

**ARTÍCULO DE REVISIÓN**

Vol. 38. No. 1 Enero-Marzo 2015

pp 56-64

Técnicas farmacológicas de ahorro hemático

Dr. Agustín Omar Rosales-Gutiérrez,* Dra. Yazmín Galván-Talamantes,*

Dra. Isis Espinoza de los Monteros-Estrada*

* Departamento Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Agustín Omar Rosales-Gutiérrez
Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.
Puente de Piedra Núm. 150,
Col. Toriello Guerra, 14050,
Del. Tlalpan, México, D.F.
E-mail: agustinomar2012@gmail.com

Recibido para publicación: 02-09-14.

Aceptado para publicación: 27-11-14.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

La conservación de sangre en el perioperatorio es fundamental en la práctica del anestesiólogo; su objetivo es reducir o eliminar la transfusión de sangre alogénica y productos hemáticos. La sangre es un recurso escaso, y la transfusión sanguínea posee efectos adversos potenciales inmunológicos y no inmunológicos. Además la transfusión sanguínea se ha asociado con un aumento de la mortalidad en cirugía cardíaca y el aumento se relaciona linealmente con el número de unidades transfundidas. Éstos representan costos económicos significativos asociados a la transfusión alogénica que impactan de manera considerable los sistemas de salud. Por lo tanto el conocimiento de las técnicas de conservación sanguínea incluyendo fármacos ahorreadores hemáticos disponibles en el perioperatorio, es esencial para una adecuada práctica anestésica. Los fármacos que han sido ampliamente usados y estudiados incluyen la aprotinina, los antifibrinolíticos (inhibidores de la proteasa sérica derivados de aprotinina bovina, ácido tranexámico y el ácido aminocaproico, ambos análogos de lisina), desmopresina (análogo sintético de hormona antidiurética), factor VII activado recombinante y el complejo de concentrado protrombínico. Esta revisión tiene como objetivo dar a conocer a la comunidad médica en general, pero en especial a los médicos especialistas en anestesiología en los conceptos actuales sobre el uso de ahorreadores hemáticos farmacológicos.

Palabras clave: Conservación sanguínea, perioperatorio, transfusión.

SUMMARY

Blood conservation is critical in the perioperative practice of the anesthesiologist; its goal is to reduce or eliminate allogeneic blood transfusion and blood products. Blood is a scarce resource, and blood transfusion has potential immunological and non-immunological adverse effects. Besides blood transfusion is associated with increased mortality in cardiac surgery and increased linearly related to the number of units transfused. These represent significant economic costs associated with allogeneic transfusion significantly impacting health systems. Therefore knowledge of blood conservation techniques including hematological sparing drugs available in the perioperative is essential for proper anesthetic practice. Drugs that have been widely used and studied include aprotinin, the antifibrinolytic (inhibitors of serine protease derived from bovine aprotinin, tranexamic acid and aminocaproic acid, both lysine analogues), desmopressin (synthetic analogue of anti-diuretic hormone), factor VII recombinant activated and prothrombin complex concentrate. This review aims to inform the medical community in general, but especially medical specialists in anesthesiology, current concepts on the use of pharmacological hematic savers.

Key words: Blood conservation, perioperative, transfusion.

La conservación de sangre en el perioperatorio es fundamental en la práctica del anestesiólogo; su objetivo es reducir o eliminar la transfusión de sangre alogénica y productos hemáticos. La sangre es un recurso escaso, y la transfusión sanguínea posee efectos adversos potenciales inmunológicos y no inmunológicos. Además la transfusión sanguínea se ha asociado con un aumento de la mortalidad en cirugía cardíaca y el aumento se relaciona linealmente con el número de unidades transfundidas. Éstos representan costos económicos significativos asociados a la transfusión alogénica que impactan de manera considerable los sistemas de salud. Por lo tanto el conocimiento de las técnicas de conservación sanguínea incluyendo fármacos ahorreadores hemáticos disponibles en el perioperatorio es esencial para una adecuada práctica anestésica.

Los fármacos hemostáticos pueden ser administrados como profilaxis para la cirugía que confiere un alto riesgo de sangrado tales como: cirugía cardíaca, hígado, ortopédica (espinal y huesos largos), craneofacial y urológica mayor, o se pueden utilizar como una intervención para el sangrado refractario masivo en el perioperatorio. Los fármacos que han sido ampliamente usados y estudiados incluyen la aprotinina, los antifibrinolíticos (inhibidores de la proteasa sérica derivados de aprotinina bovina, ácido tranexámico y el ácido aminocaproico, ambos análogos de lisina), desmopresina (análogo sintético de hormona antidiurética), factor VII activado recombinante) y el complejo de concentrado protrombínico⁽¹⁾.

Cuando se identifica una hemorragia y ésta causa un defecto específico de la coagulación, éste debe ser corregido inmediatamente con la terapéutica específica. Uno de los ejemplos más claros es el manejo de la hemofilia con factor octavo (FVIII); en múltiples ocasiones el trastorno específico no puede ser identificado o éste es multifactorial. Las dos causas más frecuentes de uso de ahorreadores hemáticos farmacológicos son: 1. Pacientes sometidos a cirugía que se niegan al uso de hemoderivados. 2. Cirugías con alto riesgo de hemorragia y uso de grandes cantidades de hemoderivados⁽²⁾.

La sangre es un tejido apasionante, recorre el organismo en su estado líquido, el cual al ocurrir una lesión en un vaso sanguíneo se solidifica y forma un coágulo. Este proceso denominado hemostasia está regulado por un delicado equilibrio entre los factores procoagulantes, anticoagulantes y el sistema fibrinolítico. Se reconoce a la hemorragia como una de las principales causas de muerte intraoperatoria, según el estudio de Irita y colaboradores de los antes mencionados se catalogaron como hemorragia crítica, según este estudio la hemorragia fue la principal causa de parada cardíaca en la sala de operaciones; la mortalidad global reportada fue del 15.6 hasta 12.7% sufrieron secuelas permanentes⁽³⁾. La literatura mundial arroja cifras de 14 al 54% de mortalidad en forma global en pacientes con hemorragia masiva⁽²⁻⁴⁾. Se proponen factores de riesgo que aumentan el riesgo de muerte en

pacientes con hemorragia masiva los cuales son: 1. Número de concentrados eritrocitarios transfundidos, 2. La relación entre el número de concentrados eritrocitarios, plaquetas y unidades de plasma fresco congelado transfundido, 3. La presencia o ausencia de coagulopatía, y 4. Clase del sangrado: si el sangrado fue en la sala quirúrgica o extrahospitalario^(5,6). La mortalidad en presencia de la hemorragia masiva aumenta hasta el 75% cuando se asocia éste a coagulopatía, la causa de esta coagulopatía es multifactorial: hemodilución, hipotermia, acidosis, coagulopatía inducida por el trauma y coagulopatía por consumo. Es importante tomar en cuenta ciertas particularidades como son que en el paciente con lesión neurológica, la fibrinólisis aumentada contribuye a la coagulopatía, también influye el tipo de hemoderivado utilizado en la incidencia de coagulopatía, como ejemplo es bien conocido que en la Guerra de Vietnam, época en la cual se utilizaba sangre entera (no fraccionada) para reanimar a los pacientes heridos de guerra la coagulopatía era poco frecuente. El Dr. Spinella y colaboradores reportaron resultados favorables al usar sangre total en la Guerra de Irak en la cual reportó mejoría de la sobrevida. Las complicaciones del sangrado y la transfusión masiva van de la mano de las consecuencias del estado de choque (isquemia, hipoxia tisular, metabolismo anaeróbico, producción de ácido láctico y acidosis metabólica) así las complicaciones asociadas a la transfusión (hipotermia, acidosis, coagulopatía, hipocalcemia, hiperkalemia, reacciones hemolíticas asociadas a incompatibilidad ABO o del sistema Rh, TRALI o TACO)⁽⁵⁻⁷⁾.

DEFINICIONES

La reposición de la volemia en 24 horas del 7% de peso ideal en adultos y del 9% de peso ideal en niños, se considera transfusión masiva; sin embargo, estas definiciones son poco aplicables en la sala de cirugía y se alude a conceptos dinámicos, los cuales resultan más adecuados como son: reemplazo de más del 50% de la volemia en 3 horas, o la transfusión de más de cuatro volúmenes de sangre desplasmatisada en una hora.

En cuanto a la definición de hemorragia crítica o sangrado masivo se considera: pérdidas sanguíneas mayores o iguales a 150 mL/min, o mayores de 1.5 mL/kg/min, > de 20 min. Esto requiere la transfusión de grandes volúmenes de hemoderivados en el corto tiempo^(8,9).

ETIOLOGÍA DEL SANGRADO MASIVO EN LA SALA DE CIRUGÍA

La etiología más frecuente de choque hemorrágico en la sala de operaciones se enumera a continuación.

- Trauma (choque hemorrágico).
- Hemorragia digestiva.

- Aneurisma de la aorta roto y disección aórtica.
- Etiología obstétrica (desprendimiento prematuro de placenta y sangrado postparto).
- Cirugía mayor (cirugía cardíaca, cirugía hepática, cirugía oncológica radical, cirugía urológica y neurocirugía).

Estas patologías además presentan mecanismos fisiopatológicos propios que determinan particularidades en cuanto al cuadro clínico y manejo del paciente, si la sala de cirugía cuenta con medidas del calentamiento del paciente y sistemas de infusión rápidas de líquidos intravenoso, el paciente con hemorragia masiva recibirá reposición con soluciones intravenosas calientes evitando con esto la hipotermia, y la hipovolemia al conservar la normotermia se evita en gran medida la coagulopatía de acuerdo al tipo de cirugía y a los factores de riesgo para hemorragia, según las escalas predictoras hay que prever el sangrado masivo para contar con los hemoderivados disponibles y los líquidos a una temperatura adecuada para su infusión en la reanimación en el quirófano.

En el paciente politraumatizado se genera una exposición de la tromboplastina tisular del subendotelio al flujo de sangre, activándose la coagulación. En estos pacientes es frecuente el consumo de factores de la coagulación, la disminución del recuento plaquetario y un aumento de los productos de la degradación de la fibrina (dímero-D, fibrinopéptido A o B). Esta coagulopatía también llamada coagulación intravascular diseminada se relaciona estrechamente con el aumento de la incidencia de; el síndrome de disfunción orgánica múltiple^(9,10).

AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

a) Factores preoperatorios de predicción de sangrado

Según las Guías de la *American Society of Anesthesiologists Task Force* mencionan que la mejor forma de descartar antecedentes de la coagulopatía y consumo de anticoagulantes que aumentan el riesgo de sangrado, es realizar una evaluación clínica preoperatoria detallada basada en una historia clínica completa y una adecuada exploración física. La historia de consumo de hierbas medicinales también debe ser investigada, debe ser considerado el uso de eritropoyetina y vitamina K en pacientes particulares. También el tipo de cirugía al que va ser sometido el paciente debe ser considerado (cardíaca, hepática, urológica neurológica y oncológica mayor)⁽¹²⁾.

b) Diagnóstico de sangrado masivo en la sala de cirugía

Al ingresar al paciente a la sala de cirugía, se debe realizar una evaluación inicial de la magnitud del sangrado en el paciente politraumatizado o el paciente que ingresa para cirugía electiva mediante esta maniobra se identifican a los pacientes

con riesgo de desarrollar coagulopatía. Se realizan pruebas de laboratorio como: citometría hemática con recuento de plaquetas, pruebas de compatibilidad sanguínea, gasometría y determinaciones de lactato. Un método sencillo para evaluar la magnitud de la hemorragia es mediante visualización directa en los aspiradores o en las compresas que se utilizan para llenar el campo, se deben pesar las compresas previamente a su uso y luego de su uso. Aunque en una situación de emergencia esto es poco práctico. Una clasificación útil para determinar la severidad de la hemorragia es de acuerdo con la clasificación del *American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support*.

c) Diagnóstico de coagulopatía

Ésta se basa en la clínica, los exámenes de laboratorio, la observación del campo quirúrgico y una adecuada comunicación con el cirujano. La clínica es fundamental, ya que el sangrado de las mucosas, las serosas, los sitios de punción y la herida quirúrgica son datos que nos orientarán hacia una causa quirúrgica o médica de la hemorragia. En la actualidad no existen pruebas de laboratorio rápidas y fiables que permitan predecir el riesgo de sangrado o de manejar los trastornos de la coagulación⁽¹²⁾.

d) Recuento plaquetario

Un número de plaquetas normales no asegura un funcionamiento correcto de las mismas. Hay factores que rodean el manejo perioperatorio de los pacientes como son: anemia, hipotermia, hipocalcemia, el uso de vasopresores, medicamentos, que pueden alterar la función o el número de las plaquetas. El valor considerado de seguridad es de 50,000 a 100,000 plaquetas $\mu\text{g/mL}$, dependiendo del tipo de cirugía y la asociación con otros trastornos de la coagulación. En cirugías en donde se pierden dos veces la volemia, las plaquetas descienden aproximadamente a 50,000 plaquetas. Pacientes que van a ser sometidos a cirugía neurológica el punto de corte mínimo de las plaquetas es de 100,000 para llevar a cabo una cirugía neurológica segura⁽¹²⁾.

e) Agregometría plaquetaria

La agregometría plaquetaria, se determina a través de un instrumento fotoóptico el cual mide la fase secundaria de activación plaquetaria, la cual consume energía y es irreversible, la agregación plaquetaria que depende de la liberación de sustancias agonistas, de la liberación de tromboxanos y de la interacción entre el receptor gpIIb/IIIa y el fibrinógeno, que establece un puente entre plaqueta y plaqueta el agregómetro es un instrumento fotoóptico que mide la transmisión de la luz en una muestra de sangre total o de una muestra de

plasma rico en plaquetas. Esta prueba se realiza al exponer al plasma rico en plaquetas a un «agonista» (sustancia capaz de unirse a su receptor en la célula y provocar una respuesta) plaquetario, como los que se encuentran en los gránulos densos y gránulos alfa de la plaqueta. Los agonistas más usados incluyen: trombina, ADP, adrenalina, colágeno, y ristocetina; éstos se liberan en la fase inicial de la agregación (reversible) ocasiona un aumento en la transmisión de la luz (menor turbidez) debido a la agregación plaquetaria, si continúa la liberación de agonistas así como el tromboxano se produce la agregación irreversible. Esta prueba es útil para el diagnóstico de defectos en la agregación plaquetaria como la tromboastenia de Glanzmann o síndrome de Bernard-Soulier o la actividad de fármacos como: aspirina, clopidogrel, ticagrelor y cangrelor. Sin embargo, esta prueba no está disponible de manera universal, por lo que sólo se reserva para trabajos de investigación en nuestro país⁽¹³⁾.

f) Tiempo de tromboplastina parcial activado

Originalmente este examen fue creado para controlar de forma indirecta el estado de la coagulación de los pacientes manejados con heparina. Permite conocer *in vitro* la funcionalidad de los factores de la vía intrínseca en el viejo modelo de la coagulación, mediante la incubación del plasma con tromboplastina, calcio y caolina, este estudio se realiza a 37 grados Celsius, con estandarización del pH del plasma. El objetivo de este estudio es medir la capacidad de formación de bandas de fibrina, el TTPa es sensible a la acción de los factores de coagulación VIII, IX, XI, XII, II, I, a la heparina, a los productos de degradación del fibrinógeno, la hipotermia y a la hipofibrinogenemia. La prolongación del TTPa > a 1.8 veces su valor normal se asocia con un sangrado significativo; y en el paciente con trauma se asocia a un aumento de la mortalidad de un 300%.

g) Tiempo de protrombina

Esta prueba fue diseñada para monitorizar el efecto de la terapia con cumarínicos en pacientes con terapia crónica anticoagulante, se obtiene en *in vitro* la actividad de los factores de la vía intrínseca mediante la incubación del plasma con tromboplastina tisular y calcio, a 37 grados Celsius, con estandarización del pH, esta prueba es sensible a los factores II, VII, IX y X. El objetivo de este estudio es medir la capacidad de formación de bandas de fibrina. La estandarización de este valor en relación con el plasma con niveles internacionalmente certificados con TP, da como resultado en INR (índice normalizado internacional)⁽⁹⁾ el aumento del valor del INR es un factor independiente de mortalidad en pacientes con trauma cuando éste es mayor a 1.5 a 1.8 del valor normal.

h) Tiempo de trombina

Esta prueba sirve para detectar en forma indirecta la presencia de heparina. Tiene su utilidad en el contexto del sangrado masivo y en ausencia de heparina permite detectar anomalías del fibrinógeno⁽¹¹⁾.

i) Fibrinógeno

Se puede inferir por los valores de pruebas como TTPa, TT y TP. Sin embargo, se recomienda su medición directa, se recomienda que en las cirugías con alto riesgo de hemorragia su valor se encuentre entre > 100 mg/dL (1 g/L)⁽¹²⁾.

j) Tromboelastografía (TEG) y tromboelastometría rotacional (ROTEM)

El TEG y el ROTEM tienen como objetivo el análisis de las propiedades viscoelásticas de la coagulación en sangre total, por lo tanto representan en forma precisa el proceso de la coagulación, y pronto sustituirán a las pruebas tradicionales como TP, TT y TTPa. La respuesta hemostática al daño es un proceso complejo en el que intervienen factores de coagulación, plaquetas e incluso glóbulos rojos. Los cambios viscoelásticos de la formación del trombo se relaciona cada uno con los procesos de la coagulación y proveen por medio de distintas curvas adaptadas en los equipos, información exacta en cuanto al déficit específico en el proceso de la coagulación o la fibrinólisis, la sangre procesada en el examen es a temperatura del paciente, por lo que la hipotermia es considerada en el análisis de la disfunción, TEG y ROTEM son fáciles de usar e interpretar, se pueden utilizar dentro de la salas de cirugía sin necesidad de un técnico de laboratorio, y con resultados en 15 a 30 min. En el análisis costo-efectivo en cirugías de alto riesgo de sangrado como son la cirugía cardíaca y la cirugía hepática, en donde el uso del TEG y ROTEM disminuyen el uso de hemoderivados transfundidos, justifican la inversión inicial, es la única herramienta de monitoreo que identifica los estados de hipercoagulabilidad que se pueden presentar en cirugía hepática, esto fundamental para evitar la trombosis vascular (arterial) en el órgano implantado, evitando la pérdida del injerto o la necesidad de retrasplante⁽¹³⁾.

k) Otros

Dentro del diagnóstico de la hemorragia aguda en el perioperatorio también se debe monitorizar la volemia, la temperatura, el transporte de oxígeno, pruebas globales de coagulación (TP, INR, TTPa, TT y SvO₂).

MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA HEMORRAGIA AGUDA EN CIRUGÍA

Los ahorreadores hemáticos (procoagulantes) pueden provenir de fuentes animales (aprotinina), vegetales (vitamina K) o sintéticas como el (ácido épsilon aminocaproico, ácido tranexámico, concentrado de complejo protrombínico, factor VIIa recombinante humano). El objetivo de estos fármacos es disminuir la morbimortalidad relacionada con el sangrado quirúrgico y los requerimientos de hemocomponentes.

DESMOPRESINA

Es un derivado de la hormona antidiurética (1-deamino-8-D-arginina) utilizado por primera vez en 1977. Este compuesto está relacionado estructuralmente con la hormona antidiurética pero con un menor efecto vasoconstrictor y antidiurético. Induce liberación del contenido de las células endoteliales asociado a los cuerpos de Weibel-Palade incluyendo el factor de von Willebrand y el factor VIII. Al ministrar la desmopresina se produce un aumento de los niveles plasmáticos de factor VIII (favoreciendo la vía intrínseca de la coagulación) y de factor de von Willebrand (facilita el proceso de agregación y adhesión plaquetaria), la vía de elección para su administración es la vía endovenosa en pacientes con hemorragia aguda, la posología es de 0.3 µg/kg diluido en solución salina al 0.9%, en 30 min. alcanza su pico máximo de acción entre los 30 a 60 min. con una vida media de cinco horas, el inconveniente es la producción de taquifiliaxia incluso con la segunda dosis. Su uso inicial fue en la enfermedad de von Willebrand, también se utiliza para reducir el sangrado en cirugía cardíaca con resultados controvertidos, en pacientes tratados previamente con inhibidores plaquetarios este fármaco puede ser útil, su efectividad es menor que la de aprotinina y ácido tranexámico, es especialmente eficaz en el subgrupo de pacientes que han tomado aspirina en el preoperatorio, también está indicado en pacientes con hemofilia A moderada, y disfunción plaquetaria congénito o adquirida (uremia, cirrosis, y secundaria a tratamiento con antiagregantes).

Por lo anterior, este compuesto ha sido utilizado para disminuir el sangrado perioperatorio en pacientes intervenidos bajo el efecto residual de fármacos antiagregantes, aunque los resultados son controversiales, incluso en pacientes con disfunción plaquetaria, fibrinólisis y trastornos de la coagulación sistémicos o asociados a intervenciones quirúrgicas (cirugía cardiovascular con o sin circulación extracorpórea, prostatectomía, trasplante hepático, prótesis de rodilla, prótesis de cadera, artrodesis de rodilla, etcétera)⁽¹⁴⁾.

APROTININA

Polipéptido de 58 aminoácidos, derivado de pulmón de buey, el cual tiene un peso molecular de 6512 Da. Con un mecanismo

de acción multifactorial: 1. Inhibe las proteasas implicadas en la coagulación (trombina y calicreína), 2. Inhibe la fibrinólisis (plasmina y calicreína) (Figura 2), y 3. Inhibe parte del proceso inflamatorio (tripsina y calicreína), la vida media de eliminación es siete horas, con metabolismo a nivel renal, el efecto secundario más importante es alteración de la función renal, complicaciones trombóticas y la anafilaxia. Su actividad biológica se expresa como unidades de activación de calicreína (KIU). 10⁶ KIU es equivalente a 140 mg o 21 µmol del compuesto, se administra en dosis elevadas 2 x 10⁶ KIU en bolo seguida de una infusión de 0.5 x 10⁶ KIU. En caso de cirugía cardíaca se da un bolo adicional del 2 x 10⁶ KIU. Las dosis elevadas son más efectivas en dosis de carga de 280 mg seguidos de 70 mg/h ocasionalmente en el circuito de circulación extracorpórea. Las indicaciones precisas son cirugía cardíaca, pacientes con tratamiento antiagregante, trasplante cardíaco y hepático. En

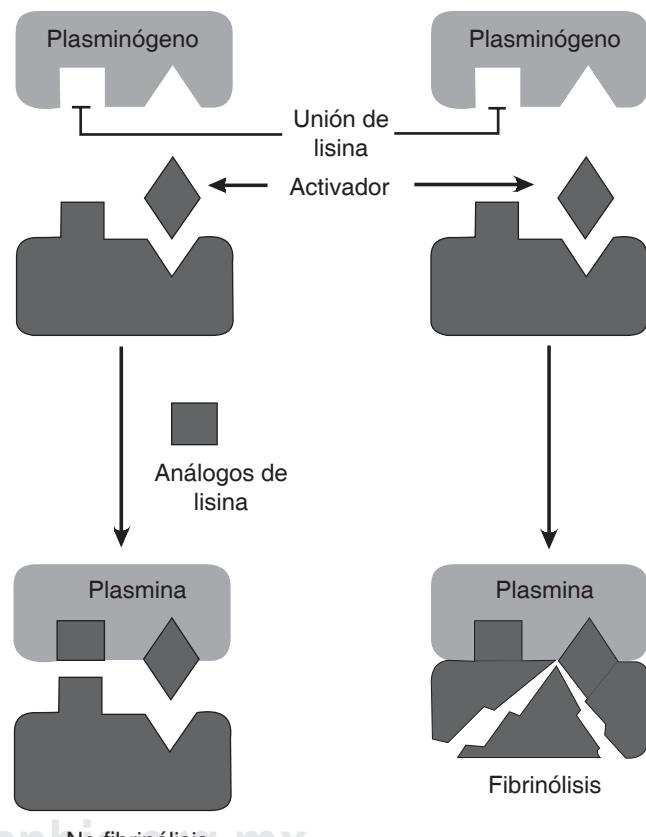


Figura 1. Mecanismo de acción de fármacos análogos de lisina. A la izquierda, ácido tranexámico, bloquea el sitio de unión de lisina en plasminógeno (esencial para la unión a la fibrina), de ese modo impide la activación de plasminógeno. La unión de análogos de la lisina con el plasminógeno previene la descomposición de la fibrina, a pesar de la formación de plasmina (inferior izquierda).

cuanto a efectos adversos al ser comparado con análogos de lisina existe un aumento en la incidencia de la enfermedad renal y de la mortalidad; se reportan también tasas de anafilaxia de 1:200 al usarlo por primera vez^(15,16).

ÁCIDO TRANEXÁMICO

El ácido trans-5-amino-metil-ciclohexano-1-carboxílico (AT) es un análogo sintético de lisina, actúa de forma indirecta bloqueando el sitio de unión del plasminógeno a la fibrina (Figura 1), inhibiendo su activación sobre la superficie de la fibrina. Con un peso molecular de 157 Da, la alteración de la unión del plasminógeno a fibrina retraza a conversión de plasminógeno a plasmina y la fibrinólisis mediada por ésta. Con una vida media plasmática de 120 minutos.

La dosis 10 a 15 mg/kg, seguido de una infusión de 1.5 mg/kg/h al ser un fármaco que se excreta sin cambios por el riñón, se debe tener precaución la de administrar dosis repetida, como efecto adverso se ha reportado una mayor incidencia de convulsiones y FA en pacientes tratados con ácido tranexámico.

El estudio multicéntrico CRASH 2 que evaluó a más de 20,000 pacientes con traumatismo concluyó que el uso de ácido tranexámico en bolo 1 g en 10 min seguido de una infusión 1 g en ocho horas reduce la mortalidad secundaria a sangrado,

(1.463 [14.5%] del grupo de ácido tranexámico frente a 1.613 [16.0%] del grupo de placebo; riesgo relativo 0.91, CI (intervalo de confianza) de 95% 0.85-0.97; p = 0.0035). El riesgo de muerte debido al sangrado se redujo significativamente (489 [4.9%] frente a 574 [5.7%]; con un riesgo relativo 0.85, CI de 95% 0.76-0.96; p = 0.0077) Kakar y colaboradores reportaron el uso de ácido tranexámico en artroplastía total de rodilla demostró una reducción del sangrado y del uso de concentrados eritrocitarios⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

ÁCIDO ÉPSILON AMINOCAPROICO

Potente inhibidor de la fibrinólisis, un análogo sintético de lisina, actúa de forma indirecta bloqueando el sitio de unión del plasminógeno a la fibrina (Figura 1), inhibiendo su activación sobre la superficie de la fibrina, peso molecular de 131 Da, y una potencia 10 veces menor, su vida media de eliminación 65 a 70 min. por lo que debe ser administrado en infusión para mantener dosis terapéuticas, hasta que la hemorragia disminuya, al igual que el ácido tranexámico se excreta por vía renal y se debe disminuir la dosis en pacientes con patología renal.

La dosis es de 100 a 150 mg/kg, luego de una infusión de 15 mg/h se monitoriza mediante tromboelastometría y debe ser suspendido hasta que el sangrado haya cesado⁽²⁰⁾.

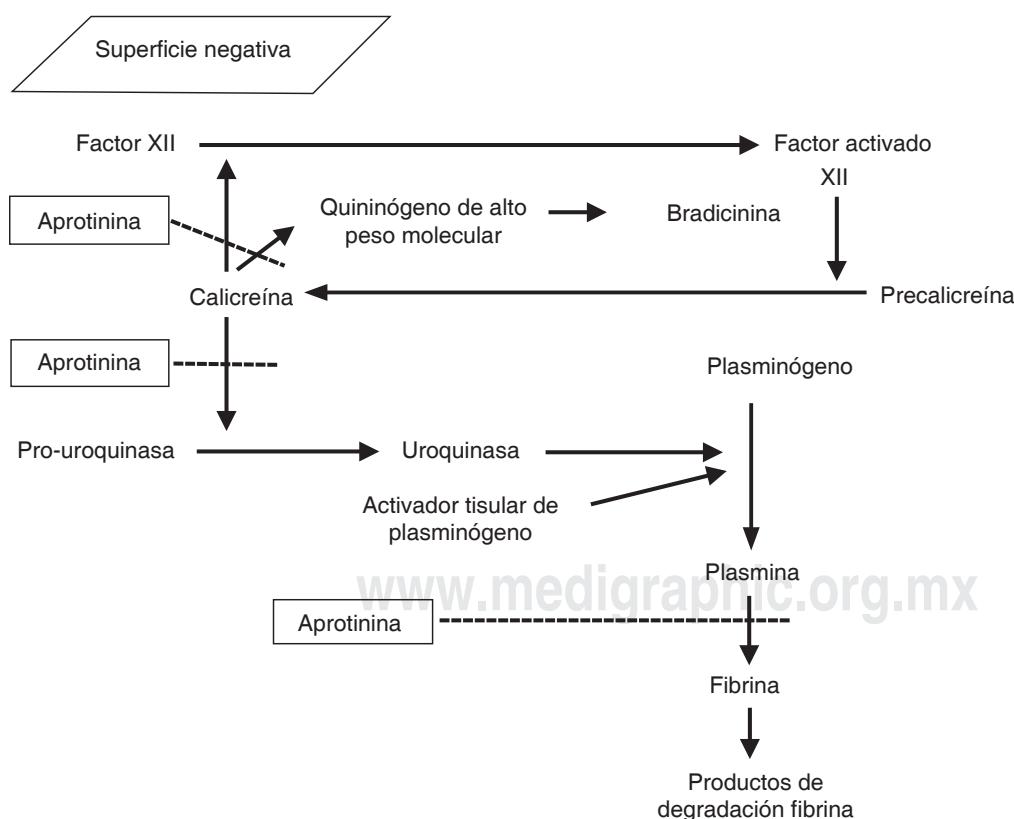


Figura 2.

Inhibición de la fibrinólisis por aprotinina. Las flechas indican la activación o liberación. Las líneas discontinuas indican inhibición. La aprotinina actúa como un inhibidor de la calicreína y plasmina.

FACTOR VII RECOMBINANTE (FACTOR VIIa)

Es una glicoproteína con un peso molecular de 50 Da, estructuralmente y funcionalmente análogo al factor VII del plasma. Es sintetizado a partir de las líneas celulares de riñón de hámster y obtenido por autoactivación por cromatografía. Tiene una vida de 2.4 a 3.3 horas, (tres horas promedio) su inicio de acción es inmediato y los efectos clínicos de la hemostasia se observan en 10 minutos, su mecanismo de acción es:

1. Dependientes del factor VII: el factor VII forma un complejo con el factor tisular, expuesto por las células endoteliales en el lugar de la lesión. Altas concentraciones del factor VII recombinante superan el efecto competitivo del factor VII plasmático por el factor tisular. Asegurando la saturación del factor tisular por el factor VII recombinante desencadenando la activación de la primera fase (iniciación) del modelo celular de la coagulación.
2. Independiente del factor tisular: el factor VII recombinante a dosis terapéutica induce la activación plaquetaria y la generación de trombina sobre su superficie por activación del factor X, independientemente de la presencia del factor VIII o IX.
3. Acción antifibrinolítica: genera cantidades suficientes de trombina, para activar al inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina TAFI (*Thrombin Activable Fibrinolysis Inhibitor*) por sus siglas en idioma anglosajón, estabilizando el coágulo friable.

Aunque las indicaciones precisas para el uso de rFVIIa es: hemorragias en pacientes con hemofilia, trastorno congénito con inhibidores o deficiencia de FVII y trombastenia de Glanzmann, su uso se ha incrementado de manera exponencial durante la última década con el fin de controlar el sangrado en una variedad de entornos clínicos, incluyendo trauma, cirugía, insuficiencia hepática y hemorragia postparto. Sin embargo, el rFVIIa no mejoró el resultado en cualquiera de los ensayos clínicos aleatorizados controlados realizados en estos entornos clínicos. Adicionalmente a esto sigue la controversia en cuanto a un aumento de las complicaciones tromboembólicas como lo demostró el Dr. Simpson en una revisión sistemática en la que se incluyeron 35 ensayos clínicos aleatorizados en los que se evaluaron 4,118 pacientes y 349 voluntarios sanos en los que se encontró aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales, sobre todo en el grupo de pacientes ancianos.

La hemofilia es la única indicación actualmente aprobada para el uso de factor VII recombinante, Johansson y colaboradores realizaron una revisión sistemática sobre la efectividad y el uso de factor VII recombinante (rFVIIa) en pacientes con hemorragia masiva, se incluyeron 17 estudios aleatorizados en pacientes con sangrado secundario a cirugía, trasplante de

células madre e infecciones. Tres estudios encontraron una significativa reducción de los requerimientos transfusionales y pérdidas sanguíneas en el grupo tratado con rFVIIa. Sin embargo, esto no se ha podido confirmar en otros estudios. No se encontró diferencias entre los eventos tromboembólicos y los grupos evaluados, excepto en un estudio realizado en pacientes con hemorragia intracraneana en donde se documentó un aumento de los episodios tromboembólicos. Las conclusiones de dicha revisión fue: 1. Existe poca evidencia que soporte el uso del factor VII recombinante humano, 2. Que en pacientes con crisis normal el uso de rFVIIa se asocia a eventos tromboembólicos.

El rFVIIa se utiliza en el trauma cerrado si el sangrado persiste a pesar de llevar a cabo las siguientes medidas:

1. Reposición de hemocomponentes con HTO > 24%.
2. Plaquetas > 50,000 x 10⁹ L.
3. Fibrinógeno > 1.0 g/dL.
4. Temperatura mayor a 35 °C
5. Calcio ionizado mayor a 0.8 mmol/L.

En esta situación se sugiere una dosis inicial de 200 µg/kg, seguido de una dosis de 100 µg/kg a las tres horas de las dosis iniciales. Aunque los estudios no han demostrado efectividad.

Existe evidencia de ser útil en situaciones como cirugía cardíaca y hemorragia postparto, pero en el caso de la cirugía cardíaca debe siempre considerarse el mayor riesgo de trombosis. En pacientes sometidos a trasplante hepático su efectividad ha sido demostrada en pacientes con alto riesgo de sangrado o durante el tratamiento de la hemorragia aguda incontrolada. La evidencia en el uso profiláctico de rFVIIa en pacientes con alto riesgo de sangrado y sin hemofilia no ha demostrado diferencias entre el grupo control en pacientes con cirrosis hepática Child A, cirugía electiva, cirugía hepática electiva, no está probado y no se justifica su uso^(20,21).

CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO

El concentrado de complejo protrombínico (CCP) es un derivado proteínico de alta pureza con actividad hemostática, el cual se origina a partir de grandes pools de plasma sobrenadante de crioprecipitados, contiene los factores de la coagulación: (F) II, (F) VII, (F) IX y (F) X. Su principal indicación es la reversión rápida de la anticoagulación en pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K, aunque también se utilizan en pacientes con déficit congénitos o adquiridos de los factores II, VII y X, según la farmacopea europea la producción de CCP debe ser estandarizada con base en las siguientes características de contenido de (F) IX expresando en unidades internacionales (UI) y debe tener una actividad específica del CCP debe tener al menos 20 UI de FIX por mililitro, la actividad del FII y del FX no debe exceder

la potencia del FIX en más del 20%, la potencia del FVII no debe ser menor al 40% de la potencia del FIX, cuando el vial es reconstituido, además contiene proteína C y S y heparina en dosis 0.5 UI por unidad de factor IX⁽¹⁾.

El CCP es el medicamento de elección para la revertir los efectos anticoagulantes de los antagonistas de la vitamina K. La presentación de los antagonistas de la vitamina K se diferencian por su vida media la warfarina, tiene una vida media de 35 a 45 horas, el acenocumarol y frenprocoumarol derivados de la coumadina tienen una vida media de 9 y 90 horas respectivamente, todos actúan inhibiendo la gamma-carboxilación del ácido glutámico de los factores dependientes de vitamina K (F) II, (F) VII, (F) IX y (F) X, también actúan inhibiendo la carboxilación de las proteínas C, S y Z, por lo que en los pacientes manejados por indicación médica con estos inhibidores el CCP al tener un 25 veces más concentrados estos factores de la coagulación dependientes de vitamina K que se encuentran inhibidos, o en su defecto al existir un déficit congénito o adquirido de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, el CCP restituye en forma rápida estos factores disminuyendo el INR alargado. Aunque medir este INR pudiera ser inadecuado para valorar la respuesta del CCP ya que originalmente fue creado para monitorizar el efecto de los anticoagulantes orales, por lo que al no existir un método estándar para valorar la respuesta, tal vez el método más fiable para monitorización de la respuesta a CCP sea la tromboelastografía¹⁻³. El riesgo de sangrado es directamente proporcional a la intensidad de la anticoagulación, el factor independiente que correlaciona con riesgo aumentado de sangrado es un INR de 4.5, el riesgo de sangrado se multiplica hasta por cinco veces cuando se supera este valor de INR. El sangrado intracraneal aumenta su riesgo entre 7 a 11 veces más en pacientes que reciben anticoagulación, y el riesgo es 10 veces mayor en pacientes mayores a 50 años con aumento la morbimortalidad y mortalidad. El estudio SPIRIT reportó que la incidencia de sangrado grave aumentaba 1.43 veces mayor por cada aumento de 0.5 del INR. Ahora bien hasta 70% de los sangrados se localizan a nivel intracerebral y el resto a nivel subdural.

A diferencia de la hemorragia intracraneana del paciente hipertenso, en la hemorragia del paciente manejado con anticoagulantes orales el hematoma se expande durante los días siguientes, esto se asocia a un INR no corregido (INR < 1)

y a la persistencia de un INR > 2.0, por lo que es prioritario y urgente lograr un INR normal lo más pronto posible y no sobrepasar las 24 horas para lograr este objetivo. Los factores que se asocian a mal pronóstico en hemorragia intracraneal son: tamaño inicial, expansión del hematoma y al presencia de sangre intraventricular.

Bolliger y colaboradores observaron el CCP tiene un efecto hemostático en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y que son refractarios al uso de plasma, plaquetas y crioprecipitados. Diferentes líneas de investigación proponen al CCP es efectivo para manejo del sangrado por hemodilución al incrementar la generación de trombina, optimizando la producción de fibrina y propiedades antifibrinolíticas, en una revisión publicada por Kreesler y colaboradores sobre el manejo de la hemorragia en el paciente politraumatizado recomienda su uso solamente para la reversión de emergencia de pacientes tratados previamente con antagonistas de la vitamina K, en dicha situación clínica son más efectivos que la administración de plasma, ideal para pacientes que no toleran cargas de volumen o en los que el PFC esté contraindicado, la ASA recomienda el uso de CCP en pacientes con coagulopatía clínica y TP prolongado mayor a 1.5 veces. No existe suficiente evidencia para el uso de éste en el paciente con trauma excepto si éste es portador de hemofilia⁽²²⁻²⁵⁾.

CONCLUSIONES

El control de la pérdida sanguínea intraoperatoria requiere contribución integral desde el punto de vista quirúrgico y anestésico; realizando una meticulosa hemostasia quirúrgica, control de la presión arterial, reanimación hídrica con volumen de calidad, normotermia y corrección de deficiencias de factores de la coagulación son componentes básicos de la hemostasia en el perioperatorio. Agentes farmacológicos hemostáticos proveen un beneficio adicional en situaciones derivadas de un sangrado quirúrgico excesivo, hiperfibrinólisis, pacientes con defectos hemostáticos o en aquellos que se niegan a transfusión sanguínea. El anestesiólogo debe poseer conocimientos amplios en el uso de estos agentes, anticipándose a posibles complicaciones inherentes a sangrados excesivos, igualmente está justificado el uso profiláctico en situaciones especiales de acuerdo al contexto de cada paciente.

REFERENCIAS

- Mannucci P, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. N Engl J Med. 2007;356:2301-2311.
- Mannucci M. Hemostatic drugs. N Engl J Med. 1998;339:245-253.
- Irita K, Inada E, Yoshimura H, Warabi K, Tsuzaki K, Inaba S, et al. Present status of preparatory measures for massive hemorrhage and emergency blood transfusion in regional hospitals with an accredited department of anesthesiology in 2006. Masui. 2009;58:109-123.
- Irita K, Yoshimura H, Sakaguchi Y, Takamatsu C, Tokuda K. Risk and crisis management by anesthesiologists regarding "Guidelines for Actions Against Intraoperative Critical Hemorrhage" published by the Japanese Society of Anesthesiologists and the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy. Masui. 2008;57:1109-1116.
- Zink K, Sambasivan C, Holcomb J, Chisholm G, Schreiber M. A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours

- of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. *Am J Surg.* 2009;197:565-570.
- 6. Johansson P, Stensballe J. Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang.* 2009;96:111-118.
 - 7. Simmons R, Collins J, Heisterkamp C, Mills D, Andren R, Phillips L. Coagulation disorders in combat casualties. I. Acute changes after wounding. II. Effects of massive transfusion. 3. Post-resuscitative changes. *Ann Surg.* 1969;169:455-482.
 - 8. Spahn D, Bouillon B, Cerny V, Coats T, Duranteau J, Fernández E. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2013;19:R76.
 - 9. Kozek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss. *Minerva Anestesiol.* 2007;73:401-415.
 - 10. Hardy J, de Moerloose P, Samama C. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth.* 2006;53:S40-S58.
 - 11. Gando S1, Tedo I, Kubota M. Posttrauma coagulation and fibrinolysis. *Crit Care Med.* 1992;20:594-600.
 - 12. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology.* 2006;105:198-208.
 - 13. Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Schellino M, Skurzak S, Rizzetto M. Thromboelastogram monitoring in the perioperative period of hepatectomy for adult living liver donation. *Liver Transpl.* 2004;10:289-294.
 - 14. Crescenzi G, Landoni G, Biondi-Zoccali G, Pappalardo F, Nuzzi M, Bignami E, et al. Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesiology.* 2008;109:1063-1076.
 - 15. Apostolakis E, Panagopoulos N, Koletsis E, Crockett J, Stamou-Kouki H, Sourgiadaki E, et al. Influence of ultra-low dose Aprotinin on thoracic surgical operations: a prospective randomized trial. *J Cardiothorac Surg.* 2008;24:3-14.
 - 16. Fergusson D, Hébert P, Mazer C, Fremes S, MacAdams C, Murkin J, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008;358:2319-2331.
 - 17. Wong J, El Beheiry H, Rampersaud Y, Lewis S, Ahn H, De Silva Y, et al. Tranexamic acid reduces perioperative blood loss in adult patients having spinal fusion surgery. *Anesth Analg.* 2008;107:1479-1486.
 - 18. CRASH-2 trial collaborators. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376:23-32.
 - 19. Kakar P, Gupta N, Govil P, Shah V. Efficacy and safety of tranexamic acid in control of bleeding following TKR: a randomized clinical trial. *Indian J Anaesth.* 2009;53:667-671.
 - 20. Franchini M, Mannucci PM. Adjunct agents for bleeding. *Curr Opin Hematol.* 2014;21:503-508.
 - 21. Dutton RP, Parr M, Tortella BJ, Champion HR, Bernard GR, Boffard K, et al, CONTROL Study Group. Recombinant activated factor VII safety in trauma patients: results from the CONTROL trial. *J Trauma.* 2011;71:12-19.
 - 22. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase III study. *Circulation.* 2013;128:1234-1243.
 - 23. Levi J, Tanaka K, Dietrich W. Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin K antagonists. *Anesthesiology.* 2008;109:918-926.
 - 24. Leissinger C, Blatt P, Hoots K, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol.* 2008;83:137-143.
 - 25. Schick K, Fertmann J, Jauch K Hoffmann J. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Crit Care.* 2009;13:1-15.