Aprotinina según el esquema de Royston y col., tampoco encontraron diferencias en el gasto hemoterápico entre ambos grupos (18 CH en el grupo tratado y 20 CH en el grupo control). Posteriormente, este mismo grupo (Welte y col., 1993) realizó un estudio aleatorizado en 20 pacientes, con iguales resultados respecto al gasto hemoterápico y no demostraron tampoco efecto significativo de la Aprotinina sobre la coagulación.

Sólo dos de los grupos antes mencionados aportan además un estudio amplio y detallado sobre hemostasia durante la cirugía del trasplante hepático (Grosse y col., 1991; Grosse y col., 1993; Werle y col., 1993).

Influencia de la Aprotinina en la morbimortalidad durante la cirugía y el postoperatorio

El excesivo sangrado producido durante la cirugía puede asociarse con la necesidad de una intubación y ventilación prolongada del paciente, alteraciones en la función renal e incremento del riesgo de infecciones (Lewis y col., 1989; Vigouroux y col., 1992). La Aprotinina, al disminuir las necesidades transfusionales, pudiera también disminuir los problemas asociados con la hipertransfusión.

Analizamos la influencia de la Aprotinina sobre la morbimortalidad durante la cirugía y en el postoperatorio inmediato. No encontramos diferencia en el tiempo de intubación entre los tres grupos, al contrario de los que observan otros autores (Mallet y col., 1990; Mallet y col., 1991). El número de pacientes de este estudio se definió

basándose en el criterio de poder obtener conclusiones válidas respecto a la influencia de la Aprotinina sobre la hemostasia y sobre el gasto hemoterápico; probablemente se necesite un grupo más amplio de pacientes para llegar a una conclusión válida sobre la influencia de la Aprotinina sobre la morbimortalidad.

El tiempo de cirugía fue menor en el grupo Control 2, respecto a los grupos Control 1 y Tratado; y también fue menor en el grupo Tratado que en el grupo Control 1. Este hecho es atribuible a la mayor experiencia en la técnica quirúrgica y a la mejora en otras áreas relacionadas con el trasplante hepático, que ha tenido lugar con el paso del tiempo en todos los centros que realizan trasplantes hepáticos (Gerlach y col., 1993).

Se realizó un estudio de correlación lineal entre el tiempo de cirugía y el consumo de CH y unidades de PFC. Se observó correlación de estos parámetros en los grupos Control 1 y 2, pero no en el grupo Tratado, lo que sugiere: a) que la menor duración de la cirugía en el grupo Tratado no lo podemos atribuir exclusivamente al uso de la Aprotinina, sino también a la mayor experiencia del equipo quirúrgico; y, b) que el bajo gasto hemoterápico en el grupo Tratado, era independiente de la duración de la cirugía.

Es destacable, aunque no significativo, el número de hemorragias intraabdominales que requirieron reintervención en el grupo Control 1 y 2, respecto al grupo que recibió Aprotinina, y que la mayoría fueran sangrado "en sábana", coincidiendo con lo observado por Neuhaus y col., (1989). Ello refleja la mejor hemostasia conseguida durante la cirugía y en el postoperatorio en el grupo que recibió Aprotinina, especialmente a expensas de una disminución evidente de la actividad fibrinolítica.

No existieron diferencias en el número de episodios de infección desarrollados en los tres grupos en los 3 meses postrasplante, aunque fue llamativo el número de infecciones virales (la mayoría por CMV) en el grupo Control 1; este grupo fue el que recibió el mayor número de CH. Está descrita la asociación entre el número de CH transfundidos durante la cirugía y el desarrollo de infecciones por CMV (Vigouroux y col., 1992).

No observamos efectos adversos atribuibles al uso de Aprotinina. No existieron diferencias entre los grupos respecto al desarrollo de fenómenos trombóticos; en el grupo Tratado, dos pacientes desarrollaron trombosis de la arteria hepática, en los dos casos relacionados con problemas técnicos. En un trabajo reciente se comunica el desarrollo de una complicación trombótica grave, en un trasplante hepático en el que emplearon dosis altas de Aprotinina durante la cirugía, relacionando su uso con dicha complicación (Baubillier y col., 1994). En los tres grupos de pacientes la insuficiencia renal tuvo la misma incidencia, a pesar de que el número de CH transfundidos durante el acto quirúrgico fue

significativamente mayor en los grupos Control 1 y 2 que en el Tratado. Previamente se había demostrado que uno de los factores relacionados con el desarrollo de insuficiencia renal postrasplante era el aumento de las necesidades transfusionales intraoperatorias (Pensado y col., 1991). No se tiene conocimiento de ningún trabajo que estudie la función renal en pacientes sometidos a trasplante hepático y tratados con Aprotinina. Tampoco observamos reacciones alérgicas. En un estudio de 150 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, en los que se utilizó Aprotinina, sólo un paciente desarrolló hipotensión atribuible a la Aprotinina (Dietrich y col., 1989). Estas reacciones alérgicas son mediadas por Ig E (Wüthrich y col., 1992), por lo que se aconseja descartar el uso previo de la Aprotinina, antes de utilizarla como antifibrinolítico en una cirugía sangrante. La utilización de fármacos antihistamínicos durante la inducción de la anestesia y de esteroides durante la cirugía, forma parte del protocolo de utilización de Aprotinina en muchos centros que realizan trasplante hepático (Bechstein y col., 1993).

Por último, tampoco hubo diferencias en la mortalidad en el primer mes postrasplante entre los tres grupos. Existe relación entre el número de productos transfundidos durante la cirugía del trasplante hepático y la supervivencia en los 6 meses postrasplante (Bontempo y col., 1985; Cabrera y col., 1993). Nosotros no vimos esta relación excepto en el grupo Control 1 (en el que la media de CH transfundidos fue mayor que en los otros dos grupos), quizás porque se precise de un número de enfermos más amplio para llegar a esta conclusión y porque en los grupos Tratado y Control 2, el número de CH transfundidos no fue significativamente elevado.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. - La cirugía del trasplante hepático se asocia con un importante sangrado y consumo hemoterápico. La activación de la fibrinólisis juega un papel central en la patogenia de las alteraciones de la hemostasia de los pacientes trasplantados.
- 2.- La Aprotinina reduce la actividad fibrinolítica durante la cirugía del trasplante hepático y en los primeros días de postoperatorio.
3. - Con el uso de Aprotinina en el trasplante hepático, puede disminuirse el gasto hemoterápico de forma significativa durante la cirugía y también en el postoperatorio. Esto es relacionable con el efecto antifibrinolítico demostrado de la Aprotinina.
- 4.- Este efecto antifibrinolítico de la Aprotinina, es relacionable con el hecho de que disminuye la producción de activador tisular del plaminógeno (t-PA), atribuible a su efecto inhibitorio sobre la calicreína plasmática, y a un efecto antiplasmina, por el que la Aprotinina neutraliza la plasmina formada por el estímulo del t-PA o por la activación de la calicreína. El efecto antiplasmina de la Aprotinina, aumenta de forma lineal con la concentración, lo que ha de tenerse en cuenta al interpretar los resultados obtenidos en la medición *in vitro* de la actividad de alfa 2 antiplasmina en las muestras de plasma de pacientes tratados con Aprotinina.
- 5.- Varios hallazgos analíticos como el alargamiento del TTPA, del tiempo de trombina y la disminución más marcada de los factores VIII, IX, XI y XII en el grupo tratado con Aprotinina, pueden ser atribuibles al efecto sinérgico de la Aprotinina con la heparina liberada por el injerto.
- 6.- No se observaron efectos adversos significativos en los pacientes tratados con dosis altas de Aprotinina.

- 7.- No encontramos que el empleo de la Aprotinina se tradujera en un efecto claramente apreciable sobre la morbimortalidad durante la cirugía y el postrasplante, aunque es de destacar el menor número de hemorragias intraabdominales por sangrado "en sábana" que requirieron reintervención, en el grupo que recibió Aprotinina, lo que puede ser reflejo de la mejor hemostasia conseguida con el uso de este antifibrinolítico.

- 8.- La inhibición de la fibrinólisis proporcionada por la Aprotinina en dosis altas en infusión intravenosa continua, es un recurso eficaz en la cirugía del trasplante hepático, al reducir las necesidades transfusionales.

BIBLIOGRAFIA

- Adam, R., Settaf, A., Fabiani, B. & al. (1990). Comparative evaluation of Euro-Collins, UW solution, and UW solution without hydroxyethyl starch in orthotopic liver transplantation in the rat. *Transplant. Proc.*, 22, 499-502.
- Adams, D. H. & Neuberger, J. M. (1990). Patterns of graft rejection following liver transplantation. *J. Hepatol.*, 10, 113-119.
- Adams, D. H., Gunson, B., Honigsberger, L. & al. (1987). Neurological complications following liver transplantation. *Lancet*, 1, 949-951.
- Andersson, L., Nilsson, I. M., Nilhen, J. E., Hedner, U., Grandstand, B. & Melander, B. (1965). Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminoethyl cyclohexane carboxylic acid. *Scand. J. Hematol.*, 2, 230-247.
- Aoki, N. & Yamanaka, T. (1978). The alpha-2-plasmin inhibitor levels in liver diseases. *Clin. Chim. Acta.*, 84, 99-105.
- Aoki, N. & Yoshida, N. (1978). Inhibition of platelet aggregation by protease inhibitors. Possible involvement of proteases in platelet aggregation. *Blood*, 52, 1-12.
- Araki, H. & Lefer, A. M. (1979). Protective actions of aprotinin in acute traumatic shock. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 241, 316-323.
- Arias, I. M. (1993). Cyclosporin, the biology of the bile canaliculus, and cholestasis. *Gastroenterology*, 104, 1558-1560.
- Arnoux, D., Boutière, B., Houvenaeghel, M., Rousset-Rouvière, A., Le Treut, P. & Sampol, J. (1989). Intraoperative evolution of coagulation parameters and t-PA/PAI balance in orthotopic liver transplantation. *Thromb. Res.*, 55, 319-328.
- Azad, S. C., Kratzer, M. A. A., Groh, J., Welte, M., Halle, M. & Pratschke, E. (1993). Intraoperative monitoring and postoperative reevaluation of hemostasis in orthotopic liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 233-237.
- Bakker, C. M., Porte, R. J., Knot, E. A. R., De Maat, M. P. M., Stibbe, J. & Terpstra, O. T. (1990). Fibrinolysis in auxiliary partial liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 22, 2305.
- Balan, V., Batts, K. P., Porayko, M. K., Krom, R. A. F., Ludwig, J. & Wiesner, R. (1993). Histological evidence for recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology*, 18, 1392-1398.
- Barbolla, L. (1990). Aportaciones de los trasplantes ABO incompatibles al conocimiento del sistema ABH. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.
- Barbolla, L. (1992). Transfusión y trasplante. En: *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología*. A. López Borrascas, C. L. Arocha Piñago, C. C. Campos Guerra, A. Parreira, S. Pavlovsky, G. Ruiz Argüelles & J. F. San Miguel Eds. Ediciones Universidad de Salamanca. IV. 269-278.
- Baubillier, E., Cherqui, D., Dominique, Ch. & al. (1994). A fatal thrombotic complication during liver transplantation after aprotinin administration. *Transplantation*, 57, 1664-1666.
- Bechstein, W. O., Riess, H., Blumhardt, G. & al. (1993). Aprotinin in orthotopic liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 262-267.

- Belzer, F. O. & Southard, J. H. (1988). Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation*, 45, 673-676.
- Bellani, K. G., Estrin, J. A., Ascher, N. L., Najarian, J. S., Bushman, J. & Buckley, J. J. (1987). Reperfusion coagulopathy during human liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 19, 71-72.
- Beller, F. K., Epstein, M. D. & Kaller, H. (1966). Distribution, half life time and placental transfer of the protease inhibitor Trasylol. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 16, 302-310.
- Bidstrup, B. P., Harrison, J., Royston, D., Taylor, K. M. & Treasure, T. (1993). Aprotinin therapy in cardiac operations: a report on use in 41 cardiac centers in the United Kingdom. *Ann. Thorac. Surg.*, 55, 971-976.
- Bidstrup, B. P., Royston, D., Sapsford, R. N. & Taylor, K. M. (1989). Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 97, 364-372.
- Blauhut, B., Gross, C., Necek, S., Doran, J. E., Späth, P. & Lundsgaard-Hansen, P. (1991). Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass. *J. Cardiovasc. Surg.*, 101, 958-967.
- Blomqvist, B. I., Wikman, A., Shanwell, A. & Eleborg, L. (1991). Erythrocyte antibodies in liver transplantation: experiences from Huddinge University Hospital. *Transplant. Proc.*, 23, 1944-1945.
- Bodenham, A. & Park, G. R. (1989). Care of the multiple organ donor. *Intensive Care Med.*, 15, 340-348.
- Böhmig, H. J. (1977). The coagulation disorder of orthotopic hepatic transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 4, 57-82.
- Böhrer, H., Fleischer, F., Lang, J. & Vahl, C. (1990). Early formation of thrombi on pulmonary artery catheters in cardiac surgical patients receiving high-dose aprotinin. *J. Cardiothorac. Anesth.*, 4, 222-225.
- Bontempo, F. A., Lewis, J. H., Van Thiel, D. H. & al. (1985). The relation of preoperative coagulation findings to diagnosis, blood usage, and survival in adult liver transplantation. *Transplantation*, 39, 532-536.
- Broelsch, J. C., Stevens, L. H. & Whittington, P. F. (1991). The use of reduced-size liver transplants in children including split livers and living related liver. *Eur. J. Pediatr.*, 1, 166-171.
- Burdick, J. F., Vogelsang, G. B., Smith, W. J. & al. (1988). Severe graft-versus-host disease in a liver-transplant recipient. *N. Engl. J. Med.*, 318, 689-691.
- Busuttil, R. W., Colonna, J. O., Hiatt, J. R. & al. (1987). The first 100 liver transplants at UCLA. *Ann. Surg.*, 387, 402.
- Busuttil, R. W., Seu, P., Millis, J. M. & al. (1991). Liver transplantation in children. *Ann. Surg.*, 213, 48-57.
- Butler, P., Israel, L., Nusbacher, J., Jenkins, D. E. & Starzl, T. E. (1985). Blood transfusion in liver transplantation. *Transfusion*, 25, 120-123.

- Cabrera, R. (1992). Estudio de la hemostasia en el trasplante hepático. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.
- Cabrera, R., Ríos, E., Briz, M. & al. (1992). Behavior of the coagulation and fibrinolysis during liver transplantation for liver cirrhosis. *Transplantology*, 3, 87-95.
- Cabrera, R., Ríos, E., Briz, M. & al. (1993). Postoperative coagulation parameters and early hepatic graft loss following liver transplantation. *Transplantology*, 4, 78-81.
- Cabrera, R., Ríos, E., Briz, M. & al. (1993). Variables correlating with blood product usage and survival in liver transplantation. *Transplantology*, 4, 1-10.
- Calne, R. Y., Roller, K., White, D. J. G. & al. (1979). Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*, 2, 1033-1036.
- Carlier, M. F. (1991). Actin protein structure and filament dynamics. *J. Biol. Chem.*, 266, 1-4.
- Carlier, M., Van Obbergh, L. J., Veyckemans, F. & al. (1993). Hemostasis in children undergoing liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 218-222.
- Carlier, M., Veyckemans, F., Scholtes, J. L. & al. (1987). Anesthesia for pediatric hepatic transplantation. Experience of 33 cases. *Transplant. Proc.*, 19, 3333-3337.
- Carrera, A., Fernández, P., García del Valle, S., de la Quintana, B & Martínez, M. V. (1993). Propiedades farmacológicas de la aprotinina y empleo terapéutico en cirugía cardíaca. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.*, 40, 292-299.
- Carton, E. G., Plevak, D. J., O'Connor, M. K. & Forstrom, L. A. (1991). Splenic deposition of platelets after liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 23, 1938.
- Cederblad, G. (1976). Observations of increased levels of blood coagulation factors and plasma proteins in cholestasis liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 11, 391-396.
- Claesson, K., Lindell, S., Southard, J. H. & Belzer, F. O. (1991). Chlorpromazine, quinacrine and verapamil as donor pretreatment in liver preservation, tested in the isolated perfused rat liver. *Cryobiology*, 28, 422-427.
- Clark, R. D., Gazzard, B. G., Lewwis, M. L. & Flute, P. T. (1975). Fibrinogen metabolism in acute hepatitis and active chronic hepatitis. *Br. J. Haematol.*, 30, 95-102.
- Coccheri, S., & Palareti, G. (1993). Antithrombin III replacement in orthotopic liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 268-272.
- Codoceo, R., Jara, P., Diaz, M. C. & al. (1989). Changes of bile acid profile and coagulation during orthotopic liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 21, 2351-2352.
- Cofer, J. B., Klintmalm, G. B., Howard, T. K. & al. (1990). A comparison of UW with Eurocollins preservation solution in liver transplantation. *Transplantation*, 49, 1088-1093.
- Collins, R. H., Cooper, B., Nikaein, A., Klintmalm, G. & Fay, J. W. (1992). Graft-versus-host disease in a liver transplant recipient. *Ann. Inter. Med.*, 116, 391-392.
- Commander, M., Neuberger, J. & Dean, C. (1992). Psychiatric and social consequences of liver transplantation. *Transplantation*, 53, 1038-1040.

- Concensus report of the Washington Meeting of the National Institutes of Health, Bethesda, MD., 1984. Bethesda, Md.: National Institutes of Health, 1984.
- Cooper, J., Rettke, S. R., Ludwig, J. & al. (1990). UW solution improves duration and quality of clinical liver preservation. *Transplant. Proc.*, 22, 477-479.
- Cordova, C., Violi, F., Alessandri, C. & al. (1986). Prekallikrein and factor VII as prognostic indexes of liver failure. *Am. J. Clin. Pathol.*, 85, 579-582.
- Cosimi, A. B. (1991). Update on liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 23, 2083-2090.
- Cottam, S., Hunt, B., Segal, H., Ginsburg, R. & Potter, D. (1991). Aprotinin inhibits tissue plasminogen activator-mediated fibrinolysis during orthotopic liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 23, 1933.
- Cramer, E. M., Lu, H., Caen, J. P., Soria, C., Berndt, M. C. & Tenza, D. (1991). Differential redistribution of platelet glycoproteins Ib and IIb-IIIa after plasmin stimulation. *Blood*, 77, 694-699.
- Cuervas-Mons, V. & Arranz, J. A. (1994). Trasplante de hepatocitos. En: *Introducción al trasplante de órganos y tejidos*. V. Cuervas-Mons & J.L. del Castillo Olivares Eds. Editorial libro del año. Madrid. 499-519.
- Cuervas-Mons, V. (1994). Medicamentos inmunosupresores. En: *Introducción al trasplante de órganos y tejidos*. V. Cuervas-Mons & J.L. del Castillo Olivares Eds. Editorial libro del año. Madrid. 135-169.
- Chabbat, J., Porte, P., Tellier, M. & Steinbuch, M. (1993). Aprotinin is a competitive inhibitor of the factor VIIa-tissue factor complex. *Thromb. Res.*, 71, 205-215.
- Chan, V., Lai, C. L. & Chan, T. K. (1981). Metabolism of antithrombin III in cirrhosis and cancer of the liver. *Clin. Sci.*, 60, 681-688.
- Child III, G. G. & Turcotte, J. G. (1964). Surgery and portal hypertension. *The liver and portal hypertension*. En G. G. Child III Ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 50.
- Christensen, E., Schlichting, P., Fauerholdt, L., Juhl, E., Poulsen, H. & Tygstrup, N. (1985). Changes of laboratory variables with time in cirrhosis: prognostic and therapeutic significance. *Hepatology*, 5, 843-853.
- D'Alessandro, A. M., Kalayoglu, M., Sollinger, H. W., Pirsch, J. D., Southard, J. H. & Belzer, F. O. (1991). Current status of organ preservation with University of Wisconsin solution. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 115, 306-310.
- D'Angelo, A., Vigano-Angelo, S., Esmon, C. T. & Comp, P. C. (1988). Acquired deficiencies of protein S. *J. Clin. Invest.*, 81, 1445-1454.
- David, E., Rahier, J., Pucci, A., Camby, P. & al. (1993). Recurrence of hepatitis D (delta) in liver transplants: histopathological aspects. *Gastroenterology*, 104, 1122-1128.
- De Groot, P. G. & Sixma, J. J. (1990). Platelet adhesion. *Br. J. Haematol.*, 75, 308.
- De Smet, A. A. E. A., Joen, M. C. N., van Oeveren, W. & al. (1990). Increased anticoagulation during cardiopulmonary bypass by aprotinin. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 100, 520-527.
- Declerck, P. J. & Vaughan, D. E. (1994). Regulation of fibrinolysis. En: *Thrombosis and Hemorrhage*. J. Loscalzo & A. Shafer Eds. Blackwell Scientific Publications. 145-158.

- Demetris, A. J., Jaffe, R., Tzakis, A. & al. (1988). Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. *Am. J. Pathol.*, 132, 489-502.
- Dietrich, W., Spannagl, M., Jochum, H. & al. (1990). Influence of high-dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation patterns in patients undergoing myocardial revascularization. *Anesthesiology*, 73, 1119-1126.
- Dubber, H. C., McNicol, G. P., Uttley, D. & Douglas, A. S. (1968). In vitro and in vivo studies with Trasylol, an anticoagulant and a fibrinolytic inhibitor. *Br. J. Haematol.*, 14, 31-49.
- Dzik, W. H., Georgi, B. A. & Khettry, U. (1987). Cyclosporine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura following liver transplantation-successful treatment with plasma exchange. *Transplantation*, 44, 570-572.
- Dzik, W. H. & Jenkins, R. (1985). Use of intraoperative blood salvage during orthotopic liver transplantation. *Arch. Surg.*, 120, 946-948.
- Dzik, W. H., Arkin, C. F., Jenkins, R. L. & Stump, D. C. (1988). Fibrinolysis during liver transplantation in humans: role of tissue-type plasminogen activator. *Blood*, 71, 1090-1095.
- España, F., Estelles, A., Griffin, J. H., Aznar, J. & Gilabert, J. (1989). Aprotinin is a competitive inhibitor of activated protein C. *Thromb. Res.*, 56, 751-756.
- European FK Multicentre Liver Study Group. (1994). Randomised trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. *Lancet*, 344, 423-428.
- Farrar, R. P., Hanto, D. W., Flye, M. W. & Chaplin, H. (1988). Blood component use in orthotopic liver transplantation. *Transfusion*, 28, 474-478.
- Fletcher, A. P., Biederman, O., Moore, D., Alkjaersig, A. & Sherry, S. (1964). Abnormal plasminogen-plasmin system activity (fibrinolysis) in patients with hepatic cirrhosis: its cause and consequences. *J. Clin. Invest.*, 43, 681-695.
- Fontes, P., Rao, A. S., Demetris, A. J. & al. (1994). Bone marrow augmentation of donor-cell chimerism in kidney, liver, heart, and pancreas islet transplantation. *Lancet*, 344, 151-155.
- Forster, J., Greig, P. D., Glynn, M. F. X. & al. (1989). Coagulation factors as indicators of early graft function following liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 21, 2308-2310.
- Forster, J., Greig, P. D., Glynn, M. F. X. & al. (1989). Predictors of graft function following liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 21, 3356-3357.
- Fraedrich, G., Weber, C., Bernard, C., Hettwer, A. & Schlosser, V. (1989). Reduction of blood transfusion in open heart surgery by administration of high doses of aprotinin. Preliminary results. *J. Thorac, Cardio. Surg.*, 37, 89-91.
- Francavilla, A., Hagiya, M., Porter, K. A., Polimeno, L., Ihara, I. & Starzl, T. E. (1994). Augmenter of liver regeneration: its place in the universe of hepatic growth factors. *Hepatology*, 20, 747-757.
- Francis, J. L. & Armstrong, D. J. (1982). Acquired dysfibrinogenaemia in liver disease. *J. Clin. Pathol.*, 35, 667-672.

- Fritz, H. & Wunderer, G. (1983). Biochemistry and applications of aprotinin, the kallikrein inhibitor from bovine organs. *Drug. Res.*, 33, 479-494.
- Furie, B & Creter, D. (1981). Coagulation studies for severe liver disease detection in a gastroenterologic department. *Digestion*, 21, 244-247.
- Furie, B. C. & Furie, B. (1990). Molecular basis of vitamin K-dependent γ -carboxylation. *Blood*, 75, 1753-1762.
- Gallus, A. S., Lucas, C. R. & Hirsh, J. (1972). Coagulation studies in patients with acute infectious hepatitis. *Br. J. Haematol.*, 22, 761-771.
- García-Valdecasas, J. C., González, F. J., Grande, L. & al. (1992). Study of liver preservation: efficacy of a combined method using the UW solution. *Transplant. Proc.*, 24, 130-132.
- García-Valdecasas, J. C., Navasa, M. & Segura, J. (1994). Infections after liver transplantation: evaluation of perioperative risk factors. *Transplantation*, 5, 55-60.
- Gerlach, H., Rossaint, R., Bechstein, W. O., Blumhardt, G., Neuhaus, P. & Falke, K. (1993). "Goal-directed" transfusion management leads to distinct reduction of fluid requirement in liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 282-285.
- Gerlach, H., Rossaint, R., Slama, K. & al. (1993). No requirements for cryoprecipitate or platelet transfusion during liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 25, 1813-1816.
- Gerlach, H., Slama, K. J., Bechstein, W. O. & al. (1993). Retrospective statistical analysis of coagulation parameters after 250 liver transplantations. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 223-232.
- Glenn, T. M., Herlich, B. L. & Lefer, A. M. (1987). Protective action of a protease inhibitor in hemorrhagic shock. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 203, 292-304.
- Goliando, P. B., Ovcharenko, A. V. & Zhirnov, O. P. (1992). Inhibition of the reproduction of the influenza B virus by aprotinin. *Vopr. Virusol.*, 37, 144-146.
- Gómez-Arnau, J., de la Quintana, B., Carrera, A., Pascual, E., Arribas, M. J. & Guiral, M. G. (1993). Cuidados intraoperatorios y durante el postoperatorio inmediato. En: *Trasplante Hepático*. V. Cuervas-Mons Ed. Sandoz Pharma. 55-71.
- Gordon, R. D., Fung, J. J., Marckus, B. & al. (1986). The antibody cross-match in liver transplantation. *Surgery*, 100, 705-715.
- Gordon, R. D., Todo, S., Tzakis, A. G. & al. (1991). Liver transplantation under cyclosporine: a decade of experience. *Transplant. Proc.*, 23, 1393-1396.
- Gray, T. A., Buckley, B. M., Sealey, M. M., Smith, S. C. H., Tomlin, P. & McMaster, P. (1986). Plasma ionized calcium monitoring during liver transplantation. *Transplantation*, 41, 335-339.
- Green, A. J. & Ratnoff, O. D. (1974). Elevated antihemophilic factor (AHF, factor VIII) procoagulant activity and AHF like antigen in alcoholic cirrhosis of the liver. *J. Lab. Clin. Med.*, 83, 189-197.
- Green, G., Poller, L., Thomson, J. M. & Dymock, I. W. (1976). Factor VII as a marker of hepatocellular synthetic function in liver disease. *J. Clin. Pathol.*, 29, 971-975.

- Grenvik, A. & Gordon, R. (1987). Postoperative care and problems in liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 19, 26-33.
- Groenland, T. H. N., Porte, R. J., Bakker, C. M. & Stibbe, J. (1993). Hemostasis in heterotopic liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 213-217.
- Groh, J., Welte, M., Azad, S. C., Forst, H., Pratschke, E. & Kratzer, M. A. A. (1992). Does aprotinin affect blood loss in liver transplantation?. *Lancet*, 340, 173.
- Grosse, H., Lobbes, W., Frambach, M., Ringe, B. & Barthels, M. (1993). Influence of high-dose aprotinin on hemostasis and blood requirement in orthotopic liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 302-305.
- Grosse, H., Lobbes, W., Frambach, M., Von Broen, O., Ringe, B. & Barthels, M. (1991). The use of high dose aprotinin in liver transplantation: the influence on fibrinolysis and blood loss. *Thromb. Res.*, 63, 287-297.
- Grosse, H., Lobbes, W., Sato, M., Ringe, B. & Barthels, M. (1990). Systemic fibrinogenolysis in liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 22, 2303-2304.
- Guhenheim, J., Samuel, D., Reynes, M. & Bismuth, H. (1990). Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet*, 336, 519-523.
- Harder, M. P., Eijnsman, L., Roozendaal, K. J., van Oeveren, W. & Wildevuur, C. R. H. (1991). Aprotinin reduces intraoperative and postoperative blood loss in membrane oxygenator cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 51, 936-941.
- Harmon, D. C., Demirjlan, Z. & Ellman, L. (1979). Disseminated intravascular coagulation after peritoneal-venous shunt. *Ann. Inter. Med.*, 90, 774-776.
- Harper, P. L., Luddington, R. J., Carrell, R. W. & al. (1988). Protein C deficiency and portal thrombosis in liver transplantation in children. *Lancet*, 2, 924-927.
- Harper, P. L., Luddington, R. J., Jennings, I. & al. (1989). Coagulation changes following hepatic revascularization during liver transplantation. *Transplantation*, 48, 603-607.
- Himmelreich, G. & Riess, H. (1991). In vitro inhibition of platelet aggregation by liver preservation fluid UW solution. *Transplantation*, 52: 30-33.
- Himmelreich, G., Hundt, K., Bechstein, W. O., Rossaint, R., Neuhaus, P. & Riess, H. (1993). Influence of prostaglandin E₁ infusion on hemostasis in orthotopic liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 273-278.
- Himmelreich, G., Hundt, K., Isenberg, C., Bechstein, W. O., Neuhaus, P. & Riess, H. (1993). Thrombocytopenia and platelet dysfunction in orthotopic liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 209-212.
- Himmelreich, G., Hundt, K., Neuhaus, P., Roissant, R. & Riess, H. (1992). Decreased platelets aggregation after reperfusion in orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 53, 582-586.
- Himmelreich, G., Jochum, M., Bechstein, W. O. & al. (1994). Mediators of leukocyte activation play a role in disseminated intravascular coagulation during orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 57, 354-358.
- Himmelreich, G., Kierzek, B., Neuhaus, P., Slamer, K. J. & Riess, H. (1991). Fibrinolytic changes and the influence of the early perfusate in orthotopic liver transplantation with intraoperative aprotinin treatment. *Transplant. Proc.*, 23, 1936-1937.

- Hisanaga, H., Nakajima, Y., Wada, T. & al. (1993). Protective effect of the calcium channel blocker diltiazem on hepatic function following warm ischemia. *J. Surg. Res.*, 55, 404-410.
- Houvenaeghel, M., Lefevre, P., Samson, D., Dyen, J., Limet, L. & Manelli, J. C. (1989). Transfusion autologue par recueil peropératoire pendant les trasplantations orthotopiques du foi. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 8, 326-333.
- Howden, B. O., Jablonski, P., Thomas, A. C. & al. (1990). Liver preservation with UW solution. I. Evidence that hydroxyethyl starch is not essential. *Transplantation*, 49, 869-872.
- Huber, R., Kukla, D., Ruchlmann, A., Epp, O. & Formanek, H. (1970). The basic trypsin inhibitor of bovine pancreas. *Naturwissenschaften*, 57, 389.
- Hunt, B. J., Cottam, S., Segal, H., Ginsburg, R. & Potter, D. (1990). Inhibition by aprotinin of t-PA mediated fibrinolysis during orthotopic liver transplantation. *Lancet*, 336, 381.
- Hunt, B., Segal, H. & Yacoub, M. (1991). Monitoring heparin by the activated clotting time when aprotinin is used during cardiopulmonary bypass. *Thromb. Hemost.*, 65-1025.
- Hutchinson, D. E.,Genton, E., Porter, K. A. & al. (1968). Platelet changes following clinical and experimental hepatic homotransplantation. *Arch. Surg.*, 97, 27-33.
- Ickx, B., Pradier, O., Degroote, F. & al. (1993). Effect of two different dosages of aprotinin on perioperative blood loss during liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 300-301.
- Isai, H., Dolan, P., Sheil, A. G. R., Painter, D., Woodman, K. & Liu, W. G. (1992). The effect of modified University of Wisconsin solution and stable prostacyclin analogues on liver preservation. *Transplant. Proc.*, 24, 258-259.
- Jaffe, E. A. (1994). Biochemistry, immunology and cell biology. En: *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*. R. W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder & E. W. Salzman. Eds. J. B. Lippincott Company. Philadelphia. 718-744.
- John, L. C. H., Rees, G. M. & Kovacs, I. B. (1993). Aprotinin: an alternative explanation for the observed effect on glycoprotein Ib levels. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 106, 747-748.
- Joist, J. H. (1994). Hemostatic abnormalities in liver disease. En: *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*. R. W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder & E. W. Salzman. Eds. J. B. Lippincott Company. Philadelphia. 906-920.
- Kang, Y. (1993). Clinical use of synthetic antifibrinolytic agents during liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 258-261.
- Kang, Y. G., Borland, L. M., Picone, J. & Martin, L. K. (1989). Intraoperative coagulation changes in children undergoing liver transplantation. *Anesthesiology*, 71, 44-47.
- Kang, Y., Aggarwal, S & Freeman, J. A. (1987). Update on anesthesia for adult liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 19, 7-12.
- Kang, Y., De Wolf, A. M., Aggarwal, S., Campbell, E. & Martin, L. K. (1991). In vitro study of the effects of aprotinin on coagulation during orthotopic liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 23, 1934-1935.

- Kang, Y., Lewis, J. H., Navalgund, A. & al. (1987). Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. *Anesthesiology*, 66, 766-773.
- Kang, Y.G. (1986). Monitoring and treatment of coagulation. En: *Hepatic Transplantation*. P. M. Winter & Y. G. Kang Eds. New York, Praeger. 151-173.
- Kang, Y. (1993). Coagulation and liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 25, 2001-2005.
- Kaplan, A. P., Silverberg, M., Dunn, J. T. & Ghibrehiwet, B. (1982). Interaction of the clotting, kinin forming complement and fibrinolytic pathways in inflammation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 409, 25-37.
- Kemkes-Matthes, B., Bleyl, H. & Matthes, K.J. (1991). Coagulation activation in liver disease. *Thrombosis Res.*, 64, 253-261.
- Knechtle, S. J., Kalayoglu, M., D' Alessandro, A., M. & al. (1993). Histocompatibility and liver transplantation. *Surgery*, 114, 667-672.
- Kost, G. J., Jammal, M. A., Ward, R. E. & Safwat, A. M. (1986). Monitoring of ionized calcium during human hepatic transplantation. Critical values and their relevance to cardiac and hemodynamic management. *Am. J. Clin. Pathol.*, 86, 61-70.
- Kowalski, E., Kopec, M. & Wegrzynowicz, Z. (1963). Influence of fibrinogen degradation products (PDF) on platelet aggregation, adhesiveness and viscous metamorphosis. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 10, 406-413.
- Kraus, Th., W., Röhren, Th., Manner, M., Otto, G., Kauffmann, G. W. & Herfarth, Ch. (1992). Successful treatment of complete inferior vena cava thrombosis after liver transplantation by thrombolytic therapy. *Br. J. Surg.*, 79, 568-569.
- Kroll, M. H. (1994). Mechanisms of platelet activation. En: *Thrombosis and Hemorrhage*. J. Loscalzo & A. Shafer Eds. Blackwell Scientific Publications. 247-277.
- Kruithof, E. K. O., Kausijn, A., Tran-Thang, C. & Bachmann, F. (1984). Demonstration of a fast-acting inhibitor of plasminogen activator in human plasma. *Blood*, 64, 909-913.
- Kusne, S., Dummer, J. S., Singh, H. & al. (1988). Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine*, 67, 132-143.
- Langnas, A. N., Marujo, W., Stratta, R. J., Wood, R. P. & Shaw, B. W. (1991). Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *Am. J. Surg.*, 161, 76-83.
- Laskowski, M. & Kato, I. (1980). Protein inhibitors of proteinases. *Ann. Rev. Biochem.*, 49, 593-626.
- Laub, G. W., Riebman, J. B., Chen, Ch. & al. (1994). The impact of aprotinin on coronary artery bypass graft patency. *Chest*, 106, 1370-1375.
- Lechner, K., Niessner, H. & Thaler, E. (1977). Coagulation abnormalities in liver disease. *Semin. Thromb. Hemost.*, 4, 40-56.
- Lee, J. H. & Mintz, P. D. (1993). Graft versus host anti-Rho (D) following minor Rh-incompatible orthotopic liver transplantation. *Am. J. Hematol.*, 44, 168-171.
- Leebeek, F. W. G., Klufft, C., Knott, A. R., De Maat, M. P. M. & Wilson, J. H. P. (1991). A shift in balance between profibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis. *Gastroenterology*, 101, 1382-1390.

- Lemmer, J. H., Stanford, W., Bonney, S. L. & al. (1995). Aprotinin for coronary artery bypass grafting: effect on postoperative renal function. *Ann. Thorac. Surg.*, 59, 132-136.
- Lewis, J. H., Bontempo, F. A., Awad, S. A. & al. (1989). Liver transplantation: intraoperative changes in coagulation factors in 100 first transplants. *Hepatology*, 9, 710-714.
- Lewis, J. H., Bontempo, F. A., Cornell, F. & al. (1987). Blood use in liver transplantation. *Transfusion*, 27, 22-225.
- Lewis, J. H., Bontempo, F. A., Ragni, M. V. & Starzl, T. E. (1989). Antithrombin III during liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 21, 3543-3544.
- Lie, T. S., Seger, R., Hong, G. S., Preinsinger, H. & Ogawa, K. (1989). Protective effect of aprotinin on ischemic hepatocellular damage. *Transplantation*, 48, 396-399.
- Lord, R. A., Roath, O. S., Thompson, J. F., Chant, A. D. B. & Francis, J. L. (1992). Effect of aprotinin on neutrophil function after major vascular surgery. *Br. J. Surg.*, 79, 517-521.
- Lottenburg, R., Sjak-Shie, N., Fazlebas, T & Roberts, R. M. (1988). Aprotinin inhibits urokinase but not tissue-type plasminogen activator. *Thromb. Res.*, 49, 549-556.
- MacFarlane, R. G. (1964). An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature*, 202, 498-499.
- Mallet, S. V., Cox, D., Burroughs, A. K. & Rolles, K. (1990). Aprotinin and reduction of blood loss and liver requirements in orthotopic liver transplantation. *Lancet*, 336, 381.
- Mallet, S., Rolles, K., Cox, D., Burroughs, A. & Hunt, B. (1991). Intraoperative use of aprotinin (Trasylol) in orthotopic liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 23, 1931-1932.
- Mannucci, P. M. (1994). Nontransfusional modalities. En: *Thrombosis and Hemorrhage*. J. Loscalzo & A. Shafer Eds. Blackwell Scientific Publications. 1117-1135.
- Marino, I. R., Weber, T., Esquivel, C. D., T., Kang, Y. G., Starzl, T. E. & Duquesnoy, R. J. (1988). Intraoperative blood transfusion requirements and deficient hemostasis in highly alloimmunized patients undergoing liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 20, 1087-1089.
- Martin, L. K., Kang, Y. & De Wolf, A. M. (1991). Coagulation changes immediately following liver graft reperfusion. *Transplant. Proc.*, 23, 1946.
- Martinez, J. & Barsigian, C. (1994). Coagulopathy of liver failure and vitamin K deficiency. En: *Thrombosis and Hemorrhage*. J. Loscalzo & A. Shafer Eds. Blackwell Scientific Publications. 945-963.
- Martinez, J., MacDonald, K. A. & Palascak, J. E. (1983). The role of sialic acid in the disfibrinogenemia associated with the liver disease: Distribution of sialic acid on the constituent chains. *Blood*, 61, 1196-1202.
- Mazzaferro, V., Esquivel, C. O., Makowka, L. & al. (1989). Hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation: a medical or surgical event?. *Transplantation*, 47, 971-977.

- McDiarmid, S. V., Colonna, J. O., Shaked, A., Ament, M. E. & Busuttil, R. W. (1993). A comparison of renal function in cyclosporine and FK-506 treated patients after primary orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 56, 847-853.
- McNicol, G. P., Fletcher, A. P., Alkjaersig, N. & Sherry, S. (1962). The absorption, distribution and excretion of epsilon-aminocaproic acid following oral or intravenous administration to man. *J. Lab. Clin. Med.*, 59, 15-21.
- Monedero, P., Páramo, J. A., Carrascosa, F. & al. (1995). Reducción de los requerimientos de hemoderivados en el trasplante hepático con aprotinina. *Rev. Esp. Anestesiología Reanim.*, 42, 82-86.
- Mora, N. P., Cienfuegos, J. A., Bernaldo de Quirós, L. & al. (1987). Successful liver allograft function after 24-hour preservation: cumulative effects of prostacyclin plus verapamil. *Transplant. Proc.*, 19, 3932-3936.
- Mora, N. P., Klintmalm, G. B., Solomon, H., Goldstein, R. M., Gonwa, T. A. & Husberg, B. S. (1992). Survival after liver transplantation in 300 consecutive patients: the influence of age, clinical status, and pretransplant disease. *Transplant. Proc.*, 24, 156-157.
- Morgan, G. R., Harvey, P. R. C. & Strasberg, S. M. (1990). Aprotinin for the pre-treatment of liver allograft donors. *Transplantation*, 49, 1203.
- Motschman, T. L., Taswell, H. F., Brecher, M. E., Rettke, S. R., Wiesner, R. H. & Krom, R. A. F. (1989). Blood bank support of a liver transplantation program. *Mayo. Clin. Proc.*, 64, 103-111.
- Muñoz, S. J. & Maddrey, W. C. (1988). Major complications of acute and chronic liver disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 17, 265-287.
- Muñoz, S. J., Carabasi, A. R., Moritz, M. J., Jarrell, B. E. & Maddrey, W. C. (1989). Postoperative thrombocytopenia in liver transplant recipients: prognostic implications and treatment with high dose of γ -Globulin. *Transplant. Proc.*, 21, 3545-3546.
- Neuhaus, P., Bechstein, W. O., Lefèbre, B., Bumhardt, G., Slama, K. (1989). Effect of aprotinin on intraoperative bleeding and fibrinolysis in liver transplantation. *Lancet*, ii, 924-925.
- Nisbet-Brown, E. & Nusbacher, J. (1989). Blood transfusion and transplantation. En: *Clinical Practice of transfusion medicine*. L. D. Petz & S. N. Swisher Eds. Churchill Livingstone. 511-530.
- Nusbacher, J. (1985). Transfusion in organ transplantation. En: *Special considerations in transfusing the immunocompromised patient*. D. Smith & A. Silvergleid Eds. American Association of Blood Banks, Ar. VA. 55-77.
- Nyberg, S. L., Peshwa, M. V., Payne, W. D., Hu, W. S. & Cerra, F. B. (1993). Evolution of the bioartificial liver: the need for randomized clinical trials. *Am. J. Surg.*, 166, 512-521.
- Okamoto, S. & Hijikata, A. (1975). Rational approach to proteinase inhibitors. *Drug Design*, 6, 143-153.
- Oldhafer, K. J., Hauss, J., Spiegel, H. U., Gubernatis, G. & Pichlmayr, R. (1993). Tissue PO₂ and reperfusion injury in the transplanted liver after application of aprotinin. *Transplant. Proc.*, 25, 2555.

- Oldhafer, K. J., Schüttler, W., Wiehe, B., Hauss, J. & Pichlmayr, R. (1993). Treatment of preservation/reperfusion liver injury by the protease inhibitor aprotinin after cold ischemic storage. *Transplant. Proc.*, 25, 2380-2381.
- Organización Nacional de Trasplantes. Memoria 1994. Ministerio de Sanidad, Madrid.
- Otte, J. B. (1991). Recent developments in liver transplantation. Lessons from a 5-year experience. *J. Hepatol.*, 12, 386-393.
- Otte, J. B., De Ville de Goyet, J., Alberti, D. & al. (1990). The concept and technique of the split liver in clinical transplantation. *Surgery*, 107, 605-612.
- Ouimet, H. & Loscalzo, J. (1994). Fibrinolysis. En: *Thrombosis and Hemorrhage*. J. Loscalzo & A. Shafer Eds. Blackwell Scientific Publications. 127-145.
- Overlack, A., Stumpe, K. O., Kuehnert, M. & al. (1981). Evidence for participation of kinins in the antihypertensive effects of converting enzyme inhibitor. *Klin. Wochens. Chr.*, 59, 69-74.
- Owen, C. A., Rettke, S. R., Bowie, E. J. W. & al. (1987). Hemostatic evaluation of patients undergoing liver transplantation. *Mayo Clin. Proc.*, 62, 761-772.
- Palareti, G., De Rosa, V., Fortunato, G. & al. (1988). Control of haemostasis during orthotopic liver transplantation. *Fibrinolysis*, 2, 61-66.
- Palateri, G., Legnani, C., Mazziotti, A., Zanello, M., Sama, C. & Coccheri, S. (1993). The "lytic state" during orthotopic liver transplantation: plasminogen activators and other protease activities. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 290-291.
- Páramo, J. A., Rifón, J., Fernández, J., Cuesta, B. & Rocha, E. (1991). Thrombin activation and increased fibrinolysis in patients with chronic liver disease. *Blood Coag. Fibrinol.*, 2, 227-230.
- Patrassi, G. M., Viero, M., Sartori, G. & al. (1994). Aprotinin efficacy on intraoperative bleeding and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Transfusion*, 34, 507-511.
- Peerschke, E. I. B. (1994). Platelet membranes and receptors. En: *Thrombosis and Hemorrhage*. J. Loscalzo & A. Shafer Eds. Blackwell Scientific Publications. 219-245.
- Pensado, A., Gómez-Arnau, J., Cuervas-Mons, V. & al. (1991). Early onset acute renal failure after liver transplantation: an analysis of the risk factors and prognostic value in 72 liver transplants. *Trasplante*, 2, 19-24.
- Plevak, D. J., Halma, G. A., Forstrom, L. A. & al. (1988). Thrombocytopenia after liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 20, 630-633.
- Porte, R. J. (1993). Coagulation and fibrinolysis in orthotopic liver transplantation: current views and insights. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 191-196.
- Porte, R. J., Bontempo, F. A., Knot, E. A. R., Lewis, J. H., Kang, Y. G. & Starzl, T. E. (1989). Systemic effects of tissue plasminogen activator-associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 47, 978-984.

- Porte, R. J., Bontempo, F. A., Knot, E. A. R., Lewis, J. H., Kang, Y. G. & Starzl, T. E. (1989). Tissue-type-plasminogen-activator-associated fibrinolysis in orthotopic liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 21, 3542.
- Pugh, R. N. H., Murray-Lyon, I. M., Dawson, J. L., Pietroni, M. C. & Williams, R. (1973). Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.*, 60, 646-649.
- Rake, M. O., Pannell, G. & Flute, P. T. (1970). Intravascular coagulation in acute hepatic necrosis. *Lancet*, 3, 533-537.
- Ramsey, G. (1991). Red cell antibodies arising from solid organ transplants. *Transfusion*, 31, 76-86.
- Reding, R., Feyaerts, A., De Ville De Goyet, J., De Hemptinne, B. & Otte, J. B. (1991). Early graft loss after liver transplantation: etiology, chronology, and prognosis. *Transplant. Proc.*, 23, 1487-1488.
- Rettke, S. R., Janossy, T. A., Chantigian, R. C. & al. (1989). Hemodynamic and metabolic changes in hepatic transplantation. *Mayo Clin. Proc.*, 64, 232-240.
- Riaño Carrera, D., Martínez Casaña, P., Pérez-Cerdá, S., Dávila Muñoz, P. & Del Campo, I. (1992). Utility of the thromboelastograph in the administration of epsilon-aminocaproic acid (EACA) for severe fibrinolysis during liver transplantation. *Transplantology*, 3, 59-62.
- Riess, H., Jochum, M., Machleidt, W. & al. (1993). Role of leukocytes in hemostasis during orthotopic liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 197-208.
- Riess, H., Jochum, M., Machleidt, W., Himmelreich, G., Slama, K. J. & Steffen, R. (1991). Possible role of the phagocytic proteinases cathepsin B and elastase in orthotopic liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 23, 1947.
- Rijken, D. C., Wijngaards, G. & Welbergen, J. (1980). Relationship between tissue plasminogen activator and the activators in blood and the vascular wall. *Thromb. Res.*, 18, 815-820.
- Ritter, D. M., Owen, C. A., Bowie, E. J. & al. (1989). Evaluation of preoperative hematology-coagulation screening in liver transplantation. *Mayo Clin. Proc.*, 64, 216-223.
- Rock, W. A. (1984). Laboratory assessment of coagulation disorders in liver disease. *Clin. Lab. Med.*, 4, 419-442.
- Rodzynek, J. J. R., Preux, C., Leautaud, P., Abramovici, J., DiPaolo, A. & Delcourt, A. (1986). Diagnostic value of anti-thrombin III and amino-pyrene breath test in liver disease. *Arch. Intern. Med.*, 146, 677-680.
- Rosenberg, R. D. & Bauer, K. A. (1994). Prothrombinase generation and the regulation of coagulation. En: *Thrombosis and Hemorrhage*. J. Loscalzo & A. Shafer Eds. Blackwell Scientific Publications. 13-35.
- Royston, D. (1992). High-dose aprotinin therapy: a review of the first five years experience. *J. Cardiothorac. Anesth.*, 6, 76-100.
- Royston, D. (1993). Aprotinin therapy in heart and heart-lung transplantation. *J. Heart. Lung. Transplant.*, 12, 19-25.

- Royston, D., Bidstrup, B., Taylor, K. M. & Sapsford, R. N. (1987). Effect of aprotinin on needs for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Lancet*, 2, 1289-1291.
- Rozga, J., Williams, F., Ro, M. S. & al. (1993). Development of a bioartificial liver: properties and function of a Hollow-fiber module inoculated with liver cells. *Hepatology*, 17, 258-265.
- Sánchez Turrión, V. & Cuervas-Mons, V. (1994). Trasplante hepático. En: *Introducción al trasplante de órganos y tejidos*. V. Cuervas-Mons & J.L. del Castillo Olivares Eds. Editorial libro del año. Madrid. 255-288.
- Sanchez-Urdazpal, L., Gores, G. J., Ward, E. M. & al. (1993). Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology*, 17, 605-609.
- Sasaki, T., Pirsch, J. D., Ploeg, R. J. & al. (1993). Effects of DR mismatch on long-term graft survival in simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proc.*, 25, 237-238.
- Sassano J. J. The rapid infusion system. (1986). En: *Anesthetic and Perioperative: hepatic transplantation*. P. M. Winter & Y. G. Kang Eds. New York: Praeger. 120-134.
- Schafer, A. I. (1994). Coagulation cascade: an overview. En: *Thrombosis and Hemorrhage*. J. Loscalzo & A. Shafer Eds. Blackwell Scientific Publications. 3-12.
- Segal, H. C., Hunt, B. J., Cottam, S. & al. (1994). Fibrinolytic activity during orthotopic liver transplantation with and without aprotinin. *Transplantation*, 58, 1356-1360.
- Shaw, B. W., Gordon, R. D., Iwatsuki, S. & Starzl, T. E. (1985). Hepatic retransplantation. *Transplant. Proc.*, 17, 264-271.
- Shaw, B. W., Stratta R. J., Donovan, J. P., Langnas, A. N., Wood, R. P. & Markin, R. J. (1989). Postoperative care after liver transplantation. *Semin. Liver Dis.*, 9, 202-230.
- Siebeck, M., Fink, E., Weipert, J. & al. (1993). Inhibition of plasma kallikrein with aprotinin in porcine endotoxin shock. *J. Trauma*, 34, 193-198.
- Soilleux, H., Gillon, M. C., Mirand, A., Daibes, M., Leballe, F. & Ecoffey, C. (1995). Comparative effects of small and large aprotinin doses on bleeding during orthotopic liver transplantation. *Anesth. Analg.*, 80, 349-352.
- Stahl, R. L., Duncan, A., Hooks, M. A., Henderson, J. M., Millikan, W. J. & Warren, W. D. (1990). A hypercoagulable state follows orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 12, 553-558.
- Starzl, T. E. & Demetris, J. (1990). Candidacy, original disease and outcome. En: *Liver Transplantation*. T. E. Starzl & J. Demetris Eds. Year Book Medical Publishers. 119-130.
- Starzl, T. E., Demetris, A. J. & Van Thiel, D. (1989). Liver transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 321, 1012-1022.
- Starzl, T. E., Demetris, A. J. & Van Thiel, D. (1989). Liver transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 321, 1092-1099.
- Starzl, T. E., Demetris, A. J., Murase, N., Ildstad, S., Ricordi, C. & Trucco, M. (1992). Cell migration, chimerism, and graft acceptance. *Lancet*, 339, 1579-1582.

- Starzl, T. E., Groth, C. G., Brettschneider L. & al. (1968). Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann. Surg.*, 168, 392-415.
- Starzl, T. E., Marchioro, T. L., von Kaulla, K. N., Herman, G., Britain, R. S. & Waddell, W. R. (1963). Homotransplantation of the liver in human. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 117, 659-676.
- Stieber, A. C., Zetti, G., Todo, S. & al. (1990). The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation. *Ann. Surg.*, 213, 199-206.
- Stratta, R. J., Wood, R. P., Langnas, A. N. & al. (1990). The impact of extended preservation on clinical liver transplantation. *Transplantation*, 50, 438-443.
- Straub, P. W. (1977). Diffuse intravascular coagulation in liver disease?. *Semin. Thromb. Haemost.*, 4, 29-39.
- Suárez, M., Sangro, B., Herrero, J. I. & al. (1993). Effectiveness of aprotinin in orthotopic liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 292- 296.
- Suberbielle, C., Caillat-Zucman, S., Legendre, Ch. & al. (1994). Peripheral microchimerism in long-term cadaveric-kidney allograft recipients. *Lancet*, 343, 1468-1469.
- The U. S. Multicenter FK 506 Liver Study Group. (1994). A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 331, 1110-1115.
- Thomas, D. P., Ream, V. J. & Stuart, R. K. (1967). Platelet aggregation in patients with Laennec's cirrhosis of the liver. *N. Engl. J. Med.*, 278, 1344-1348.
- Thompson, J. F., Roath, O. S., Francis, J. L., Webster, J. H. H. & Chant, A. D. B. (1990). Aprotinin in peripheral vascular surgery. *Lancet*, 331, 911.
- Thorsen, S. (1975). Differences in the binding modified by native plasminogen and plasminogen modified by proteolytic degradation. Influence of omega-aminocarboxy-proteolytic degradation. *Biochim. Biophys. Acta*, 393, 55-65.
- Turrión, V. S., Mora, N. P., Cofer, J. B. & al. (1991). Retrospective evaluation of liver transplantation for cirrhosis: a comparative study of 100 patients with or without previous porto-systemic shunt. *Transplant. Proc.*, 23, 1570-1571.
- Turrión, V. S., Mora, N. P., Herrera, J. & al. (1992). Surgical aspects of the first 150 liver transplants at a multicenter program in Madrid. *Transplant. Proc.*, 24, 158-159.
- Tzakis, A., Todo, S. & Starzl, T. E. (1989). Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann. Surg.*, 210, 649-652.
- UNOS releases 1992 transplant statistics. UNOS update 1993; 9:9.
- Van der Besselaar, A. M. H. P., Dirven, R. & Bertina, R. M. (1993). Tissue factor-induced coagulation can be inhibited by aprotinin (Trasylol). *Thromb. Haemost.*, 69, 298-299.
- Van der Hulst, V. P., Henny, C. P., Moulijn, A. C. & al. (1989). Veno-venous bypass without systemic heparinization using a centrifugal pump: a blind comparison of a heparin bonded circuit versus a non heparin bonded circuit. *J. Cardiovasc. Surg.*, 30, 118-123.

- Van der Walt, J. A., Gomperts, E. D., Kew, M. C. & al. (1977). Hemostatic factors in primary hepatocellular cancer. *Cancer*, 40, 1593-1603.
- Van Oeveren, W., Eijssman, L., Roozendaal, K. J. & Wildevuur, C. R. H. (1988). Platelet preservation by aprotinin during cardiopulmonary by-pass. *Lancet*, 1, 644.
- Van Oeveren, W., Harder, M. P., Roozendaal, K. J., Eijssman, L. & Wildevuur, C. R. H. (1990). Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 99, 788-797.
- Vane, J. R., Anggard, E. E. & Botting, R. M. (1990). Regulatory functions of the vascular endothelium. *N. Engl. J. Med.*, 323, 27-36.
- Verstraete, M. (1882). Clinical applications of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs*, 29, 236-261.
- Vigano, S., Mannucci, P., D'Angelo, A. & al. (1985). The significance of protein C antigen in acute and chronic liver biliary disease. *Am. J. Clin. Pathol.*, 84, 454-458.
- Vigouroux, C., Moncorgé, C., Calmus, Y. & al. (1992). Infections à cytomegalovirus chez les transplantés hépatiques, détermination de groupes à risque. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 16, 260-263.
- Violi, F., Ferro, D., Basili, S. & al. (1993). Hyperfibrinolysis resulting from clotting activation in patients with different degrees of cirrhosis. *Hepatology*, 17, 78-83.
- Virji, M. A., Aggarwal, S. & Kang, Y. (1989). Alterations in plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor during liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 21, 3450-3541.
- von Kaulla, K. N., Kaye, H., von Kaulla, E., Marchioro, T.L. & Starzl, T. E. (1966). Changes in blood coagulation before and after hepatectomy on transplantation in dogs and man. *Ann. Surg.*, 92, 71-79.
- Wall, W. J., Grant, D. R., Duff, J. H. & al. (1987). Blood transfusion requirements and renal function in patients undergoing liver transplantation without venous bypass. *Transplant. Proc.*, 19, 17-20.
- Wall, W. J., Grant, D. R., Duff, J. H., Kutt, J. L., Ghent, C. N. & Bloch, M. S. (1987). Liver transplantation without venous bypass. *Transplantation*, 43, 56-61.
- Wang, J. S., Lin, C. Y., Hung, W. T. & Karp, R. B. (1992). Monitoring of heparin-induced anticoagulation with kaolin-activated clotting time in cardiac surgical patients treated with aprotinin. *Anesthesiology*, 77, 1080-1084.
- Wang, J. S., Lin, C. Y., Hung, W. T., Thisted, R. A. & Karp, R. B. (1992). In vitro effects of aprotinin on activated clotting time measured with different activators. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 104, 1135-1140.
- Warr, T. A., Mohan Rao, L. V. & Rapaport, S. I. (1989). Human plasma extrinsic pathway inhibitor activity: II. Plasma levels in disseminated intravascular coagulation and hepato-cellular disease. *Blood*, 74, 994-998.
- Weber, T., Marino, I. R., Kang, Y. G., Esquivel, C. D., Starzl, T. E. & Duquesnoy, R. J. (1989). Intraoperative blood transfusions in highly alloimmunized patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 47, 797-801.

- Weiss, M. E., Adkinson, N. F. & Hirschman, C. A. (1989). Evaluation of allergic drug reaction in the perioperative period. *Anesthesiology*, 71, 483-486.
- Welch, C. S. (1955). A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant. Bull.*, 2, 54.
- Welte, M., Groh, J., Azad, S., Anthuber, M., Haller, M. & Kratzer, A. (1993). Effect of aprotinin on coagulation parameters in liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 19, 297-299.
- Werle, E. (1972). Trasylol: a short survey on its history, biochemistry and activities. *New aspects of Trasylol therapy*. Schattauer, Stuttgart-New York. 9-16.
- Whittington, P. F. & Balistreri, W. F. (1991). Liver transplantation in pediatrics: indications, contraindications, and pretransplant management. *J. Pediatr.*, 118, 169-177.
- Wiman, B. (1980). On the reaction of plasmin or plasmin-streptokinase complex with aprotinin or alpha 2 antiplasmin. *Thromb. Res.*, 17, 143-152.
- Wu, A. H. B., Bracey, A., Bryan-Brown, C. W., Harper, J. V. & Burrit, M. F. (1987). Ionized calcium monitoring during liver transplantation. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 111, 935-938.
- Wüthrich, B., Schmid, P., Schmid, E. R., Tornic, M. & Johansson, S. G. O. (1992). IgE-mediated anaphylactic reaction to aprotinin during anaesthesia. *Lancet*, 340, 173-174.
- Yanaga, K., Tzakis, A. G., Shimada, M. & al. (1988). Reversal of hypersplenism following orthotopic liver transplantation. *Ann. Surg.*, 210, 180-183.
- Yoshikawa, Y., Sakata, Y., Toda, G. & Oka, H. (1988). The acquired vitamin K-dependent γ -carboxylation deficiency in hepatocellular carcinoma involves not only prothrombin, but also protein C. *Hepatology*, 8, 524-530.
- Yu, W., Coddington, D & Bitter-Suermann, H. (1990). Rat liver preservation. II. Combining UW solution with Eurocollins solution or Ringer's lactate abrogates its protective effect. *Transplant. Int.*, 3, 238-240.

UNIVERSIDAD
 FACULTAD DE
 ODONTOLÓGICA
 FACULTAD DE MEDICINA
 BIBLIOTECA