

II. Alternativas farmacológicas de la transfusión

Alfredo Radillo-González*

La medicina transfusional actual está en un estado constante de fluidez y dinámica progresiva que impulsa al constante planteamiento de nuevos enfoques hemoterapéuticos. Esto induce a la revisión y descarte de protocolos y esquemas terapéuticos basados en premisas anacrónicas que demandan una reconsideración total para el beneficio directo del paciente. Esta alternativa revolucionaria e imaginativa ofrecería en un futuro terminar con la escasez de los componentes de la sangre humana, además de eliminar la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos que tanto preocupan a nuestros pacientes.¹ En años recientes se han presentado grandes avances en las alternativas farmacológicas de la transfusión, lo cual ha permitido el uso de tratamientos agresivos en pacientes con neoplasias, gracias a los factores estimulantes de colonias de granulocitos-monocitos, grandes logros en el campo de la cirugía con el uso de los factores recombinantes de la coagulación, el uso de plaquetas sintéticas, eritrocitos sintéticos y nuevos medicamentos que han tenido grande impacto en el campo de la medicina transfusional, con una reducción considerable de las transfusiones.

Factores recombinantes de crecimiento: Los factores de crecimiento son proteínas de bajo peso molecular que regulan la hematopoyesis por interacción específica con receptores de las células progenitoras y el uso de estos factores es una alternativa importante de la transfusión. Los factores estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos (FEC-GM) y de granulocitos (FEG-G), promueven la producción medular de granulocitos, se utilizan en depresión medular secundaria y en personas sometidas a recolección de células periféricas, se emplean en trasplantes de células hematopoyéticas autólogos y alogénicos y en pacientes que reciben antivirales y mielosupresores.²

Eritropoyetina. La eritropoyetina recombinante se administra para incrementar la hemoglobina y hematocrito preoperatorios, en pacientes con insuficiencia renal se ha disminuido la necesidad de transfusiones, lo mismo en pacientes con tratamiento con zidovudina y el virus de inmunodeficiencia humana. Además puede ser útil en pacientes con anemia secundaria a enfermedades crónicas, cirugía o medicación mielosupresora.²

Interleucina 11. La interleucina 11 recombinante se ha utilizado para estimular la producción de plaquetas en pacientes con cáncer y en otros activadores para receptores de trompoyetina, estos últimos en estudio de ensayo clínico.

Sustitutos de eritrocitos

Durante varias décadas de investigación y esfuerzo se han buscado alternativas de la transfusión con sustitutos de eritrocitos que sean ideales, de fácil manejo y que cumplan su función como acarreadores de oxígeno a los tejidos sin riesgos para el paciente, basados en la estructura de la molécula de hemoglobina; sin embargo estos productos no han llenado las expectativas esperadas, sobre todo en trastornos congénitos y adquiridos en la producción y función de los eritrocitos o de los problemas creados por esquemas ablativos de quimioterapia.^{3,4} Durante la II Guerra Mundial en Estados Unidos se probaron soluciones de hemoglobina como parte de un proceso de evaluación de todos los productos sanguíneos fraccionados.⁵ Un sustituto de eritrocito debe ser capaz de tomar oxígeno en los pulmones y liberarlo a los tejidos. Debe ser inmunogénicamente inerte. Debe ser isotónico con la sangre, de manera que no cause movimiento de líquidos hacia o desde el compartimiento intravascular y, sobre todo debe de ser seguro. Existen varias sustancias que se encuentran cerca de satisfacer esto criterios como se describen en el cuadro I, sin embargo no han cumplido completamente con las expectativas esperadas.⁶⁻⁹ Los efectos colaterales de las soluciones de hemoglobina se describen en el cuadro II, y la toxicidad de la hemoglobina en el cuadro III.

Cuadro I. Sustitutos posibles de los eritrocitos

Soluciones de hemoglobina modificadas:
Hemoglobina bovina polimerizada
Hemoglobina humana recombinante
Hemoglobina transgénica
Hemoglobina microencapsulada
Soluciones perfluoroquímicas

* Dpto. de Hematología y Banco de Sangre Centro Médico Naval, Secretaría de Marina.

Cuadro II. Efectos colaterales de las soluciones de hemoglobina

Vasoactividad
Nefrotoxicidad
Interferencia con el sistema fagocítico mononuclear
Oxidación durante el almacenamiento
Antigenicidad
Activación del complemento y cininas de la coagulación
Liberación de histamina y depósitos de hierro.

Cuadro III. Toxicidad de la hemoglobina

El óxido nítrico al unirse causa vasoconstricción, hipertensión arterial y adhesión plaquetaria.
Daño mayor por radicales libres.
Activación de los macrófagos permitiendo secreción de citoquinas, vasculitis y trombosis.
Neurotoxicidad
Efectos mayores por endotóxicas
Incremento de la mortalidad por infecciones bacterianas

La hemoglobina humana ha tenido una evolución de varios millones de años, para poder con las exigencias del organismo, y es la mejor molécula siempre y cuando esté en su ambiente natural dentro del eritrocito. Por lo que se ha tratado de imitar las propiedades del eritrocito humano con diferentes hemoglobinas sintéticas.¹⁰⁻¹² Los sustitutos de la sangre tienen una compleja interacción con los sistemas biológicos. Por lo que su toxicidad y farmacología limitan su uso.¹⁰⁻¹²

Desmopresina (Desamino-8-d-arginina vasopresina DDAVP)

Este medicamento análogo sintético de la vasopresina se ha utilizado extensamente en pacientes con hemofilia A y enfermedad de von Willebrand (EvW).¹³ Incrementa los niveles en plasma del factor VIII coagulante (FVIIIc), factor de von Willebrand (FvW), el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y la interleucina 6 (IL-6), en pacientes con hemofilia A y EvW moderada. En EvW tipo 3 no se elevan los niveles del t-PA a pesar de que hay una respuesta normal de IL-6.^{14,15} Libera depósitos endógenos del FvW del endotelio vascular, es efectiva en la uremia, cirrosis hepática, disfunción plaquetaria inducida por drogas (aspirina), defectos plaquetarios primarios y síndromes mielodisplásicos.² La desmopresina a dosis de 0.3 mg/kg

de peso intravenosa incrementa los niveles de FVIII y FvW de 3 a 6 veces de los valores basales. Su acción es en menos de 30 minutos y dura de 4-6 horas. Una dosis de prueba en el momento del diagnóstico ayuda a establecer la dosis terapéutica. La administración intravenosa de la desmopresina puede ser repetida cada 12 a 24 horas, dependiendo de la severidad del sangrado, cuando se observa menor respuesta los intervalos de administración deben de ser más cortos. Existen preparados para diferentes vías de administración: intravenosa, subcutánea e intranasal. Su eficacia está bien comprobada y su costo es bajo. Efectos colaterales son hipotensión leve, taquicardia, enrojecimiento de la cara y cefalea. La hiponatremia y la retención de líquidos, dada por el efecto antidiurético, es rara, y ocurre más frecuentemente en niños pequeños que reciben múltiples dosis. La desmopresina es más efectiva en pacientes con EvW tipo 1, especialmente en los que tienen FvW plaquetario normal, en otros subtipos la respuesta es variable. Una respuesta corta se observa en pacientes con EvW tipo 1 y disminución del FvW plaquetario. En EvW, tipo 2 A, el FVIII se incrementa con la desmopresina. La desmopresina está contraindicada en EvW tipo 2 B por la trombocitopenia transitoria. En EvW tipo 2N, el FVIII se incrementa con la desmopresina, pero el efecto es corto debido a que el FvW no puede estabilizar el FVIII. En paciente con EvW tipo 3 no responden a la desmopresina.^{2,16}

Medicamentos antifibrinolíticos

Existe un aumento evidente del uso de medicamentos antifibrinolíticos para disminuir los requerimientos de transfusión alogénica en pacientes con trastornos de sangrado y cirugía.¹³ El ácido e-amicaproyico (EACA) y el ácido tranexámico (TA), son ácidos gamma amino carboxílicos análogos de la lisina. Estos agentes inhiben la fibrinólisis por inhibición de la conversión de plasminógeno a plasmina. El plasminógeno es sintetizado en el hígado y circula en el plasma en unión del fibrinógeno por sitios de unión de la lisina. El plasminógeno es activado por el activador tisular del plasminógeno o por moléculas activadoras exógenas (estreptoquinasa y uroquinasa) para formar plasmina. La plasmina actúa rompiendo la fibrina de esta manera previene la formación de la red de fibrina y la estabilización del coagulo.¹⁷ Este sistema fibrinolítico es básico para prevenir los depósitos de fibrina y la activación de la cascada de la coagulación. La plasmina puede hidrolizar el fibrinógeno también y activar los factores de coagulación (V y VIII). El EACA y el TA se unen a la lisina que está unida al plasminógeno y plasmina al fibrinógeno y desplaza estas moléculas de la superficie del fibrinógeno, inhibiendo la fibrinólisis.¹⁷ El EACA se usa intravenoso a una dosis inicial de 100 a 150

mg/kg, seguido de una infusión de 10 a 15 mg/kg/h; el 90 % se excreta por orina en las siguientes 4-6 horas. El ácido tranexámico es 7 a 10 veces más potente que el EACA y puede ser usado a bajas dosis. Una dosis inicial de 10 mg/kg seguido de 1 mg/kg/h, 90 % se excreta por orina a las 24 horas después de su aplicación. Estos antifibrinolíticos se han utilizado en cirugía cardíaca, de próstata, trasplante hepático y hemorragia subaracnoidea. Todas estas situaciones pueden comprometer el sistema fibrinolítico debido a que estos tejidos son ricos en activador tisular del plasminógeno. Las principales complicaciones son fenómenos trombóticos, aunque estudios comparativos con un grupo control no reportaron una mayor incidencia. Estos agentes son filtrados por los riñones se ha reportado trombosis renal, en uréteres y en vías urinarias bajas, si hay sangrado urológico presente.¹⁷ Se ha reportado hipotensión con la administración intravenosa rápida.^{13,17}

Inhibidores de serina proteasa (Aprotinina)

La aprotinina es un aminoácido polipéptido 58 que se prepara de páncreas y pulmón bovino. Se aisló de pulmón bovino en 1930. Es un inhibidor efectivo de la serina proteasa que interviene en la función de varias enzimas importantes de la coagulación y la fibrinólisis tales como la plasmina, la calicreina y la trombina. Preserva la adhesión de plaquetas por receptores Glicoproteína unidos a la membrana (receptores de FvW) de la degradación por la plasmina. Este medicamento reduce la necesidad de transfusión de pacientes quirúrgicos con riesgo de hemorragia.¹⁸

La aprotinina se administra intravenosa y rápidamente se pierde y distribuye en el líquido extracelular, seguida de acumulación en el epitelio tubular renal y consecuentemente degradación lisosomal. Se han utilizado diferentes dosis: altas 6 millones de unidades; intermedias de 2 a 6 millones de unidades y dosis bajas de <2 millones de unidades. Dada la degradación tan rápida es necesaria una infusión continua para mantener concentraciones adecuadas en el plasma. En donde más se ha utilizado es en cirugía cardiovascular disminuyendo considerablemente la utilización de sangre. Se ha utilizado para trasplante hepático, cirugía ortopédica, cirugía oncológica, con resultados satisfactorios. Los efectos adversos incluyen reacciones alérgicas y toxicidad renal. Reacciones anafilácticas han sido reportadas en pacientes previamente expuestos a la aprotinina, siendo de menos de 1 %.¹⁹ Efectos adversos adicionales incluyen: disminución del flujo renal, del porcentaje de filtración glomerular y de la excreción de electrolitos.¹⁷ La aprotinina puede utilizarse en pacientes que rechazan la transfusión y van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos.

Factor VII activado recombinante (rFVIIa)

El rFVIIa, es un factor sintético de la coagulación que reduce el sangrado al interactuar en el sitio dañado con el factor tisular (FT), para estimular la generación de trombina y la formación del coágulo estable de fibrina.²⁰ En 1988 se utilizó por primera vez el factor VII activado (rFVIIa) en un paciente con hemofilia e inhibidores al factor VIII. Ha sido utilizado en pacientes adultos y pediátricos y ha demostrado ser efectivo en el control de hemorragias agudas y durante la cirugía.¹⁷ El rFVIIa se utilizó inicialmente para prevenir la hemostasia local por activación de la vía extrínseca (factores IX y X) de la cascada de la coagulación. Es la principal arma para prevenir episodios de sangrados espontáneos y hemorragia perioperatoria en 15 a 25 % de pacientes con hemofilia e inhibidores a los factores VIII y IX, demostrando ser efectivo y seguro. Recientemente se han estandarizado las dosis de rFVIIa de 90 a 110 mg/kg cada 2 a 3 horas por dos o tres dosis en adultos.²¹ En población pediátrica dosis de 40 a 100 mg/kg han sido administradas en intervalos de 2 a 6 horas disminuyendo considerablemente el riesgo de sangrado.¹⁷ Las dosis óptimas de rFVIIa pueden variar en pacientes con hemofilia y con otros trastornos hemorrágicos. En pacientes con hemofilia e inhibidores y sangrado en articulaciones se han utilizado megadosis de rFVIIa de 300 mg/kg, con buenos resultados.²²

Los excelentes resultados en la población hemofílica han desencadenado una explosión de interés en este compuesto. Los reportes favorables del rFVIIa, sugieren que puede ser una terapia de rescate en hemorragias de cualquier etiología que pongan en peligro la vida.²³ Existen muchos reportes anecdóticos, algunos con pocos casos. Se ha utilizado en la coagulopatía de la cirrosis, y una sola dosis de este factor corrige a los 10 minutos el tiempo de protrombina (TP) y los defectos de la función plaquetaria, no es trombogénico como el complejo protrombínico, no es de origen humano y su volumen es pequeño, por lo que su administración no aumenta la volemia, y tiene baja incidencia de efectos adversos. Se ha utilizado en coagulación intravascular diseminada, hemorragia masiva por traumatismo, enucleación, extracciones dentales en pacientes con tromboastenia de Glanzmann, (alteraciones congénitas de la plaquetas), en alteraciones adquiridas de las plaquetas y en trombocitopenia, con resultados satisfactorios.²⁴⁻²⁷ En pacientes con trombocitopenia, el rFVIIa reduce el tiempo de sangrado en 52 %.²⁸ El rFVIIa puede ser utilizado como un antídoto eficaz en pacientes con tratamiento anticoagulante y hemorragia severa que van a ser sometidos a cirugía de emergencia.²⁹ En pacientes con deficiencia de factor XI y sangrado quirúrgico se ha utilizado el rFVIIa en combinación con tratamiento antifibrinolítico (ácido tranexámico), resultando ser efectivo en la prevención del sangrado quirúrgico.³⁰

El rFVIIa se ha utilizado como sustituto de plaquetas en pacientes con trombocitopatías en combinación con un agente antifibrinolítico y en pacientes con leucemia y hematoma subdural con refractariedad a las plaquetas. Existen varios estudios preclínicos de sustitutos de plaquetas fase 1-3 que aún no tienen licencia para uso clínico.³¹⁻³³

Reacciones adversas: Se han reportado eventos trombóticos con el uso de rFVIIa en menos de 1 %, en pacientes que tienen alterado el mecanismo de la coagulación, por lo que no se considera terapia segura en pacientes con coagulación intravascular diseminada y sépsis.³²

Vitamina K

La vitamina K es un complejo liposoluble esencial para la síntesis hepatocelular de proteínas de la coagulación (factores: II, VII, IX, X, proteína C y S), los cuales tienen funciones regulatorias en la coagulación. Los grupos carboxilos permiten la fijación de los factores de la coagulación a la superficie celular mediados por el calcio. Con la aplicación de vitamina K, los factores se normalizan en 12 horas si existe función hepática adecuada.^{2, 13} Existen varios trastornos clínicos que cursan con deficiencia de vitamina K: neonatos, dieta deficiente, antibióticos, síndromes de mala absorción, warfarina, hepatopatías, etc. La warfarina es la causa más común de deficiencia de vitamina K, ya que bloquea la actividad de la vitamina K y la producción de factores de la coagulación K dependientes. El efecto de la warfarina revierte con la vitamina K a las dosis convencionales. Cuando se ingieren en forma accidental las superwarfarinas (raticidas) se recomiendan dosis altas de vitamina K intravenosa.³⁴ La vitamina K puede ser administrada vía oral, intravenosa o subcutánea. Una dosis de 10 mg/día subcutánea por 3 días consecutivos, corrige el TP en los pocos pacientes que tienen mala absorción de vitamina K. La vitamina K tarda 12 a 36 horas en corregir el TP, por lo que no es un tratamiento adecuado para pacientes con sangrado activo. Si se administra intravenosa puede corregir el TP y TTPa en 8 a 24 horas.

Conclusión

El objetivo de utilizar alternativas farmacológicas de la transfusión es para disminuir el uso de sangre y los riesgos que esta conlleva, sin embargo los agentes farmacológicos también tienen riesgos y algunos tienen un alto costo, por lo que se debería valorar su uso en cada caso en particular. Es una farmacopea maravillosa a nuestro alcance, en beneficio de los enfermos.

Referencias

1. **Lichtiger B.** Futuro de la medicina transfusional en el siglo XXI. En Radillo GA. Medicina Transfusional. México: Ed. Prado, S.A. de C.V. 1999: 635-642.
2. **Radillo GA.** Actualidades en medicina transfusional uso de los componentes sanguíneos: eritrocitos, leucocitos, plasma, plaquetas y crioprecipitados. Bioquímica 2004; 29: 65-67.
3. **Radillo GA.** Sustitutos de los eritrocitos. En Radillo GA. Medicina Transfusional. México: Ed. Prado, S.A. de C.V. 1999: 623-633.
4. **Widan FK.** Accept no substitute. Lancet 1997; 350 (Supl.III): 27
5. **Hess JR, Reis RF.** Resuscitation an the limited utility of the present generation of blood substitutes. Transfusion Med Rev 1996; X4: 276-285.
6. **Olding-Smee W.** Sustitutos de glóbulos rojos. En Contreras M. ABC de la transfusión Chile 2da. Ed. Mediterráneo 1992; 57-59.
7. **Jones JA.** Red blood cell substitutes: current status. Br. J Anaesthesia 1995; 74: 697-703.
8. **Standl TG, et al.** Haemodynamic changes and skeletal muscle oxygen tension during complete blood exchange with ultrapurified polymerized bovine haemoglobin. Intensive Car Med 1997; 23: 865-872.
9. **Standl TG, et al.** Bovine haemoglobin-based oxygen carrier for patients undergoing haemodilution before liver resection. Br J Anaesthesia 1998; 80: 189-194.
10. **Dyer O.** Desarrollo de sangre artificial con ayuda de cocodrilos. BMJ 1995; 3: 108-109.
11. **Komiyama N, Tame J, Nakai K.** A hemoglobin-based blood substitute: transplanting a novel allosteric effect of crocodile Hb. Biol Chem. 1996; 377(9): 543-548.
12. **Taylor MJ et al.** A new solution for life without blood asanguineous low-flow perfusion of a whole-body perfusate during 3 hours of cardiac arrest and profound hypothermia. Circulation 1995; 91(2): 341-344.
13. **Ness P.** Pharmacologic alternatives to transfusion. Vox Sanguinis 2002; 83 (Suppl 1): 3-6.
14. **Michiels J, et al.** Response of von Willebrand factor parameters to desmopressin in patients with type 1 and type 2 congenital von Willebrand disease: diagnostic and therapeutic implications. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 2002; 28: 113-131.
15. **Newby DE, et al.** Local and systemic effects of intra-arterial desmopressin in healthy volunteers and patients with type 3 von Willebrand disease. Role of interleukin-6. Thromb. Haemost. 2000; 84: 195-203.
16. **Sadler JE, Mannuci PM, Berntorp E, Bochkoy N, et al.** Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2000; 84: 160-174.
17. **Tobias J.** Strategies for minimizing blood loss in orthopedic surgery. Seminars in Hematology, 2004; 41 (Suppl 1): 145-146.
18. **Dene C, Noble S.** Aprotinin. An update of its pharmacology and therapeutic use in open heart surgery and coronary artery bypass surgery. Drugs 1999; 57: 1-26.
19. **Scheule AM, Beierlein W, Arnold S, et al.** The significance of preformed aprotinina-specific antibodies in cardiosurgical patients. Anesth Analg 2000; 90: 262-266.
20. **Kessler CM.** Current and future challenges of antithrombotic agents and anticoagulants: strategies for reversal of hemorrhagic complications. Seminars in Hematology 2004; 41 (Suppl.1): 44-50.
21. **Abshire T.** Dose optimization of recombinant factor VIIa for control of mild to moderate bleeds in inhibitor patients: improved efficacy with higher dosing. Seminars in Hematology 2004; 41 (Suppl 1): 3-7.

22. **Hedner U.** Dosing with recombinant factor VIIa based on current evidence. *Seminars in Hematology* 2004; 41 (Suppl.1): 35-39.
23. **Kovesti T, and Royston D.** Pharmacological approaches to reducing allogenic blood exposure. *Vox Sanguinis* 2003; 84: 2-10.
24. **Sallah A, Wan J, et al.** Recombinant activated factor VII can control the bleeding manifestations of disseminated intravascular coagulation in patients with cancer. *Abs. Blood* 2002; 100-11: 3873.
25. **Tamponi G, Schinco P, et al.** Alternative treatment with rVIIa for dental extraction in one outpatient with Glanzmann Thromboasthenia. *Abs. Blood* 2002; 100-11: 3887.
26. **Yildirim Z, Branda R, et al.** Use of recombinant activate factor VII (rFVIIa) to correct coagulopathy due to congestive liver failure in preparation for surgery. *Abs. Blood* 2002; 100-11: 3888.
27. **Strauss RA, Gloster ES, et al.** Off-label use of recombinant activate factor VII (rFVIIa) for enucleation following eye trauma. *Abs. Blood* 2002; 100-11: 3910.
28. **Goodnough L.** Experiences with recombinant human factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Seminars in Hematology* 2004; 41 (Suppl.1): 25-29.
29. **Levi M, Bijsterveld NR, and Keller TT.** Recombinant factor VIIa as an antidote for anticoagulant treatment. *Seminars in Hematology* 2004; 41 (Suppl.1): 65-69.
30. **O'Connell N.** Factor XI deficiency. *Seminars in Hematology* 2004; 41 (Suppl.1): 76-81.
31. **Alving B.** Platelet substitutes: the reality and the potential. *Vox Sanguinis* 2002; 83 (Suppl.1): 287-288.
32. **Roberts H, Monroe III D and Hoffman M.** Safety profile of recombinant factor VIIa. *Seminars in Hematology* 2004; 41 (Suppl.1): 101-108.
33. **Blajchman MA.** Substitutes and alternatives to platelet transfusions in thrombocytopenic patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1: 1637-1641.
34. **Farie B.** Déficit de vitamina K. En *Rakel R. Conn Terapéutica actual*. Madrid. McGraw-Hill-Interamericana de España 1993; 606-608.