

Hospital Pediátrico Docente "William Soler". Cardiocentro

## ANTIFIBRINOLÍTICOS. USO EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR PEDIÁTRICA

Dr. Nelson Peña Bazain,<sup>1</sup> Dr. Aldo Pavón Canseco,<sup>1</sup> Dr. Antolín Romero Suárez,<sup>2</sup> Dr. Blas Hernández Suárez<sup>1</sup> y Dr. Alexis González Páez<sup>3</sup>

### RESUMEN

---

La técnica de circulación extracorpórea (CEC) utilizada rutinariamente en la cirugía cardiovascular pediátrica se considera en la actualidad un procedimiento seguro; sin embargo, implica serias perturbaciones hemobiológicas con gran riesgo de sangramiento y necesidad de transfusiones sanguíneas. El uso profiláctico de drogas antifibrinolíticas (ácido épsilon aminocaproico, ácido tranexámico y aprotinina) en estos procedimientos parece ser útil para disminuir las pérdidas sanguíneas y los requerimientos transfusionales. Con el objetivo de contribuir a la búsqueda de argumentos para su empleo, se hizo una revisión de este tema en la cirugía cardiopediátrica. La mayoría de las investigaciones publicadas confirman la efectividad de los antifibrinolíticos administrados profilácticamente, pero muchos estudios serán necesarios aún para llegar a conclusiones definitivas.

*Descriptores DeCS:* CIRCULACION EXTRACORPOREA; PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS CARDIOVASCULARES; AGENTES ANTIFIBRINOLITICOS; PEDIATRIA.

---

El excesivo sangramiento durante el trans y posoperatorio de la cirugía cardiovascular continúa siendo motivo de preocupación. El uso rutinario de la técnica de circulación extracorpórea (CEC) en la cirugía cardíaca se considera en la actualidad como un procedimiento seguro, pero no es desconocido el gran número de perturbaciones hemobiológicas que se

desencadenan. Diferentes mecanismos son activados por el extenso contacto entre la sangre y las superficies sintéticas del circuito extracorpóreo, con inclusión del sistema de coagulación y el fibrinolítico, sistema quinina y el del complemento.<sup>1</sup>

La toma de conciencia de los riesgos de la transfusión sanguínea homóloga ha obligado a adoptar una estrategia trans-

---

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación.

<sup>2</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Fisiología. Profesor Auxiliar.

<sup>3</sup> Residente de 2do. año en Anestesiología y Reanimación.

fusional, de la cual no quedan al margen todos los profesionales que de una forma u otra intervienen en la cirugía cardiovascular. En especial las operaciones cardiopediátricas se asocian con pérdidas sanguíneas importantes y la necesidad de transfusiones alogénicas durante las primeras 24 horas de la intervención.<sup>2</sup> Factores específicos de los niños desempeñan un papel importante en el desarrollo de severos trastornos hemostáticos.

Los neonatos muestran una importante dilución de los factores de la coagulación con bajos niveles de fibrinógeno;<sup>3</sup> los niños cardiopatas con peso menor de 10 kg tienen disminución de la agregación plaquetaria<sup>4</sup> y los que sufren cardiopatías congénitas cianóticas presentan trombocitopenia inversamente relacionada con la saturación arterial de oxígeno<sup>5</sup> y disminución de los niveles del factor de von Willebrand.<sup>6</sup>

Aproximadamente el 10 % de los pacientes receptores de sangre y hemoderivados manifiestan alguna reacción transfusional.<sup>7,8</sup>

1. De tipo inmunológico: Hemólisis (incompatibilidad entre glóbulos rojos, leucocitos, plaquetas o componentes plasmáticos), aloinmunización, inmunosupresión y daño pulmonar agudo (mediado por leucoaglutininas y anticuerpos leucocitarios).
2. De tipo no inmunológico: Infecciones (hepatitis, VIH, citomegalovirus, contaminación bacteriana y *shock* endotóxico), insuficiencia cardíaca congestiva (sobrecarga circulatoria), reacciones febriles, embolismos, complicaciones metabólicas y dilucionales.

Muchas estrategias no farmacológicas se han explorado en un esfuerzo por disminuir la morbilidad asociada con la transfusión de hemoderivados durante las

intervenciones quirúrgicas. Se aceptan actualmente la donación preoperatoria, la hemodilución normovolémica, la recuperación de sangre trans y posoperatoria y el empleo de técnicas anestésicas que disminuyen el riesgo de sangramiento transoperatorio.<sup>9-11</sup> Algunas técnicas han demostrado ser exitosas, pero a su vez encuentran objeciones en la cirugía cardiovascular pediátrica. La donación de sangre autógena está relativamente contraindicada en pacientes con menos de 30 kilogramos (kg) de peso<sup>10</sup> y la hemodilución normovolémica aguda en pacientes con cardiopatías.<sup>9-12</sup> En ambas un escollo importante será el lograr la vía venosa para la flebotomía. La plasmaféresis no es un proceder inocuo y al igual que la autotransfusión mecánica requiere un alto apoyo financiero.

Recientemente ha recibido mucha atención la administración profiláctica de drogas antifibrinolíticas para reducir el sangramiento asociado con la CEC y la necesidad de transfusión sanguínea.<sup>13</sup> Este método farmacológico tiene la ventaja de estar fácilmente disponible, evitar el uso de equipos costosos, tener una administración sencilla y realizar la administración profiláctica antes que terapéutica.<sup>14</sup>

## AGENTES ANTIFIBRINOLÍTICOS

Los agentes antifibrinolíticos sintéticos, ácido épsilon aminocaproico (AEAC) y ácido tranexámico (AT) y la aprotinina (AP), un antifibrinolítico natural, han ido ganando popularidad en la medida que se ha comprobado su eficacia en la reducción del sangramiento excesivo y la consecuente disminución del uso de productos sanguíneos homólogos en la cirugía cardíaca.<sup>15-17</sup>

Los antecedentes de intervenciones farmacológicas para restaurar la coagulación normal, pueden remontarse a publica-

ciones aisladas en la literatura de cirugía cardíaca durante los años 60 y 70. Los estudios de *Royston*<sup>18</sup> y *Oeveren*<sup>19</sup> en 1987 relacionados con la eficacia de la AP, aceleraron el interés por esta droga y los otros antifibrinolíticos. El AEAC fue reportado por *Marín*<sup>20</sup> en el año 1984 usado como modalidad terapéutica para corregir el excesivo sangramiento al terminar la CEC; el uso del AT fue difundido por *Horrow*<sup>21</sup> en 1990. Actualmente se reconoce que cada uno de estos agentes pueden desempeñar un papel importante en la prevención del sangramiento y la transfusión sanguínea en cirugía cardíaca.<sup>22</sup>

## ÁCIDO ÉPSILON AMINOCAPROICO Y ÁCIDO TRANEXÁMICO

Estos agentes antifibrinolíticos son moléculas pequeñas, con pesos de 131 y 157 *daltons* respectivamente. La comparación entre ellos ha aportado resultados semejantes, la diferencia más significativa es que el AT es 10 veces más potente que el AEAC, pero ambos tienen similares propiedades farmacológicas. Su mecanismo de acción es bloquear la fibrinólisis al impedir la unión del plasminógeno con la fibrina, pues forman un complejo reversible con el plasminógeno o la plasmina y saturan el sitio de unión de la lisina.<sup>20,23</sup> Estas drogas bloquean la disolución del coágulo prematuramente, por lo que serán inefectivas cuando la coagulación ha ocurrido.

La vida media plasmática de ambas drogas es aproximadamente de 80 a 120 minutos y se excretan rápidamente en orina en su forma activa.<sup>22</sup>

Algunos estudios<sup>21,24-27</sup> han demostrado la eficacia del AEAC y el AT administrados profilácticamente antes de realizarse la incisión de piel, esto parece estar relacionado con la preservación de la

función plaquetaria por reducción del efecto de la plasmina sobre los receptores plaquetarios Gp Ib.<sup>23</sup>

El AEAC también tiene efecto antiplasmático directo, lo cual inhibe la liberación de plasmina, además bloquea el aumento de los niveles de betagluconidasa, enzima liberada por los lisosomas durante la CEC como resultado del daño celular que se produce.<sup>28</sup>

Estudios realizados en pacientes pediátricos cardiopatas intervenidos quirúrgicamente y tratados con los antifibrinolíticos sintéticos, reportan la disminución efectiva del sangramiento posoperatorio en niños con cardiopatías cianóticas, pero no resultó efectivo en enfermedades cardíacas acianóticas.<sup>29,30</sup>

*Guay*<sup>2</sup> plantea que se requieren estudios más amplios para llegar a conclusiones definitivas respecto al uso de estos agentes en operaciones cardiopediátricas.

Con relación al potencial de riesgo de los antifibrinolíticos sintéticos para inducir complicaciones trombóticas, han existido algunas inquietudes. Basado en los fenómenos adversos reportados en la literatura médica los riesgos son menores que con la AP y se piensa que se deba a los limitados sitios de acción del AEAC y el AT y a su menor grado de actividad protrombótica;<sup>22</sup> sin embargo, los estudios realizados en adultos y niños mayores no pueden ser aplicados a los neonatos, porque su sistema fibrinolítico es significativamente diferente: los niveles de plasminógeno son menores y presentan una elevación del activador hístico del plasminógeno en relación con el inhibidor del activador hístico del plasminógeno, lo cual conduce a un estado hiperfibrinolítico.<sup>31</sup>

El esquema de dosificación para el AEAC incluye una dosis de carga de 50 a 250 mg/kg de peso seguido por una dosis de mantenimiento de 10 a 15 mg/kg/h y

aproximadamente la décima parte de este esquema cuando se utiliza el AT.<sup>22</sup>

## APROTININA

La AP es un polipéptido natural, aislado del tejido pulmonar bovino con peso molecular de 6 512 *daltons*, compuesto por 58 aminoácidos. Tiene actividad efectiva contra la tripsina, la plasmina, el complejo plasma estreptoquinasa, la calicreína hística y la plasmática. La inhibición enzimática es dependiente de la concentración de AP y por ejemplo, la inhibición efectiva de la plasmina requiere de 125 unidades inhibitorias de calicreína (UIC)/mL, mientras la inhibición de la calicreína plasmática necesita una concentración de 250 a 500 UIC/mL de AP.<sup>22</sup>

Parece ser que los diferentes efectos de la AP están estrechamente relacionados.<sup>13,22,32</sup> La inhibición de la plasmina manifiesta su acción antifibrinolítica y también la preservación de las funciones plaquetarias por bloqueo de la hidrólisis de los receptores glicoproteicos, para contribuir de este modo a su actividad hemostática. Esta inhibición es la que apoya principalmente una potencial actividad protrombótica. La actividad anticalicreínica plasmática y la inhibición de la activación del factor XII contribuyen a bloquear la fase de contacto de la hemostasis, a disminuir la generación de trombina y así ejercer una actividad antiagregante y protectora plaquetaria.

La implicación del factor XII en la fibrinólisis hace pensar que su bloqueo reduciría el potencial fibrinolítico. La inhibición de la calicreína reduce la respuesta del organismo a la agresión quirúrgica al reducir la cascada del complemento, inhibir la formación de quinina y disminuir la estimulación y

activación de los neutrófilos polimorfonucleares con la consecuente inhibición de la respuesta inflamatoria sistémica. Finalmente la inhibición de la proteína C activada favorecería, más bien el carácter protrombótico de la AP.

Esta droga tiene una vida media de eliminación caracterizada por 2 fases, una inicial de 0,7 horas (distribución al espacio extracelular), y una final de 7 horas (acumulación en cartílagos y riñones). Los efectos renales atribuidos a la droga parecen corresponder a la gran avidez de los túbulos renales proximales por ella.<sup>22</sup>

Por otra parte se ha comprobado la capacidad de la AP para prolongar el tiempo de coagulación activado (TCA) y la mala interpretación de sus resultados al tener en cuenta que es el método más generalizado de monitoreo de la coagulación durante la CEC. Inicialmente se pensó que este efecto se debía a propiedades anticoagulantes de la AP; sin embargo se ha demostrado que el fenómeno es un artefacto resultante de la interacción de la AP con la celite usada como activador de la prueba de TCA (Hemochron), por ello se recomienda monitorear con caolín en presencia de AP.<sup>33,34</sup>

En cirugía cardiovascular pediátrica la AP ayuda a prevenir los trastornos hemostáticos y la respuesta inflamatoria asociada con la CEC, que en estos pacientes es más pronunciada, pues los niveles de tromboxano durante la derivación cardiopulmonar están inversamente relacionados con la edad.<sup>35</sup> No obstante, resulta imposible presentar una línea definitiva y concluyente relacionada con la disminución del sangramiento y la reposición de 4 hemoderivados, debido a los resultados contradictorios reportados en la literatura médica. Algunos autores<sup>16,36-38</sup> confirman y aprueban su utilización, otros<sup>39,40</sup> no han hallado resultados alentadores y Carrel<sup>41</sup>

demonstró que el efecto beneficioso de altas dosis de AP solamente era evidente en operaciones de malformaciones cardíacas de gran complejidad y sugirió que su uso no debía extenderse a intervenciones de rutina.

Dependiendo de la dosis administrada, diferentes mecanismos predominan y determinan los efectos de esta droga,<sup>13</sup> lo que ha originado múltiples estudios en busca de dosis adecuadas con menor repercusión económica y menos efectos adversos, porque si bien, es a la que más beneficios se le ha adjudicado en relación con su efecto hemostático, es también la que más se ha relacionado con reacciones anafilácticas,<sup>42</sup> procesos tromboembólicos<sup>43</sup> y disfunción renal posoperatoria.<sup>44</sup>

La AP se ha administrado con diferentes esquemas de tratamiento:<sup>45,46</sup>

- Altas dosis: 30 000 UIC/kg durante 30 minutos tras la inducción de la anestesia, seguido de una infusión continua de 10 000 UIC/kg/min hasta el final de la operación y 30 000 UIC/kg en el cebado de la máquina de CEC.
- Bajas dosis: La mitad de las dosis descritas anteriormente.
- Dosis única en el cebado de la máquina de CEC: 30 000 UIC/kg.
- Dosis única en el posoperatorio: 30 000 UIC/kg al concluir el acto quirúrgico.

## CONCLUSIONES

La mayoría de los estudios publicados confirman la eficacia de los anti-fibrinolíticos administrados profilácticamente en cirugía cardiovascular, pero muchos estudios comparativos serán necesarios para determinar también la eficiencia de éstos al valorar la relación costo-riesgo-beneficio. En este sentido no sólo se puede tener en cuenta el costo de las drogas, ya que otros muchos factores avalarían o no el beneficio de este tratamiento. No se puede desestimar la repercusión que tendrían sobre la estada en el salón de operaciones, en la unidad de cuidados intensivos y la intrahospitalaria en general, la necesidad de reintervenciones, los efectos secundarios y sus consecuencias y la repercusión de salud, social y económica de la transfusión sanguínea, que en pediatría tiene sus particularidades, especialmente por los pequeños volúmenes que se transfunden, lo que por razones de bioseguridad hace que el resto de la unidad que no se utilice se descarte.

Independientemente de lo controvertido del tema con respecto al uso de los antifibrinolíticos en la cirugía cardiovascular pediátrica, como técnica farmacológica para disminuir la transfusión homóloga, ésta no puede ser desestimada, aunque tampoco puede sustituir a la cirugía meticulosa y a los cuidados anestésicos.

## SUMMARY

---

Extracorporeal circulation technique (ECC), used routinely in pediatric cardiovascular surgery, in present time regarded as a safe procedure, however, involve serious hemobiological disturbances, with a high risk of bleedings and the need of blood transfusions. Prophylactic use of antifibrinolytic drugs (Y aminocaproic acid, traxenamic acid, and aprotinin) in theses procedures, seems to be useful to decrease blood losses and transfusion requirements. We made a review of this topic in cardio-pediatric surgery with the aim of search a reasoning of its use. Most of the published researches confirm effectiveness of antifibrinolytics given in a prophylactic way, but further studies will be necessary to make definitive conclusions.

*Subject headings:* EXTRACORPORAL CIRCULATION; CARDIOVASCULAR SURGICAL PROCEDURES; ANTIFIBRINOLITIC AGENTS; PEDIATRICS.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grossmann R, Babin Ebell J, Misoph M, Schwender S, Newkam K, Hickethier TH, et al. Changes in coagulation and fibrinolytic parameters caused by extracorporeal circulation. *Heart Vessels* 1996;11:310-7.
2. Guay J, Rivard G. Mediastinal bleeding after cardiopulmonary bypass in pediatric patients. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1955-60.
3. Kern FH, Morana NJ, Sears JJ, Hickey PR. Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992;54:541-6.
4. Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Wege N, Dapper F, Hempelmann G. Aprotinin in pediatric cardiac operations: platelet function, blood loss, and use of homologous blood. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1460-6.
5. Gross S, Keefer V, Liebman J. The platelets in cyanotic congenital heart disease. *Pediatrics* 1968;42:651-8.
6. Gill JC, Wilson AD, Endres-Brooks J, Montgo mery RR. Loss of largest von Willebrand factor multimers from the plasma of patients with congenital cardiac defects. *Blood* 1986;67:758-61.
7. Contreras M, De Silva M. Acute transfusion reactions. *Baillieres Clin Anaesthesiol* 1997;11:205-18.
8. Fariñas F, Muñoz M, García JJ, Ruiz MD, Morell M. Inmunosupresión inducida por transfusión de sangre homóloga. *Sangre* 1998;43:213-7.
9. Herrera E, Schwander D. Cómo disminuir las transfusiones homólogas. Estudio retrospectivo. *Rev Mex Anesthesiol* 1994;17:120-5.
10. Hardy JF, Belisle S, Janvier G, Samama M. Reduction in requirements for allogenic blood products: nonpharmacologic methods. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1935-43.
11. John LC, Deverall PB. Current methods to reduce the adverse hematological consequences of cardiopulmonary bypass. *Br J Clin Pract* 1996;50(4):203-6.
12. Komar B. Técnicas de ahorro de sangre en pediatría. En: Baron JF, Reyes C. *Técnicas de ahorro de sangre*. Buenos Aires: «La Ley» S.A.E. e I. Avellaneda; 1997:209-20.
13. Janssens M, Hartstein G, David JL. Reduction in requirements for allogenic blood products: Pharmacologic methods. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1944-50.
14. Hardy JF, Sylvain B. Natural and synthetic antifibrinolytics in adult cardiac surgery: efficacy, effectiveness and efficiency. *Can J Anaesthesiol* 1994;41(11):1104-12.
15. Penta de Peppo A, Pierri MD, Scafuri A, De Paulis R, Colantuono G, Caprara E, et al. Intraoperative antifibrinolysis and blood-saving techniques in cardiac surgery. Prospective trial of 3 antifibrinolytic drugs. *Tex Heart Inst J* 1995;22(3):231-6.
16. Jonas RA. Advances in surgical care of infants and children with congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr* 1995;7(5):572-9.
17. Fremes SE, Wong BI, Lee E, Mai R, Christakis GT, McLean RF, et al. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of posoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1994;58(6):1580-8.
18. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusions after repeat open heart surgery. *Lancet* 1987;2:1289-91.
19. Oeveren W. van, Jansen NJG, Bidstrup BP. Effect of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987;44:640-5.
20. Marin HM. Hemostatic mechanism in extracorporeal circulation. *Arch Surg* 1964;88:988-98.
21. Horrow JC, Hlavacek J, Strong MD. Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:70-4.
22. Rosengart TK. Pharmacologic approaches to coagulation (Aprotinin, Epsilon amino caproic acid, DDAVP, Tranexamic acid therapy). En: Krieger KH, Wayne O. *Blood conservation in cardiac surgery*. New York: Springer Verlag, 1998:381-95.
23. Hardy JF, Desroches J. Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery. *Can J Anesthesiol* 1992;39:353-65.
24. Del Rossi AJ, Cernaianu AC, Botros S, Lemole GM, Moore R. Prophylactic treatment of post perfusion bleeding using EACA. *Chest* 1989;96:27-30.
25. Coffey A, Pittman J, Halbrook H, Fehrenbacher J, Beckman D, Hormuth D. The use of tranexamic acid to reduce postoperative bleeding following cardiac surgery: a double-blind randomized trial. *Am Surg* 1995;61(7):566-8.

26. Dayly PO, Lamphere JA, Dembitsky WP, Adamson RM, Dans NF. Effect of prophylactic epsilon-aminocaproic acid on blood loss and transfusion requirements in patients undergoing first-time coronary artery bypass grafting. A randomized, prospective double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108(1):99-106.
27. Karski JM, Teasdale SJ, Norman PH, Carroll JA, Weisel RD, Glynn MF. Prevention of postbypass bleeding with tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid. *J Cardiothorac Vasc Anesthesiol* 1993;7:431-5.
28. Arom KV, Emery RW. Decreased postoperative drainage with addition of EACA before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1108-13.
29. Mac Clure PD, Izsak J. The use of epsilon-aminocaproic acid to reduce bleeding during cardiac bypass in children with congenital heart disease. *Anesthesiology* 1974;40:604-8.
30. Reichert C, Zonis Z, Seear M, Sett S. Effect of tranexamic acid on blood loss following cardiac surgery in children (abstract). *Can J Anaesthesiol* 1995;42:A55.
31. Hocker JR, Saving KL. Fatal aortic thrombosis in a neonate during infusion of epsilon aminocaproic acid. *J Pediatr Surg* 1995;30:1490-2.
32. Samama CM, Drouet L. Aprotinina en cirugía. En: Baron JF, Reyes C. Técnicas de ahorro de sangre. «La Ley» S.A.E.eI. Avellaneda. Buenos Aires. Argentina. 1997:419-434.
33. Dobkowski WB, Murkin JM. A risk benefit assessment of aprotinin in cardiac surgical procedures. *Drug Safety* 1998;18:21-41.
34. Dietrich W, Jochum M. Effect of celite and kaolin on activated clotting time in the presence of aprotinin: activated clotting time is reduced by binding of aprotinin to kaolin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:177.
35. Greeley WJ, Bushman GA, Kong DL, Oldham HN, Peterson MB. Effects of cardiopulmonary bypass on eicosanid metabolism during pediatric cardiovascular surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:842-9.
36. Ohuchi H, Okabe H, Nagata N, Kaneko Y. Aprotinin reduces homologous blood transfusions when pediatric cardiac surgery must be redone. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1996;44:1980-5.
37. D'Errico CC, Shayewitz JR, Martindale SJ, Mosca RS, Bone EL. The efficacy and costs of aprotinin in children undergoing reoperative open heart surgery. *Anesth Analg* 1996;83:1193-9.
38. Herynkopf F, Luchese F, Pereira E, Kalil R, Prates P, Nesralla IA. Aprotinin in children undergoing correction of congenital heart defects. A double-blind pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:517-21.
39. Bold J, Knothe C, Zick Mann B, Wege N, Dapper F, Hempelman G. Comparison of two aprotinin dosage regimens in pediatric patients having cardiac operations. Influence on platelets function and blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:705-11.
40. Davies MJ, Allen A, Kort H, Weerasena NA, Rocco D, Paul CL, et al. Prospective randomized double blind study of high-dose aprotinin in pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:497-503.
41. Carrel TP, Schwanda M, Wogt PR, Turina MI. Aprotinin in pediatric cardiac operations: A benefit in complex malformations and with high doses regimen only. *Ann Thorac Surg* 1998;66:153-8.
42. Cottineau C, Moreau X, Drouet M, De Brux JL, Brenet O, Delhumeau A. Anaphylactic shock during the use of high doses of aprotinin in cardiac surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12(6):590-3.
43. Westaby S, Forni A, Dunning J, Giannopoulos N, O Regan D, Drossos G, et al. Aprotinin and bleeding in profoundly hypothermic perfusion. *Eur Cardiothorac Surg* 1994;8(2):82-6.
44. Goldstein DJ, DeRosa CM, Mongero LB, Winberg AD, Michler RE, Rose EA, et al. Safety and efficacy of aprotinin under conditions of deep hypothermia and circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110(6):1615-21.
45. Lemmer JH, Dilling EW, Morton JR, Rich JB, Robicsek F, Bricker DL, et al. Aprotinin for primary coronary artery bypass grafting: A multicenter trial of three dose regimens. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1659-68.
46. Cicek S, Demirkilic U, Kuralay E, Ozal E, Tatar H. Posoperative aprotinin: effect on blood loss and transfusion requirements in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1372-6.

Recibido: 10 de junio de 1999. Aprobado: 12 de julio de 1999.

Dr. *Nelson Peña Bazain*. Apartado Postal 5075. CP 10500, Ciudad de La Habana, Cuba.