

Alternativas farmacológicas a la transfusión sanguínea. ¿Qué hay de nuevo?



José A. Páramo, Ramón Lecumberri, Milagros Hernández y Eduardo Rocha

Servicio de Hematología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España

Las principales alternativas farmacológicas a la transfusión sanguínea son los inhibidores de las serinoproteasas (aprotinina), los antifibrinolíticos (ácido ϵ -aminocaproico y ácido tranexámico), los derivados sintéticos de la arginina-vasopresina, como el DDAVP, y el factor VIIa recombinante (rFVIIa). Dichos agentes pueden reducir la necesidad de transfusión de hemoderivados tras cirugía mayor (cardíaca, hepática y ortopédica). Entre los agentes no hemostáticos, la eritropoyetina se ha mostrado eficaz para reducir las necesidades transfusionales en pacientes médicos y quirúrgicos.

La aprotinina es efectiva en la reducción de transfusiones en cirugía cardíaca y hepática, pero no existen datos para su empleo habitual en cirugía ortopédica. Los resultados con antifibrinolíticos no muestran evidencia de efecto beneficioso para los ácidos ϵ -aminocaproico y tranexámico en cirugía cardíaca y no deben ser empleados de forma habitual en cirugía ortopédica. Un número limitado de publicaciones apunta a que DDAVP puede reducir las necesidades transfusionales, pero sólo en casos en que se constata un defecto de la función plaquetaria. El rFVIIa emerge como el fármaco más prometedor, no sólo en pacientes hemofílicos con inhibidor, sino también en la prevención de hemorragias postoperatorias y en pacientes con trombocitopenia y trombocitopatías. Estudios en curso permitirán definir si el rFVIIa puede catalogarse como «agente hemostático universal». Finalmente, las citocinas hemopoyéticas, como la eritropoyetina, pueden ser de gran utilidad para evitar la necesidad de transfusiones en diversas situaciones clínicas, en pacientes con cáncer y en pacientes críticos.

Palabras clave: Transfusión sanguínea. Antifibrinolíticos. Vasopresina. Factor VIIa. Eritropoyetina.

Pharmacological alternatives to blood transfusion: what is new about?

Pharmacological approaches to reduce blood transfusion include the protease inhibitor aprotinin, lysine-analogue antifibrinolytics synthetic arginine-vasopressin derivatives (DDAVP) and recombinant factor VII (rFVIIa). These agents are known to prevent the need for blood after major surgery (cardiac, hepatic, and orthopaedic). Among the non-hemostatic agents erythropoietin (EPO) may be effective to reduce blood requirements in medical and surgical patients.

Aprotinin is consistently effective in reducing blood transfusion in cardiac and hepatic surgical procedures, but there is little data to support its use in elective orthopaedic surgery. Antifibrinolytics show no evidence of efficacy in cardiac and hepatic surgery and its use is not warranted in orthopaedic surgery. Limited data suggest that DDAVP may be effective when a defect in platelet function is demonstrated. rFVIIa emerges as a promising haemostatic agent with proven benefit to reduce bleeding in haemophiliacs with inhibitors but might also be effective in patients with thrombocytopenia and thrombopathy, as well as in life-threatening hemorrhage in postsurgical patients. Ongoing studies will establish its role as a possible «universal haemostatic agent». Hematopoietic cytokines, such as EPO, may have a place to avoid blood transfusion in a variety of clinical conditions, including cancer and critically ill patients.

Key words: Blood transfusion. Antifibrinolytics. Vasopressin. Factor VIIa. Erythropoietin.

Correspondencia: Dr. J. A. Páramo.
Servicio de Hematología, Clínica Universitaria de Navarra.
Avda. Pío XII, s/n. 31080 Pamplona, España.
Correo electrónico: jparamo@unav.es

Recibido el 26-11-2003; aceptado para su publicación el 5-12-2003.

La transfusión de hemoderivados es un procedimiento muy utilizado para reducir las hemorragias, fundamentalmente en el período postoperatorio, pero no es universalmente seguro ni eficaz en todos los casos. ¿Cuáles son los riesgos inherentes a la transfusión? En primer lugar, la posible transmisión de agentes infecciosos. Existen, además, datos que indican que la transfusión puede contribuir de forma significativa a incrementar la morbilidad y mortalidad. Datos obtenidos de series amplias de pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria indican que la transfusión de concentrados de hematies durante el procedimiento en pacientes con hematocrito inferior al 21% se asoció con un incremento significativo de la mortalidad¹. Otros trabajos han demostrado, asimismo, que la transfusión de plaquetas y plasma fresco puede incrementar el riesgo de ictus².

Por consiguiente, se hace imprescindible la búsqueda de alternativas farmacológicas a la transfusión³. Los principales fármacos utilizados en clínica humana para reducir las transfusiones de los hemoderivados son los inhibidores de las serinoproteasas como la aprotinina, antifibrinolíticos, como el ácido ϵ -aminocaproico y el ácido tranexámico, los derivados de arginina-vasopresina como el DDAVP y el factor VIIa recombinante y la eritropoyetina (tabla 1).

Aprotinina

Es un polipéptido obtenido de forma natural a partir del pulmón bovino y la mucosa intestinal porcina. Su mecanismo de acción consiste en la formación de complejos con proteasas, como la plasmina y otras moléculas que participan en los sistemas de coagulación y fibrinólisis. En concreto, limita la actividad fibrinolítica endógena y ejerce su actividad exclusivamente cuando se administra por vía intravenosa. En 1987, Royston et al⁴ propusieron que la aprotinina en dosis elevadas es un tratamiento de gran utilidad en la prevención de transfusiones en cirugía cardíaca⁵. Estudios ulteriores han demostrado que también puede ser de utilidad en la reducción de los requerimientos transfusionales en otros tipos de cirugía.

Cirugía cardíaca

Se han empleado dosis elevadas de aprotinina, del orden de 2 millones KIU (unidades inhibitoras de kalicreína) antes de la cirugía, seguidas de una infusión de 0,5 millones KIU, o dosis intermedias, del orden de 3 millones KIU o, exclusivamente, 2 millones KIU en la bomba del oxigenador.

Existen más de 40 estudios aleatorizados y controlados con placebo en los que se observa que dosis altas de aprotinina reducen significativamente la cantidad de transfusiones (intervalo, 35-97%) y la proporción de pacientes que requieren la transfusión de hemoderivados (40-80%)⁶. Resultados de nuestro grupo han demostrado, asimismo, que la aprotinina fue eficaz en la reducción de las pérdidas sanguíneas intra y

TABLA 1

Alternativas farmacológicas a la transfusión sanguínea

Agente	Aprotinina	EACA/AMCHA	DDAVP	rFVIIa	EPO
Cirugía cardíaca	Reducción dependiente de la dosis de concentrados de hemáties y componentes hemostáticos. Eficaz en reintervenciones y en pacientes que reciben aspirina	Sin evidencia de beneficio con EACA y escasa para AMCHA. Sin efecto en pacientes con aspirina, ni reducción de componentes hemostáticos	Eficaz sólo en caso de distorción plaquetaria (trombopatia por ácido acetilsalicílico)	Eficaz en hemorragia con riesgo vital	Incrementa la hemoglobina y reduce la necesidad de transfusiones. Se precisan estudios de coste-beneficio
Cirugía hepática	Reducción en transfusión de concentrados de hemáties y componentes hemostáticos	Sólo eficaz en dosis muy elevadas (20 g)	Sin estudios	Estudios en curso en trasplante hepático y cirrosis	Sin estudios
Cirugía ortopédica	Sólo si existe algo de riesgo transfusional	Reduce uso de concentrados de hemáties en pacientes con artroplastia de rodilla	Escasos estudios (cirugía de columna)	Puede ser eficaz en traumatismos graves	Útil en combinación con hemodilución preoperatoria. Útil en periodo perioperatorio
Pacientes críticos	No indicada	No indicados	No indicado	Sin estudios	Menos transfusiones e incremento de la hemoglobina
Testigos de Jehová	Se ha utilizado en algunos estudios	Sin estudios	Casos aislados en combinación con aprotinina y EPO	Sin estudios	Útil en algunas cirugías
Otras indicaciones			Trombopatia urémica Menorragia	Trombopenia y trombopatias, cirugía urológica, tratamiento con anticoagulantes orales	

EACA: ácido ϵ -aminocaproico; AMCHA: ácido tranexámico; DDAVP: derivados de la arginina-vasopresina; rFVIIa: factor VIIa recombinante; EPO: eritropoyetina.

postoperatorias en pacientes sometidos a derivación aortocoronaria, sin evidencia de efectos adversos relevantes, y que el tratamiento no provocó complicaciones importantes⁶. En un metaanálisis de diversos trabajos, Laupacis y Ferguson⁷ demostraron un beneficio uniforme y significativo del tratamiento con aprotinina para reducir los requerimientos transfusionales, no sólo en cirugía primaria, sino también en cirugías de alto riesgo, tales como reintervenciones o en sujetos que reciben tratamiento con aspirina. Las conclusiones de otra revisión sistemática de la bibliografía⁸ indican que la aprotinina reduce los requerimientos de concentrados de hemáties en un 30%, lo que supone un ahorro de 1,1 concentrados por paciente en sujetos sometidos a cirugía cardíaca, fundamentalmente en aquellos con intervenciones de alto riesgo (reintervenciones o cirugía con circulación extracorpórea); sin embargo, esta revisión no incluyó otros tipos de cirugía. Finalmente, la aprotinina es una alternativa a considerar para evitar la transfusión en testigos de Jehová⁹.

Otros parámetros de eficacia. En un trabajo que analizó 26 estudios con un total de 3.212 pacientes, Levi et al¹⁰ demostraron que la aprotinina no se asociaba con mayor morbilidad por trombosis (riesgo relativo = 1,1), pero sí con un claro descenso de la mortalidad (del 2,8 al 1,5%) en los pacientes a los que se administraban dosis altas. Otro estudio demostró una reducción de la hemorragia en la zona de la esternotomía en los pacientes tratados¹¹.

Cirugía hepática

Los resultados en cirugía hepática, empleando dosis de aprotinina algo más reducidas que en cirugía cardíaca, del orden de 2 millones KIU, ofrecen resultados contradictorios, lo que puede estar en relación con la dosis administrada y la técnica quirúrgica empleada. El estudio europeo EMSALT¹², en el que se comparaba la aprotinina a dosis altas (n = 46) o intermedias (n = 43) con placebo (n = 48)

demostró que los requerimientos transfusionales fueron un 37% inferiores en el grupo tratado con dosis elevadas (p = 0,02) y un 20% inferiores en el que se emplearon dosis intermedias. Estos datos indicarían una relación entre la intensidad de la dosis y la reducción de las pérdidas sanguíneas. En un estudio previo, nuestro grupo también demostró una reducción significativa en los requerimientos de distintos hemoderivados, hemáties, plaquetas y plasma, en pacientes que recibieron un trasplante hepático y fueron tratados con dosis altas o intermedias de aprotinina¹³.

Cirugía ortopédica

Algunos estudios aleatorizados que emplearon dosis de aprotinina similares a las administradas en cirugía cardíaca han mostrado una reducción de la necesidad de transfusiones; sin embargo, otros estudios no han podido demostrar este efecto.

La aprotinina podría estar indicada en cirugía ortopédica de alto riesgo, como cirugía de cadera o columna con infección articular o invasión tumoral¹⁴.

Antifibrinolíticos

El ácido ϵ -aminocaproico (EACA) y el ácido tranexámico (AMCHA) son inhibidores sintéticos de la fibrinólisis que se ligan a los lugares de unión de la lisina en la molécula del plasminógeno y, de este modo, inhiben la interacción del plasminógeno con la fibrina.

Cirugía cardíaca

Se han empleado, generalmente, a dosis elevadas por vía intravenosa, del orden de 100-150 mg/kg para EACA y 20-30 mg/kg para AMCHA. Si bien algunos estudios aislados y metaanálisis han demostrado algún efecto beneficioso en términos de reducción de requerimientos transfusionales, especialmente cuando se emplea el AMCHA, existen problemas en la interpretación de los resultados por varias ra-

zones: a) no se observó reducción del número de transfusiones cuando se consideraba a los pacientes que recibían aspirina; b) no se realizaron análisis aleatorizados o a doble ciego, y c) no se objetivaron efectos dosis-respuesta en un amplio intervalo de dosis de tranexámico (hasta 20 g). Finalmente, 2 metaanálisis que evaluaban diferentes dosis de EACA no encontraron ninguna reducción en el número de transfusiones^{7,8}. A diferencia de la aprotinina, el riesgo de mortalidad en 11 estudios que incluyeron a 1.070 pacientes sometidos a cirugía cardíaca fue de 0,78 (intervalo de confianza del 95%, 0,27-2,16)¹⁰.

Cirugía hepática

Al igual que para la cirugía cardíaca, los resultados con antifibrinolíticos sintéticos no son consistentes. La hiperfibrinólisis que se observa durante la fase anhepática del trasplante hepático puede ser inhibida con AMCHA, pero esto carece de efecto en los requerimientos transfusionales. Empleando una dosis muy elevada de AMCHA (20 g) se ha observado una reducción en la transfusión de concentrados de hemátiles¹⁴. Sin embargo, el empleo de estas dosis obligó a la administración simultánea de heparina y dipiridamol para prevenir las complicaciones tromboembólicas. En otro estudio, en el que se comparaba AMCHA (5 g) con EACA (8 g) y placebo, se concluyó que sólo el primero reducía las transfusiones intraoperatorias de concentrados de hemátiles, pero no los requerimientos totales de hemoderivados¹⁵.

Cirugía ortopédica

Se han realizado algunos estudios con antifibrinolíticos en cirugía ortopédica, fundamentalmente en cirugía de rodilla con torniquete, empleando AMCHA. En un trabajo que incluyó a 36 pacientes que recibieron aprotinina o AMCHA no pudo observarse una reducción significativa de las hemorragias postoperatorias¹⁶. Sin embargo, en niños intervenidos de escoliosis, la adición de AMCHA al sistema de recuperación sanguínea y hemodilución normovolémica consiguió una reducción significativa en la necesidad de transfusión de sangre del recuperador, pero no de los requerimientos globales de concentrados de hemátiles ni de la administración de otros agentes hemostáticos¹⁷.

DDAVP

Se trata de un derivado sintético de la arginina-vasopresina que induce la liberación de factor VIII desde sus depósitos endoteliales y que posee, asimismo, un efecto beneficioso sobre la función plaquetaria, como se ha demostrado en pacientes con trombopatía urémica¹⁸. La dosis generalmente empleada es la de 0,3 µg/kg por vía intravenosa.

Cirugía cardíaca

Si bien los estudios iniciales en cirugía cardíaca, incluido un trabajo de nuestro grupo¹⁹, apuntaban a un posible beneficio, estudios ulteriores no han podido demostrar que el DDAVP reduzca la necesidad de transfusiones en pacientes sometidos a cirugía cardíaca⁸. Algunos estudios aislados demuestran la corrección del tiempo de hemorragia en pacientes que reciben ticlopidina y en situaciones clínicas en las que se produce disfunción plaquetaria por ingesta previa de aspirina²⁰.

Cirugía hepática y ortopédica

No existen estudios que analicen la eficacia del DDAVP en la reducción de hemorragias en pacientes en los que se

realiza una resección hepática o un trasplante. Por otra parte, la posible eficacia terapéutica observada inicialmente en cirugía ortopédica no ha podido confirmarse posteriormente. Asimismo, existen datos aislados sobre el posible efecto beneficioso del DDAVP en pacientes que reciben aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos²¹. No obstante, se trata de un área de interés que requiere investigaciones futuras.

Factor VIIa recombinante

NovoSeven® es el nombre comercial del factor VII activo (FVIIa) obtenido mediante tecnología de ADN recombinante. El interés por el FVIIa surgió de la necesidad de encontrar tratamientos alternativos más convenientes para los pacientes hemofílicos con inhibidores, ya que la utilización de concentrados plasmáticos que contenían todos los factores dependientes de la vitamina K (complejo protrombínico) se asociaba a una considerable incidencia de episodios tromboembólicos. En 1983 se empleó por primera vez con éxito factor VII purificado a partir de plasma humano y activado en 2 pacientes hemofílicos con inhibidores contra el factor III; más tarde, la aplicación de las técnicas de recombinación del ADN permitió tratar por primera vez con FVIIa recombinante (rFVIIa) a un paciente hemofílico que iba a ser sometido a una intervención quirúrgica^{21,22}.

La vida media tras su administración intravenosa es aproximadamente de 2,5 h en adultos y 1,5 h en niños²³. Las dosis a administrar oscilan en un intervalo de 35 a 120 µg/kg, si bien deben ajustarse a la gravedad de la hemorragia.

Las indicaciones de NovoSeven® incluyen los episodios hemorrágicos e intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores frente a los factores VIII y IX, o pacientes con hemofilia adquirida. Pero a la vista del mecanismo de acción del rFVIIa, al menos teóricamente, este fármaco podría ser útil en otras situaciones clínicas asociadas con una diátesis hemorrágica, por lo que se ha considerado como «agente hemostático universal»²⁴.

Trombocitopenia y trombopatías

La principal experiencia clínica con rFVIIa en sujetos con trombocitopenia incluye a 74 pacientes con trombocitopenia de diversas etiologías. En todos ellos se determinó el tiempo de hemorragia antes y 30 min después de la administración de un bolo de 50 o 100 µg/kg de rFVIIa. En el 52% de los casos se observó una reducción del tiempo de hemorragia (≥ 2 min), que fue notablemente superior (casi un 70% de respuesta) en los individuos con recuento plaquetario superior a $20 \times 10^9/l$ ²⁵. No se observaron diferencias entre la administración de 50 o 100 µg/kg. Más recientemente, se ha empleado con éxito el rFVIIa para el tratamiento de episodios hemorrágicos en el contexto de trombopatías, tanto congénitas como adquiridas: trombostenia de Glanzmann, enfermedad de Bernard-Soulier, trombopatía urémica, síndrome de Hermansky-Pudlak, pacientes tratados con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y trombocitopenia esencial²⁶.

Hemorragias en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales

Recientemente se han publicado los resultados obtenidos con rFVIIa en 13 pacientes tratados con warfarina, con edades comprendidas entre 38 y 81 años, que requirieron una reversión rápida de su anticoagulación. El primer paciente incluido en el estudio recibió una dosis de 90 µg/kg y los siguientes recibieron dosis progresivamente menores, hasta 15 µg/kg. En todos los casos se produjo una disminución

marcada de la razón internacional normalizada tras la administración de una dosis única de rFVIIa, que se incrementó lentamente con el tiempo, pero que en todo momento permaneció por debajo de los valores basales. Los 4 pacientes con hemorragia activa experimentaron una detención inmediata de ésta, mientras que en los en los que se realizó un procedimiento invasivo, la hemorragia cursó sin incidencias. No se observó ninguna complicación tromboembólica derivada del tratamiento. Sin embargo, se trata de una serie pequeña, por lo que se requieren estudios prospectivos para confirmar la eficacia y seguridad del rFVIIa, así como la dosis óptima de tratamiento²⁷.

Hemorragia asociada a traumatismo grave

La hemorragia es una importante causa de mortalidad en los pacientes con traumatismos graves, principalmente debido a la aparición de una coagulopatía que se ve agravada por la frecuente asociación de hipotermia y acidosis. El tratamiento de estos pacientes es complejo e incluye las maniobras básicas de reanimación y la realización de una cirugía inicial, dirigida al control de la hemorragia, más que a la reparación del tejido dañado, que permita la estabilización del paciente antes de la reconstrucción definitiva.

Tras la descripción, en 1999, del primer caso de tratamiento con éxito con rFVIIa en un paciente con hemorragia masiva producida por un disparo de rifle, se inició un programa de uso compasivo de rFVIIa en pacientes con hemorragia asociada a trauma rebelde a las medidas terapéuticas convencionales. Se incluyó a 7 pacientes multitransfundidos que recibieron entre 1 y 3 dosis de 40-120 µg/kg de rFVIIa. El tratamiento se asoció con una reducción significativa en las necesidades de hemoderivados y un marcado acortamiento de los tiempos de coagulación, permitiendo la identificación de los vasos que requerían una intervención. Tres pacientes fallecieron por causas distintas de hemorragia o tromboembolia. En consecuencia, el rFVIIa parece constituir una nueva medida adyuvante en el tratamiento inicial de estos pacientes^{28,29}.

Hemorragia perioperatoria

Recientemente se ha evaluado la posibilidad de emplear rFVIIa para disminuir las pérdidas sanguíneas perioperatorias en pacientes con coagulación normal en los que se realizan intervenciones quirúrgicas con alto riesgo hemorrágico.

Un estudio aleatorizado y a doble ciego comparó la administración de rFVIIa (20 o 40 µg/kg) frente a placebo durante la realización de una prostatectomía retropúbica en 36 pacientes con cáncer de próstata o hiperplasia prostática. La administración de rFVIIa se asoció con una disminución significativa de la hemorragia perioperatoria y del número de concentrados de hemátiles utilizados, además de acortar la duración de la intervención. Aunque los pacientes que recibieron rFVIIa presentaron mayores concentraciones plasmáticas de marcadores de generación de trombina, como de protrombina F1+2 y el complejo trombina-antitrombina, que los que recibieron placebo (pico a las 4 h, igualándose a las 8 h de la administración), no se observó ningún efecto adverso de carácter tromboembólico³⁰.

Coagulopatía asociada a cirrosis hepática

Estos pacientes presentan un elevado riesgo hemorrágico, especialmente ante procedimientos invasivos como, por ejemplo, la realización de una biopsia hepática. Nuevamente, aparte de la vitamina K, para la prevención y el tratamiento de los episodios hemorrágicos de los pacientes cirróticos,

lo más habitual es la administración de plasma fresco congelado, con el fin de aportar los factores deficitarios. Sin embargo, a menudo se requieren grandes volúmenes de plasma que pueden empeorar la hipertensión portal y, paradójicamente, aumentar la hemorragia o provocar una descompensación ascítica, además del riesgo potencial de transmisión de agentes infecciosos. Dado que la deficiencia de factor VII es una de las características de los pacientes con cirrosis hepática avanzada, parecería razonable que la administración de rFVIIa pudiera tener algún efecto beneficioso.

Un estudio piloto de escalada de dosis mostró que la administración de dosis crecientes de rFVIIa (5, 20 y 80 µg/kg) a pacientes cirróticos con tiempos de protrombina prolongados producía una corrección en todos los casos y con todas las dosis, si bien la respuesta era más duradera a mayor dosis^{31,32}.

Estos resultados preliminares permiten avanzar otras posibles aplicaciones del rFVIIa en los pacientes cirróticos, como es la prevención en los procedimientos invasivos (colocación de vías venosas centrales, cirugía electiva y otros), tratamiento de la hemorragia por varices o el periodo peritransplante hepático.

Trasplante hepático

La eficacia y seguridad de la administración del rFVIIa al inicio del trasplante se han evaluado en un estudio piloto. En dicho estudio, 6 pacientes sometidos a un trasplante hepático por cirrosis avanzada que recibieron 80 µg/kg de rFVIIa se compararon con 12 controles en proporción 2 a 1 con los primeros según la presencia de factores de riesgo de hemorragia, determinados previamente en un análisis multivariante (periodo entre el diagnóstico y el trasplante, estado de Child-Pugh y valores de urea en plasma). Los pacientes que recibieron rFVIIa inmediatamente antes de la cirugía presentaron una hemorragia perioperatoria significativamente menor y requirieron un menor número de concentrados de hemátiles y plasma fresco congelado. No existían diferencias entre pacientes y controles con respecto a marcadores de activación sistémica de la coagulación y las concentraciones plasmáticas de FVIIa descendían a valores basales entre las 6-8 h postinfusión, coincidiendo con el periodo de reperfusión. No obstante, un paciente presentó una trombosis de la arteria hepática en el día +1 que requirió la realización de trombectomía y fibrinólisis local³³.

Seguridad y eficacia de los preparados hemostáticos

Uno de los principales problemas de los agentes hemostáticos se relaciona con el riesgo trombótico. En el caso de la aprotinina, Levi et al³⁴, analizando 18 trabajos que incluyeron a 1.995 pacientes, encontraron un riesgo relativo de problemas coronarios (infarto agudo de miocardio) de 1,13. En la revisión Cochrane, el riesgo fue de 0,97 en 2.988 pacientes; ningún caso alcanzó significación estadística. Para los antifibrinolíticos sintéticos, el riesgo relativo de infarto agudo de miocardio fue 0,48, sin significación³⁵.

Un dato sorprendente es que la incidencia de ictus tras cirugía cardíaca no sólo no aumentó, sino que se redujo en los sujetos que recibieron aprotinina ($r = 0,43$). Sin embargo, el riesgo de ictus en los estudios que han empleado AMCHA en cirugía cardíaca se eleva a 2,27³⁶. El riesgo trombótico es una complicación relativamente infrecuente en pacientes que reciben factor VII. Sin embargo, las indicaciones del producto incluyen un apartado en el que los pacientes que reciben factor VII deberían ser controlados para detectar signos de activación de la coagulación.

El segundo problema con los fármacos hemostáticos lo constituyen las reacciones de hipersensibilidad, que son mínimas en el tratamiento inicial con aprotinina, pero se aproximan al 5% tras la reexposición al fármaco en los primeros 6 meses. También es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad (urticaria, picores, hipotensión y anafilaxia) en los sujetos que reciben factor VII³⁴.

Otras alternativas farmacológicas a la transfusión: la eritropoyetina (EPO)

Cirugía cardíaca

Durante los últimos años se han publicado diversos estudios que indican que la administración preoperatoria de EPO restaura la eritropoyesis y reduce los requerimientos transfusionales^{35,36}. En un trabajo reciente, 25 pacientes recibieron una única dosis de EPO 4 días antes de la intervención cardíaca y los resultados se compararon con los de 28 sujetos control. En el grupo tratado, la concentración de hemoglobina el día de la intervención fue de 14,5 g/dl, frente a 12,4 g/dl en el grupo control, sin que se observaran efectos adversos, por lo que se concluye que la administración preoperatoria de una dosis elevada de EPO induce un rápido incremento de la eritropoyesis³⁶. Sin embargo, si bien la EPO puede ser beneficiosa en la reducción de requerimientos transfusionales intra y postoperatorios, algunos estudios señalan que su uso puede no ser coste-efectivo, por lo que se precisan estudios adicionales que determinen la dosis óptima de EPO en cirugía cardíaca en comparación con otras estrategias de reducción transfusional³⁷.

Cirugía ortopédica

El uso preoperatorio de EPO también puede ser efectivo en cirugía ortopédica. En un estudio reciente sobre 240 pacientes sometidos a artroplastia de cadera y rodilla se establecieron 3 grupos: a) EPO y hemodonación autóloga preoperatoria; b) EPO sola; y c) hemodonación autóloga. La tasa de transfusiones fue del 11% en el primer grupo, del 28% en el segundo y del 33% en el tercero. La conclusión de este estudio (grado de evidencia III) fue que el uso preoperatorio de EPO en combinación con hemodonación autóloga preoperatoria reduce de forma más efectiva la necesidad de transfusiones alógenicas que ambos procedimientos por separado³⁸.

Pacientes críticos

Los pacientes críticos reciben múltiples transfusiones de sangre. Datos recientes de EE.UU. y Europa demuestran que un 35-50% de los pacientes admitidos en una unidad de cuidados intensivos reciben aproximadamente 5 unidades de concentrados de hematíes durante su estancia. Además de los riesgos inherentes a la transfusión, estudios recientes indican que una estrategia agresiva de transfusiones puede disminuir la supervivencia de estos pacientes³⁹.

La anemia asociada al paciente crítico tiene las características de la anemia de los procesos inflamatorios crónicos, en los que se produce una caída en los valores circulantes de EPO. Un estudio reciente, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y doble ciego, evaluó la eficacia de la administración semanal de EPO para reducir la transfusión de concentrados de hematíes en pacientes críticos con enfermedades diversas (sepsis, procesos respiratorios y digestivos, cardiopatías, insuficiencia renal, fallo multiborgánico, entre otros). Se incluyó a un total de 1.302 pacientes que había permanecido en la unidad de cuidados intensivos durante 2 días y se esperaba

completasen 4 días en ella; de ellos, 650 recibieron EPO en dosis de 40.000 U por vía subcutánea en el día 3, para continuar con una administración semanal hasta 3 dosis y 652 recibieron placebo. La variable final de eficacia fue la transfusión de concentrados de hematíes entre los días 1 y 28, y las secundarias fueron la transfusión global, la mortalidad en el día 28 y los cambios en los valores de hemoglobina⁴⁰.

Los resultados mostraron que los pacientes tratados con EPO requirieron menos transfusiones (el 50,5 frente al 60,4%; *odds ratio* = 0,67), con una reducción del 19% en el número de unidades transfundidas en el grupo de la EPO, así como un incremento de los valores de hemoglobina (1,32 frente a 0,94 g/dl), lo que confirmaba el papel de la deficiencia de EPO en el paciente crítico. La mortalidad fue del 14% en el grupo de la EPO y del 15% en el de placebo, sin diferencias en la incidencia de episodios clínicos adversos⁴⁰. Los resultados de este estudio indican que la administración de 40.000 U de EPO reduce la transfusión alógena de concentrados de hematíes e incrementa los valores de hemoglobina, pero no disminuye la mortalidad. Sin embargo, se precisan más estudios para determinar si la reducción en las transfusiones comporta mejora clínica y si el tratamiento es coste-efectivo en pacientes críticos⁴¹.

Conclusiones

De las intervenciones farmacológicas disponibles para reducir las complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes y otros productos hemostáticos en pacientes quirúrgicos, la aprotinina, el DDAVP, el rFVIIa y la EPO son las que han demostrado mayor eficacia (tabla 1).

La aprotinina es un fármaco eficaz en cirugía cardíaca y hepática para reducir las transfusiones de concentrados de hematíes, pero no las de otros componentes hemostáticos. En la actualidad es el único agente que ha demostrado efecto beneficioso en la reducción de accidentes cerebrovasculares e ictus tras cirugía cardíaca en adultos. En este tipo de cirugía, cuando existe un defecto evidente de función plaquetaria, podría estar indicado el uso de DDAVP. El rFVIIa emerge como un potencial agente «hemostático universal». Estudios en curso permitirán establecer su papel en cada una de las posibles indicaciones en pacientes médicos y quirúrgicos, sin olvidar los estudios de coste-efectividad, dado el elevado precio del producto.

En cuanto a la cirugía ortopédica, ninguno de los fármacos puede considerarse eficaz y únicamente existen casos aislados que demuestran un efecto beneficioso de la aprotinina y del rFVIIa. Finalmente, el rFVIIa puede estar indicado en pacientes con elevado riesgo hemorrágico sometidos a cirugía mayor, como prostatectomía retropúbica.

En diversas enfermedades médicas y quirúrgicas existe evidencia de que el uso de EPO puede ser extraordinariamente eficaz en la reducción de requerimientos transfusionales de concentrados de hematíes. Esto es especialmente útil en el control de la anemia relacionada con algunos tipos de neoplasias y en pacientes críticos. Sin embargo, se precisan estudios adicionales para delimitar el beneficio potencial de la EPO en cirugía y su relación coste-beneficio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Filinger M, Sarganor S, Clark C, Halman G, Paganelli W. The impact of mortality of managing hemodialysis anemia with RBC transfusion after CABG. *Anesthesiology* 2001;95:A201.
2. Royston D, Nadal A, Dietrich W, Fih J, Levy J, Spiess B. Aprotinina use and adverse outcomes associated with platelet administration. *Anesth Analg* 2000;90:SCA19.

3. Kovess T, Royston D. Pharmacological approaches to reducing allogenic blood exposure. *Vox Sanguinis* 2003;84:2-10.
4. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet* 1987;2:1289-91.
5. Rocha E, Paramo JA, Heredia J. Aprotinina en el control de las hemorragias de cirugía. *Med Clin (Barc)* 1996;106:307-16.
6. Rocha E, Hidalgo F, Llorens R, Meiero JM, Arroyo JL, Paramo JA. Randomized study of aprotinin and DDAVP to reduce postoperative bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation* 1994;90:921-7.
7. Laupacis A, Feinglass D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of peri-operative, Transfusion (IS-POT) Investigators. *Anesth Analg* 1997;85:1258-67.
8. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, et al. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogenic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001886.
9. Rosengart TK, Helm RE, DeBois WJ, Garcia N, Krieger KH, Isom DW. Open heart operations without transfusion using multimodality blood conserving strategy in 50 Jehovah's Witness patients: implications for a «bloodless» surgical technique. *J Am Coll Surg* 1997;184:618-29.
10. Levi M, Crombhaeck ME, De Jange E, Prins MH, De Mol BJ, Briel E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999;354:1940-7.
11. Porte RJ, Molnar IG, Beglioni G, Groenland TH, Jamskiewicz A, Lindgren L, et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomized double-blind study. *ÉMSALT Study Group. Lancet* 2000;355:1303-9.
12. Suárez M, Sangro B, Herrero JL, Picardi A, Paramo JA, Quiroga J, et al. Effectiveness of aprotinin in orthotopic liver transplantation. *Semin Thromb Hemost* 1993;19:292-6.
13. Capdevila X, Calvet Y, Biboulet P, Biron C, Rubenovich J, d'Alhas F. Aprotinin decreases blood loss and homologous transfusion in patients undergoing major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 1998;88:50-7.
14. Boylan JF, Kinicki JR, Sandler AN, Arellano R, Greig PD, Niernberg H, et al. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1996;85:1043-8.
15. Dalmau A, Saate A, Acosta F, Garcia-Huete L, Koo M, Sausano T, et al. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth Analg* 2000;91:29-34.
16. Engel JM, Hofhaus T, Ruwoldt R, Menges T, Jungersen I, Hempelmann G. Regional haemostatic status and blood requirements after total knee arthroplasty with and without tranexamic acid or aprotinin. *Anesth Analg* 2001;92:775-80.
17. Neipovitz DT, Murto K, Hall L, Barowman NJ, Splinter WW. A randomized trial of tranexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2001;93:82-7.
18. Mannucci PM. Haemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998;339:245-53.
19. Rocha E, Llorens R, Paramo JA, Arcas R, Cuesta B, Martín Trenor A. Does desmopressin acetate reduce blood loss after surgery in patients after cardiopulmonary bypass? *Circulation* 1988;77:1319-23.
20. Sheridan DP, Card RT, Pinita JC, Harding SM, Thomson DJ, Gauthier L, et al. Use of desmopressin acetate to reduce blood transfusion requirements during cardiac surgery in patients with acetylsalicylic-acid-induced platelet dysfunction. *Can J Surg* 1994;37:33-6.
21. Hedner U, Kissel W. The use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia patients with high-titer inhibitors. *J Clin Invest* 1983;71:1836-41.
22. Hedner U, Erhardtson E. Potential role of rFVIIa in transfusion medicine. *Transfusion* 2002;42:114-24.
23. Lindley CM, Sawyer MT, Meck BG, Lusher J, Harrison JF, Baird-Cox K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:638-48.
24. Hedner U. Novoseven as a universal haemostatic agent. *Blood Coag Fibrinolysis* 2000;11:S107-S111.
25. Kristensen J, Killander A, Hippe E, Helleberg C, Ellegard J, Holm M. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Haemostasis* 1996;26(Suppl 1):159-64.
26. Poon MC, D'Oiron R. Recombinant activated factor VII (Novoseven) treatment of platelet-related bleeding disorders. International Registry on Recombinant Factor VIIa and congenital platelet disorders. *Blood Coag Fibrinolysis* 2000;11:555-568.
27. Deveras RAE, Dessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med* 2002;137:844-8.
28. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999;354:1879.
29. Martinowitz U, Kenet G, Segal E. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001;51:431-8.
30. Friedrich PW, Henry CP, Messelink EJ. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2003;361:201-5.
31. Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtson E, Reddy KR, Glazer S, Squiban P, et al. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. *Gastroenterology* 1997;113:1930-7.
32. Bernstein G. Effectiveness of the recombinant factor VIIa in patients with the coagulopathy of advanced Child's B and C cirrhosis. *Semin Thromb Hemost* 2000;4:437-8.
33. Hendriks HGD, Meijer K, De Wolf JTM, Klompmaier U, Porte RJ, De Kamp PJ, et al. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: A pilot study. *Transplantation* 2001;71:402-5.
34. Dietrich W, Sapp H, Zuhendorf M, Dalichan H, Korchhoff PG, Kuppoe H, et al. Anaphylactic reactions to aprotinin re-exposure in cardiac surgery: relation to antiaprotinin immunoglobulin G and E antibodies. *Anesthesiology* 2001;95:64-71.
35. Hardy JF. Pharmacological strategies for blood conservation in cardiac surgery: erythropoietin and antifibrinolytics. *Can J Anaesth* 2003;48(Suppl 4):24-31.
36. Yazicioglu L, Eryilmaz S, Srikak M, Inan MB, Aral A, Tasar R, et al. Recombinant human erythropoietin administration in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:741-5.
37. Coyle D, Lee KM, Feigussan DA, Laupacis A. Cost effectiveness of epoetin-alpha to augment preoperative autologous blood donation in elective cardiac surgery. *Pharmacoeconomics* 2000;18:161-71.
38. Bezwada HP, Nazarian DG, Henry DH, Booth RE Jr. Preoperative use of recombinant human erythropoietin before total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A:1795-803.
39. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. for the Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trial Group. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
40. Corwin HL, Getlinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et al. for the EPO critical Care Trials Group. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:2827-35.
41. Carson JL. Should patients in intensive care units receive erythropoietin? *JAMA* 2002;288:2884-6.