

# Artículo

## Estudiantil

# Alternativas a la Terapia Transfusional

Ana Isabel Orduz Galvis\*  
Christian Federico Rueda-Clausen\*

## Resumen

**C**on el advenimiento del uso de hemoderivados como alternativas terapéuticas, ha surgido infinidad de posiciones y conductas a favor y en contra de los actos transfusionales. En la actualidad existe una creciente manifestación mundial que apoya la medicina libre de hemoderivados. Bajo la mentalidad de que la sangre es cara, peligrosa y difícil de administrar, se ha impulsado el desarrollo de alternativas terapéuticas y quirúrgicas que permitan manejar a los pacientes con indicaciones transfusionales sin el uso de hemoderivados. El presente artículo recopila de manera rápida los antecedentes de la terapia transfusional y su impacto en la práctica médica, y presenta las técnicas utilizadas para disminuir las pérdidas transoperatorias de sangre y algunas alternativas al uso de hemoderivados.

## Palabras Clave:

Transfusión, alternativas, terapia, Testigo de Jehová, hemoderivados, perfluorocarbonados.

La existencia de grupos religiosos que se oponen a los actos transfusionales no es una novedad; sin embargo, el número de personas en el mundo que acogen estas ideologías tiende a aumentar más que la población en general. Se calcula que la población mundial de Testigos de Jehová es cercana a 6.000.000 de personas; además, con la popularización e incremento en la incidencia de las enfermedades hemotransmisibles y el descubrimiento de nuevos riesgos biológicos se ha generado una inquietud en la población civil y el cuerpo médico

\*Estudiante, VIII semestre de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga.

Correspondencia: Sta Orduz, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Calle 157 # 19-55, Cañaveral Parque, Floridablanca, Colombia. E-mail: rannitta7@yahoo.com

que señala el inicio de un cambio en los paradigmas de la terapia transfusional, particularmente para los pacientes que van a ser sometidos a cirugía electiva.<sup>1</sup>

## ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DE LA TERAPIA TRANSFUSIONAL

El origen de las terapias alternativas de la transfusión sanguínea es casi tan remoto como la misma terapia transfusional, puesto que muchos métodos ortodoxos (que incluyeron hasta el uso de leche humana y de cabra como sustituto de la sangre) fueron practicados en medicina pocos años después de que Lowell en 1666 y Denis en 1667 empezasen a realizar las primeras transfusiones animal-hombre, y encontrasen que la aparente mejoría inicial observada en los pacientes era seguida por reacciones adversas, severas y mortales claramente relacionadas con el acto transfusional.<sup>2</sup>

Sólo a finales del siglo XIX cuando aparecieron los cristaloideos como nuevas sustancias útiles en la reposición de la volemia, cuando declina en forma importante el uso de las transfusiones sanguíneas, técnica que se implementó nuevamente a comienzos del siglo XX cuando Landsteiner descubrió los grupos sanguíneos ABO y explicó parte de los efectos postransfusionales indeseables. También realizó las primeras transfusiones a través de fistulas arteriovenosas, que eran más efectivas que las populares flebotomías, pero que seguían presentando importantes reacciones hemolíticas postransfusionales.

Estos efectos indeseables fueron estudiados posteriormente por Ottenberg, quien en 1913 descubrió e implementó las pruebas pretransfusionales de compatibilidad (o pruebas cruzadas), las cuales no fueron muy trascendentes en su época, pero adquirieron fuerza cuando aparecieron los métodos anticoagulantes y de almacenamiento en botellas y posteriormente en bolsas, que permitieron almacenar y transfundir sangre de una manera diferida y más segura.<sup>2</sup>

En el Siglo XX surge una nueva preocupación, al encontrar que la sangre, además de salvar vidas, puede transmitir enfermedades y convertirse en un problema, más que en una solución.<sup>3</sup> En la actualidad el riesgo de contraer el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) debido al acto transfusional es de 1 por cada 500.000 unidades transfundidas, lo que no es comparable con el riesgo estimado de 1983 que era cercano a 1 por cada 5000 unidades; de igual forma, el riesgo de contraer hepatitis bajó de 1 en 25 a 1 en 103.000 por cada unidad transfundida.<sup>4</sup> Sin embargo, el acto transfusional conserva implícito un importante riesgo infeccioso, y si a eso le sumamos la dificultad que implica el mantener las reservas para suplir las demandas de sangre y los múltiples hemoderivados, y lo difícil que es en algunas ocasiones disponer de determinados grupos sanguíneos, es evidente

la razón por la cual la sangre ha perdido gran parte del encanto que adquirió cuando se realizaron las primeras transfusiones, y es apenas lógico que surjan nuevas escuelas que eviten al máximo los procedimientos transfusionales.<sup>3</sup>

A comienzos de 1970 se consolidó formalmente una nueva tendencia denominada "cirugía sin sangre", que surge como respuesta a los problemas que se presentaban al tratar a los Testigos de Jehová, quienes basados en la prohibición bíblica de "no meterle sangre al cuerpo", se niegan a recibir transfusiones sanguíneas o cualquier otro hemoderivado<sup>4</sup>, llegando incluso a rechazar las prácticas autotransfusionales por el temor a no ser transfundidos realmente con su propia sangre.<sup>5</sup>

En 1996 se crea en Estados Unidos la Asociación Nacional de Cirugía y Medicina Sin Sangre (National Association of Bloodless Medicine and Surgery - NABMS) que en la actualidad tiene más de 100 hospitales afiliados en todo el mundo y sigue creciendo.

La NAMBS fundamenta su ideología en conceptos muy claros: La sangre es costosa, peligrosa y, en ocasiones, impredecible. Según la NABMS, si la mitad de los procedimientos transfusionales que hoy se practican se cambiaran por técnicas sin sangre, se ahorrarían 3.7 billones de dólares por año sólo en Estados Unidos.<sup>1</sup> Reportes recientes de la NABMS muestran que los pacientes manejados con los protocolos libres de sangre muestran mayores índices de satisfacción y requieren en promedio un día menos de hospitalización.<sup>4</sup>

La NABMS ha desarrollado protocolos médicos y quirúrgicos denominados GBMS (Guides for Bloodless Medicine and Surgery) que omiten el uso de sangre, y que son la insignia de los Testigos de Jehová en múltiples centros hospitalarios a escala mundial. En la actualidad crece como toda una tendencia apoyada en evidencia científica,<sup>6,7</sup> que prefiere usar métodos alternativos antes que correr los riesgos propios de la terapia transfusional.

## ABORDAJE TRANSFUSIONAL DEL PACIENTE QUE RECHAZA HEMODERIVADOS

Plantear un único plan terapéutico libre de hemoderivados es una tarea difícil, especialmente porque las alternativas dependen de los recursos disponibles y la situación del paciente, bien sea un paciente quirúrgico electivo o un paciente de urgencias. Pero el objetivo es el mismo: mantener al paciente lo más lejos posible de las indicaciones transfusionales y tratar los trastornos deficitarios para que recupere sus valores basales de la forma más fisiológica posible. El esquema que se sigue en este documento incluye en su orden, las técnicas para disminuir las pérdidas, las alternativas para infusión, factores de crecimiento, alternativas para el manejo del shock, y manejo de la trombocitopenia.

**El gatillo transfusional.** El término gatillo o disparador transfusional (*transfusion trigger*), sirve para definir el grupo de circunstancias en las cuales es racional la realización de una transfusión sin requerirse ninguna otra justificación.

En los últimos 20 años los límites para la indicación de transfundir han sido revalidados por los reportes de VIH y hepatitis secundaria a transfusiones, y se han implementado nuevas tendencias que han cambiado los parámetros que definían el gatillo transfusional, pasando de ser un punto en los valores mínimos de hemoglobina y hematocrito del paciente (10 g/dl y 30%, respectivamente)<sup>5</sup>, a toda una cadena de eventos y medidores de la demanda tisular de oxígeno (presión venosa de oxígeno, saturación venosa de oxígeno, diferencia arteriovenosa de saturación de oxígeno, etc).

Estudios actuales han demostrado que una persona normal puede tolerar disminuciones agudas en las concentraciones de hemoglobina hasta concentraciones de 5 g/dl sin deteriorarse.<sup>6</sup> Estudios en animales han mostrado que el límite inferior de hemoglobina que puede ser tolerado varía de especie a especie, pero que en términos generales está entre 3 y 5 g/dl para un animal sano. Igualmente se ha observado que mantener a un paciente con concentraciones de hemoglobina crónicamente disminuidas, podría resultar mucho más peligroso que un descenso agudo y significativo de estos valores.<sup>6</sup>

No hay razones para establecer límites que indiquen la irrevocable necesidad de realizar transfusiones. Tanto así, que el consejo del National Health Institutes (NHI) de los Estados Unidos en 1988 concluyó lo siguiente:<sup>9</sup>

- 1) Ninguna evidencia muestra que un nivel de hemoglobina menor a 10 mg/dl sea indicación de transfusión, y ninguna prueba de laboratorio es más efectiva que el criterio médico para determinar en qué momento se debe realizar una transfusión.
- 2) No hay evidencias de que la anemia leve o moderada empeore el pronóstico de un paciente llevado a cirugía.
- 3) Las transfusiones se encuentran relacionadas con eventos inmunológicos e infecciosos indeseables, por lo que el número de transfusiones se debe reducir al mínimo.
- 4) Las nuevas alternativas que se están desarrollando abrirán camino a técnicas que permitan reducir al mínimo las prácticas transfusionales; sin embargo, estas conductas se deben preservar mientras se consideren la mejor opción para la salud y bienestar de un paciente.
- 5) Se requieren más investigaciones para definir las indicaciones y los métodos transfusionales.

## TÉCNICAS PARA DISMINUIR LAS PÉRDIDAS TRANSOPERATORIAS DE SANGRE Y EVITAR LOS REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES

**Sangre autóloga.** Estas técnicas se encuentran disponibles desde 1920 y adquirieron fuerza en los ochentas con la aparición del miedo al VIH. En realidad el uso de la sangre autóloga comprende múltiples técnicas que le permiten al paciente suplirse con su propia sangre. Las técnicas autólogas más reconocidas son:

*Donación autóloga preoperatoria o auto-transfusión (PAD).* Esta es la forma más popular de transfusiones autólogas. El paciente que ha sido programado para una intervención quirúrgica en la que posiblemente requiera ser transfundido, acude a la clínica o centro de recolección de sangre desde las 6 semanas antes de la intervención para extraer las unidades de sangre que requiera durante la posterior cirugía; las guías de la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) y la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) prohíben la donación autóloga de sangre preoperatoria con un tiempo igual o menor a 72 horas previo a la cirugía, e indica que idealmente esta donación debería realizarse 3 semanas antes de la intervención. La suplencia de hierro es obligatoria durante este procedimiento<sup>10</sup> y según el caso puede asociarse eritropoyetina. Un paciente promedio puede recolectar 2 unidades de sangre (una unidad por semana) para sus procedimientos quirúrgicos, sin presentar mayores complicaciones.<sup>8</sup>

En todas las instituciones es obligatorio realizar las mismas pruebas de laboratorio a la sangre extraída para un procedimiento autólogo que para una donación voluntaria, pues existe la posibilidad de que esa unidad de sangre no sea utilizada en su destinatario original si no llegase a requerirla, y podría ser empleada en otro paciente; además podría significar una amenaza para la bioseguridad de las personas que manipulan estas unidades. Las disposiciones y protocolos para el manejo de las autotransfusiones varían según la institución donde se practiquen; algunas permiten que pacientes con cierto tipo de infecciones se autotransfundan siempre y cuando las unidades de sangre sean correctamente etiquetadas y manipuladas.<sup>8, 11</sup>

Infortunadamente este procedimiento no es opción para intervenciones de urgencia, ni para pacientes con estado anémico grave o descompensaciones cardiovasculares. Es importante también tener en cuenta que una de las mayores desventajas de las transfusiones alogénicas preoperatorias es el elevado costo de dicho procedimiento.<sup>8, 11</sup>

*Autotransfusión intraoperatoria.* Este tipo de transfusión autóloga consiste en reutilizar toda la sangre que habitualmente se pierde en la cirugía, y que mediante un proceso de recolección y lavado de células permite

reinfundir únicamente los glóbulos rojos perdidos, desechando los demás elementos absorbidos por el dispositivo de presión negativa.

Su uso está indicado en cirugías ortopédicas, urológicas y cardiovasculares. Algunos autores aseguran que su principal problema es la pobre relación costo/beneficio, sugiriendo que se trata de un dispositivo muy costoso que no justifica la inversión al apreciar los beneficios obtenidos. Distinto es el caso del trasplante hepático, en el cual esta técnica puede significar un salvamento de grandes cantidades de sangre para ser integradas rápidamente al paciente.<sup>11</sup>

Esta técnica tiene la ventaja de ser aceptada por los Testigos de Jehová como una herramienta para la reposición de la volemia intraoperatoria. Su principal contraindicación es la presencia de procesos malignos o infecciosos que puedan ser inoculados con el preparado de glóbulos rojos. Sin embargo, los recientemente desarrollados filtros ionizados podrían permitir el uso de esta técnica incluso en presencia de procesos malignos; esto daría lugar a una selección más efectiva del material celular reciclado.<sup>11</sup>

Se pueden presentar diversos efectos indeseables con la utilización de esta técnica, como lo es una coagulopatía dilucional, que se presenta si no se reponen plaquetas y complemento junto con los glóbulos rojos reciclados y lavados; también pueden presentarse procesos hemolíticos de la sangre reciclada si la succión tiene muy alta presión o si la sangre lavada es reintegrada al paciente directamente desde la máquina lavadora.<sup>11</sup>

*Hemodilución normovolémica aguda (NHD).* Este es otro método de transfusión autóloga que se fundamenta en el concepto de que los pacientes en buen estado hemodinámico y con una adecuada monitorización, pueden tener una agresiva dilución de hemoglobina sin sufrir ninguna alteración o complicación permanente. El procedimiento consiste en cambiar un determinado volumen de sangre por cristaloideos (en relación 1:3 con el volumen extraído) o coloides (en relación 1:1) para que en cualquier momento, durante o posterior a la cirugía, sea reinfundida la sangre autóloga extraída momentos antes.<sup>12</sup>

Esta técnica se recomienda en los casos en que se anticipa una alta pérdida de volumen, puesto que al ser pérdidas de líquidos diluidos, la pérdida total de componentes celulares se minimiza importantemente.

Tiene la ventaja de que además de los componentes celulares de la sangre, se reinfunden factores de coagulación y algunas otras sustancias que no están presentes o no son funcionales en las transfusiones heterólogas o en los sistemas de autotransfusión intraoperatoria; además, es mucho más barata que la

transfusión autóloga preoperatoria y no requiere de 6 semanas de preparación prequirúrgica.<sup>12</sup>

El principal riesgo de esta técnica es el de presentar coagulopatía por dilución; sin embargo, hay estudios que muestran que las hemodiluciones normovolémicas no son un factor de riesgo significativamente mayor que otras técnicas de transfusión autóloga para presentar coagulopatías.<sup>9</sup>

**Hipotensión voluntaria.** Esta técnica fue propuesta inicialmente en 1917 para realizar intervenciones intracraneeanas, luego fue introducida a la clínica práctica en 1946 como método para disminuir la pérdida de volemia durante las intervenciones quirúrgicas.<sup>4, 11</sup> Algunos autores la definen como la reducción de la tensión arterial sistólica entre 80 y 90 mmHg, otros autores la definen como una reducción de la PAM entre 50 y 65 mmHg en pacientes normotensos y rangos un poco mayores en pacientes hipertensos. Su aplicación se sustenta en el simple hecho de que un paciente hipotenso pierde menos sangre por los vasos permeables que uno normotenso.

Uno de los problemas de esta técnica es el fenómeno de hipoperfusión de los órganos terminales como riñón, hígado, cerebro e intestino.<sup>11</sup> Este procedimiento está contraindicado en enfermedad neuropsiquiátrica, estenosis aórtica, estenosis subaórtica, hipertrofia idiopática y enfermedad arterial coronaria inestable por las implicaciones hemodinámicas y las consecuencias neurofisiológicas de los episodios de hipoperfusión cerebral.<sup>8</sup>

**Agentes antifibrinolíticos.** Su utilidad radica en el control de la hemorragia que es regulada por la acción de la plasmina. Los agentes antifibrinolíticos, como su nombre lo indica, inhiben la fibrinólisis que podría repermeabilizar un vaso sangrante.<sup>4, 10</sup> Estos agentes se han utilizado con éxito en el control del sangrado quirúrgico de los órganos que tienen altas concentraciones de factores activadores de plasminógeno (saliva, cerebro, mucosa gástrica y próstata); son utilizados para evitar el resangrado de hemorragias subaracnoideas, úlcera péptica sangrante, prostatectomías, y en pacientes hemofílicos que van a tener intervenciones odontológicas.<sup>5, 11</sup> En algunos estudios se ha demostrado que el uso de estos agentes puede ser peligroso por el incremento en la incidencia de accidentes isquémicos, pero hasta la fecha no existe un resultado concluyente, por lo que su uso sigue siendo controversial y no recomendado como procedimiento de rutina.<sup>2</sup>

**Ácido épsilon amino caproico (EACA), ácido tranexámico (TXA) y análogos de la licina.** Son agentes antifibrinolíticos sintéticos que se unen de manera reversible, tanto a la plasmina como al plasminógeno inhibiendo su acción. Al parecer muestran buenos resultados al ser administrados de manera profiláctica, pero su eficacia disminuye si se administran después de

que se presentan los síntomas del sangrado. No existe evidencia médica que indique que el uso de estos fármacos incrementa el riesgo de complicaciones trombóticas.<sup>11,13</sup>

En un metaanálisis reciente se concluye que el EACA tiene una efectividad y confiabilidad muy parecida a la de la aprotinina, con un costo tres veces menor, por lo que debe ser preferido como fármaco antifibrinolítico de elección.<sup>5</sup>

Un estudio controlado que propone un protocolo de manejo con ácido tranexámico 15 mg/kg dosis, iniciando 30 minutos antes de la cirugía y continuando la administración cada 8 horas por 3 días posteriores a la intervención, mostró una significativa disminución de las hemorragias y menores concentraciones de plasminógeno al usar el fármaco.<sup>14</sup>

**Aprotinina.** La aprotinina es un polipéptido de 58 aminoácidos, inhibidor de la proteasa sérica que es extraída de tejido pulmonar, parotídeo y pancreático bovino. Actúa inhibiendo la plasmina, tripsina y kallikreina, que a su vez evita el paso de plasminógeno a plasmina, inhibiendo así la fibrinólisis. La aprotinina ha mostrado mejorar la hemostasia de pacientes con alteraciones explicadas bien sea por la anticoagulación utilizada o por las alteraciones causadas en la estructura de los receptores plaquetarios con el uso de las máquinas de circulación extracorpórea.

La mayoría de los centros de atención manejan uno de los dos siguientes esquemas de administración: uno de dosis alta que consiste en una dosis inicial de 2.000.000 de unidades inactivadoras de kallikreina (KIU) y 500.000 KIU/hr en infusión continua durante la cirugía; y un esquema de dosis baja que se realiza administrando 1.000.000 KIU al inicio de la cirugía y una infusión continua de 250.000 KIU/hr durante la intervención.<sup>14-6</sup>

En un metaanálisis reciente,<sup>10</sup> se reporta que se encontraron mejores resultados en los pacientes manejados con dosis alta, porque disminuyeron de forma más representativa las pérdidas de sangre y los requerimientos transfusionales, aunque la diferencia no fue muy grande. Además los pacientes con régimen de baja dosis tuvieron un mayor riesgo de ser reintervenidos bajo la sospecha de sangrado postoperatorio. Sin embargo, no se hallaron diferencias en la sobrevida de los pacientes tratados con el régimen de baja dosis comparados con los del régimen de alta dosis.<sup>10, 14</sup>

Durante los años en que la aprotinina ha sido utilizada, se han presentado múltiples reportes en los que se cuestiona la seguridad del fármaco, invocando especialmente la presentación de episodios anafilácticos luego de una exposición primaria o secundaria al fármaco.<sup>17-9.</sup>

En 1995 Daniel y colaboradores desmintieron estos reportes y mostraron que no existe un mayor riesgo de presentar reacciones alérgicas o anafilácticas con el uso de aprotinina, en pacientes que durante la exposición primaria al fármaco no hayan presentado ninguna reacción. Sin embargo, y dado que los pacientes expuestos a este tipo de intervenciones tienen un pésimo pronóstico si se presentasen reacciones alérgicas o anafilácticas, se recomienda realizar una prueba de reactividad intradérmica antes de administrar cada dosis,<sup>17</sup> y realizar la aplicación conjunta de 500 mg de succinato sódico de metilprednisona 30 minutos antes de la infusión de aprotinina en pacientes que no se encuentren bajo terapia inmunosupresora.<sup>10</sup> La Sociedad Australiana de Anestesia recomienda realizar pruebas subcutáneas de tolerancia a aprotinina en todo paciente en quien va a ser aplicada por primera vez.<sup>17, 20</sup> Siempre hay que considerar a la hematuria como contraindicación para cualquier antifibrinolítico.

Debido a que la aprotinina es metabolizada en el riñón se mantiene una discusión respecto a la nefrotoxicidad causada por este fármaco. Peter y colaboradores realizaron un estudio controlado y encontraron que no era posible adjudicar la presencia de falla renal temporal en pacientes intervenidos al uso de aprotinina, y que algunas alteraciones en la función renal (incremento significativo de la Alfa2-microglobulina, un aumento notable en la microproteinuria y una leve disminución de la producción de orina) se presentaron durante los primeros 5 días postoperatorios en pacientes a quienes se les administró aprotinina, pero no se presentaron alteraciones significativas en la constitución sérica o urinaria, ni alteraciones renales a mediano o largo plazo.<sup>15, 18</sup>

Los agentes antifibrinolíticos han sido utilizados en cirugía cardíaca por muchos años y han mostrado reducciones significativas en las pérdidas sanguíneas y requerimientos transfusionales. Algunos artículos<sup>10, 21, 22</sup> concluyen que la efectividad de la aprotinina es mayor que la de los análogos de lisina, disminuyendo los requerimientos transfusionales y las reintervenciones postoperatorias por sangrado.<sup>10</sup> El uso de agentes procoagulantes y antifibrinolíticos implica por ende un aumento teórico de las complicaciones embólicas; sin embargo un meta-análisis<sup>13</sup> reporta que no hay evidencia de que la aprotinina aumente el riesgo de accidente embólico.

**Desmopresina (Deamino-D-arginina Vasopresina - DDAVP).** Este es un análogo de la vasopresina que inicialmente fue diseñada para el manejo de la diabetes insípida. Se creó como un agonista de la hormona antidiurética, pero al ser probada se encontró que afectaba la coagulación: al ser administrada aumenta de 2 a 20 veces<sup>8</sup> la liberación de los factores VIII, VIII-C y Von Willebrand del endotelio vascular.<sup>15</sup> Todo esto gracias a que la DDAVP estimula la liberación de los cuerpos de Weibel-Palade de la célula endotelial.<sup>10</sup>

El DDAVP ha traído grandes beneficios en el tratamiento de la hemofilia y la enfermedad de Von Willebrand, siendo una excelente opción para reducir las pérdidas intraoperatorias de sangre de estos pacientes. Sin embargo, no tiene muy buenos resultados en los pacientes con la enfermedad de Von Willebrand cuyos índices de factor VIII normal son menos al 1%. De igual forma se han encontrado poca o ninguna respuesta al tratamiento con DDAVP en pacientes con enfermedad de Von Willebrand de tipo IIB o BIII, quienes requieren terapia con crioprecipitados.<sup>14</sup>

La terapia con DDAVP ha mostrado ser efectiva en el manejo de pacientes con alteraciones plaquetarias secundarias a enfermedad renal crónica, cirrosis hepática y uso de aspirina, sobretudo en pacientes que se someten a bypass coronario luego de una ingesta crónica de esta; esto se explica porque las máquinas de circulación extracorpórea producen alteraciones en la función plaquetaria al modificar la estructura de sus receptores.<sup>18</sup>

A pesar de que la desmopresina ha mostrado beneficios en el manejo de pacientes con alteraciones de la coagulación, no ha mostrado ningún beneficio en el manejo de pacientes sin coagulopatía de base. Debe tenerse cuidado al administrar la DDAVP de manera rápida, debido a que por su efecto similar al de la ADH, pues puede producir hiponatremia e hipotensión.<sup>8</sup>

Los nuevos metaanálisis que evalúan la efectividad de la desmopresina no muestran ningún beneficio de su uso para manejar los problemas hemorrágicos trans o postoperatorios comparado con los demostrados beneficios de la aprotinina y los análogos de la licina.<sup>5</sup>

## NUEVAS TÉCNICAS QUE REDUCEN LAS PÉRDIDAS SANGUÍNEAS

**Bisturí armónico de ultrasonido.** Este funciona por la emisión de frecuencias armónicas de diminuta amplitud y gran potencia, que pueden ser enfocadas en un punto determinado del espacio, lo que permite cortar y coagular la sangre simultáneamente.<sup>1, 5</sup>

**Coaguladores de emisión de argón.** Los coaguladores de emisión de argón son dispositivos de alta precisión que se usan intraoperatoriamente para coagular y producir hemostasia en órganos muy vascularizados.<sup>1</sup> Tienen como principal ventaja la capacidad de coagular un punto muy bien delimitado del tejido, sin comprometer los tejidos aledaños; además, a diferencia del electrocauterio no utiliza calor por flujo eléctrico, por lo que no produce chispas ni lesión incidental de tejidos cercanos.<sup>4</sup>

**Equipos de salvamento sanguíneo.** Se han desarrollado máquinas que pueden reciclar las pérdidas sanguíneas intraoperatorias, recolectando la sangre con un sistema

especial de succión de baja presión para posteriormente limpiar y clasificar las células. Infortunadamente muchos de estos mecanismos no han sido aprobados por la FDA.<sup>11</sup>

**Cuchillos Gamma.** En el mercado también se puede encontrar otros dispositivos más costosos, como el cuchillo gamma, que vale 3.2 millones de dólares y proporciona alta precisión y excelente control hemostático.<sup>4,11</sup>

**Sellantes de fibrina.** Se compone de fibrinógeno humano y trombina bovina que son combinados en el momento de utilizarse y que en presencia de calcio forman un sello flexible de especial utilidad sobre el trayecto de las suturas vasculares.

En Europa existen varias presentaciones comerciales, pero no ha sido aprobado por la FDA. Algunos cirujanos hacen su propio sellante de fibrina utilizando técnicas de crioprecipitado para obtener fibrina humana, bien sea del mismo paciente que va a ser operado o de otro donante y los combina con trombina bovina y calcio que se consiguen comercialmente. El pegamento obtenido mediante estas técnicas "caseras" contiene concentraciones menores de fibrinógeno que las presentaciones comerciales del sellante.<sup>4,5,11</sup>

**Hemostáticos de celulosa oxidada regenerada.** Este es un hemostático fibrilar absorbible de fácil uso que se adhiere fácilmente a las superficies hemorrágicas, conformando un sello temporal que facilita los procesos de cicatrización y no requiere ser extraído, ya que se absorbe en 1 o 2 semanas. Por sus ventajas es bastante utilizado en cirugías vasculares periféricas, oftalmología, cirugías cardiovasculares y neurocirugía. Sus principales inconvenientes son el costo y las reacciones granulomatosas que se presentan en raras ocasiones. Además su uso se restringe a cirugías limpias, pues en presencia de infecciones representa un alto riesgo para el paciente por convertirse en medio de cultivo para microorganismos.<sup>4</sup>

**Hemostáticos microfibrilares de colágeno.** Al igual que el anterior, se recomienda en procedimientos en que las técnicas de hemostasia por ligadura, sutura o cauterización no son apropiada. Actúa por simple efecto mecánico al colocarse en el punto hemorrágico y carece de cualquier tipo de interacción con el proceso de cicatrización y hemostasia normal del individuo.<sup>11</sup>

Por la simplicidad de su funcionamiento y la comodidad de su uso puede aparentar ser una técnica muy segura y útil pero en realidad su uso está lleno de contraindicaciones y apreciaciones que, junto con su costo, lo postulan como una segunda opción.<sup>11</sup>

Está contraindicado para el afrontamiento de piel porque dificulta el proceso de cicatrización y produce pésimos

resultados estéticos; también está contraindicado su uso en periostio por su mala adherencia, aunque se ha reportado que podría disminuir la presentación de callos óseos. No puede ser utilizada en vasos arteriales con hemorragia pulsante; sólo puede ser utilizada en superficies previamente secas, para garantizar su adherencia a las paredes; además se desconocen las implicaciones de su uso a largo plazo. Ha mostrado ser poco efectivo en pacientes heparinizados o con alteraciones plaquetarias. Por su origen bovino pueden producir reacciones de rechazo. Puede producir efecto de masa y comprimir estructuras vecinas, ya que incrementa su volumen al absorber líquidos. No se conocen las implicaciones de su uso en niños ó mujeres embarazadas. Por todas estas razones se debe realizar una minuciosa valoración del riesgo y el beneficio antes de utilizar la técnica.<sup>4,11</sup>

## EXPANSORES DE VOLUMEN

En toda situación de urgencia traumática o perioperatoria se debe considerar el mantenimiento de una volemia y el transporte adecuado de oxígeno. La volemia puede asegurarse con la adición de cristaloides o coloides.

**Cristaloides.** Los cristaloides son un grupo de soluciones de electrolitos en medios acuosos que por su bajo costo, carencia de proteínas antigénicas en su contenido y experiencia en su uso, han adquirido una gran reputación como la primera elección a la hora de restituir el volumen perdido de forma aguda.<sup>23</sup> Se dispone de muchas soluciones electrolíticas de composiciones variables para administración parenteral. A continuación se comentan algunas de las de uso más común. La elección de un líquido depende del estado de volumen del paciente y el tipo de anomalías de la concentración o la composición que exista.<sup>23</sup>

*La solución salina isotónica "simula" el líquido extracelular y puede servir para restituir pérdidas digestivas y déficit del volumen del líquido extracelular cuando no existen grandes anomalías de concentración y composición electrolítica.<sup>25</sup> La solución de Ringer con lactato es fisiológica y contiene por litro 130 mEq de sodio equilibrados por 109 mEq de cloruro y 28 mEq de lactato. El lactato se utiliza en lugar de bicarbonato porque es más estable en líquidos para uso intravenoso durante su almacenamiento y después de la venoclisis se convierte con facilidad en bicarbonato en el hígado. No existe razón para preocuparse por la capacidad del hígado para metabolizar el lactato cuando se administran grandes cantidades de solución de Ringer con lactato a pacientes con choque hemorrágico.<sup>23,24</sup> Los efectos de esta solución en la composición de los líquidos corporales y el pH normal son mínimos, incluso cuando se utilizan grandes volúmenes.<sup>24</sup> Se dispone de otras soluciones salinas equilibradas, algunas con acetato o bicarbonato de sodio en lugar de lactato todas se consideran intercambiables.<sup>23</sup>*

La solución de *cloruro de sodio isotónico* tiene 154 mEq de sodio y 154 mEq de cloruro por litro. La concentración alta de cloruro, mayor que la sérica normal de 103 mEq/L, impone a los riñones una carga apreciable de exceso de cloruro que no puede excretar con rapidez. En consecuencia, es posible que se presente acidosis dilucional por reducción del bicarbonato base en relación con el ácido carbónico. Sin embargo, esta solución es ideal para la corrección inicial de un déficit de volumen de líquido extracelular en presencia de hiponatremia, hipocloremia y alcalosis metabólica.<sup>23,25</sup> En una situación similar con acidosis metabólica moderada puede administrarse lactato de sodio MIS (157 mEq/L tanto de sodio como de lactato).<sup>24</sup>

Para sostén en el postoperatorio suele utilizarse una solución de cloruro de sodio 0,45% en dextrosa al 5% que proporciona agua libre para las pérdidas insensibles y un poco de sodio para el ajuste renal de la concentración sérica. Cuando se le añade potasio, resulta una solución adecuada para las necesidades de sostén en un paciente sin complicaciones que sólo requiere líquidos parenterales durante poco tiempo.<sup>23</sup>

Existen cinco consideraciones prioritarias antes de escoger un cristaloides para infundir: 1. Puede ser hiper, hipo o iso osmolares y su uso masivo puede alterar la distribución líquida del organismo. 2. Tiene una corta vida media intravascular y se distribuye rápidamente por el tejido intersticial. 3. La sobrecarga hídrica y de electrolitos puede forzar la actividad del sistema cardiovascular y renal y puede inducir coagulopatías o acidosis por dilución del contenido vascular. 4. Carecen de presión oncótica. 5. Las soluciones de dextrosa no son cristaloides y carecen de utilidad como reconstituyentes de volumen.

**Coloides.** Los coloides son sustancias utilizadas como reconstituyentes de volumen a corto plazo, que permiten sostener niveles normales de volemia mientras la causa inicial de la hipotensión es corregida. Los coloides pueden ser derivados de la sangre (albúmina o fracciones de proteína plasmática) o sintéticas (dextranos, almidones y gelatinas modificadas).

Existen múltiples guías y algoritmos para el manejo del paciente crítico, que recomiendan los coloides como primera opción para realizar la resucitación de fluidos. Sin embargo algunos meta-análisis<sup>28,29</sup> han demostrado que los coloides no ofrecen ningún beneficio sobre los cristaloides en la resucitación, e incluso mostraron que en ciertas situaciones, la administración de albúmina podría incrementar la mortalidad.<sup>24</sup>

**Albúmina.** Se encuentra en presentaciones al 5% y al 25%. Son de gran utilidad por sus propiedades oncóticas que mejoran la restitución y mantenimiento del volumen intra vascular. La albúmina al 25% posee una presión oncótica 5 veces mayor que el plasma, por lo que expande

y retiene los líquidos de una forma muy rápida. Estos productos son extraídos de un pool de plasma humano y tratados para eliminar todo su contenido viral. Son un elemento seguro porque hasta el momento no se han reportado casos de hepatitis ó VIH secundarios a la infusión de albúmina.<sup>5,27</sup>

La albúmina al 5% es una buena opción para la restitución de volumen en pacientes que tienen un adecuado aporte de oxígeno. Su vida media es de 24h y no debe ser empleada como corrector de los déficits nutricionales ya que aunque puede subir los niveles de albúmina no mejora el balance nutricional y energético del paciente. Algunas familias del grupo de los testigos de Jehová rechazan el uso de la albúmina.<sup>5</sup>

Existen unas variaciones de la albúmina llamadas fracciones proteicas purificadas. Estas se constituyen en un 88% de albúmina y un 12% de globulinas, que no se encuentran en la albúmina convencional para infusión. Esta es tratada de igual forma que la albúmina tradicional para evitar el riesgo de infecciones.<sup>5</sup>

Un meta-análisis reciente<sup>27</sup> demostró que no hay evidencia que demuestre que el uso de albúmina en pacientes críticamente enfermos mejore su pronóstico y que, al contrario a lo pensado, puede llegar a ser perjudicial. Además, es dos veces más costoso que los almidones (Starch). Por estas razones es recomendable restringir su uso para el manejo del paciente con cuadros agudos en los que su uso ha demostrado efectividad como en el manejo agudo del paciente quemado y situaciones clínicas relacionadas con hipoproteinemia<sup>27</sup>.

**Dextranos.** Los dextranos son polímeros largos de glucosa y están disponibles según el tamaño de sus cadenas: Dextran 40 (cadenas de 40 KiloDaltons) y Dextran 70 (cadenas de 70 KiloDaltons). Se sabe que los dextranos intervienen en la función plaquetaria, causan alteraciones en los resultados de las pruebas cruzadas, y en ocasiones se ha asociado con eventos anafilácticos, por lo que son poco utilizados como expansores de volumen. Para disminuir el riesgo de anafilaxis se debe administrar Dextran 1 (cadenas de 1 KiloDalton) previamente, aprovechando que esta molécula actúa como un hapteno que se liga al Dextran de 40KD o 70 KD, enmascarándolo ante el sistema inmune.<sup>5</sup>

**Almidones (HES).** Son polímeros sintéticos derivados del almidón de amilopectina, que se encuentran en presentaciones al 6% en SSN, poseen un alto peso molecular y una vida media muy similar a la albúmina. Se ha reconocido que el uso de HES aumenta los tiempos de coagulación y sangría porque forma complejos con la albúmina y fibrinógeno, y precipita algunos factores de coagulación como el Von Willebrand; sin embargo, los resultados de los estudios respecto al incremento o no de

las pérdidas sanguíneas durante la administración de HES es contradictoria.

En revisiones recientes se concluye que no es posible dar un valor de dosis máxima, dado que la respuesta del paciente a este medicamento puede ser idiosincrásica, y que la dosis recomendada de 20 ml/kg no se encuentra sustentada por ninguna publicación científica. Al parecer algunos fagocitos mononucleares acumulan estas sustancias y las concentran especialmente en la periferia de los pequeños nervios cutáneos, por lo que aproximadamente un 33% de la población infundida con almidones presentan una reacción pruriginosa severa de forma aguda o sub-aguda.<sup>5,11</sup>

En algunos estudios se ha demostrado la efectividad que tiene la precarga (con una solución 1/10 de pentastarch en SSN) de los pacientes antes de someterse a una intervención con alto riesgo de sangrado, disminuyendo de forma significativa el riesgo de hipotensión transoperatoria.<sup>25</sup>

Desde el punto de vista económico, las HES superan a la albúmina, ya que se ha calculado que si se reemplazara toda la albúmina utilizada por HES se ahorraría al año cerca de 50 millones de dólares sólo en Estados Unidos.<sup>5</sup>

## FACTORES ESTIMULANTES ERITROPOYÉTICOS

**Eritropoyetina.** Es una hormona humana de producción renal que ha sido obtenida mediante técnicas de replicación genética, estimula directamente la médula ósea para incrementar la producción de hematíes. La eritropoyetina fue recientemente aprobada por la FDA para ser utilizada en pacientes que van a realizar transfusiones autólogas, hemodiluciones normovolémicas o que requieren incrementos de sus valores de hematocrito y hemoglobina.<sup>8</sup>

Un paciente con un hematocrito menor al 35% o valores de hemoglobina menores a 10 mg/dL, cumple criterios para iniciar tratamiento con eritropoyetina.<sup>4</sup>

En la actualidad se conocen dos protocolos para la administración de la misma y que son de especial utilidad en los protocolos de donación autóloga de sangre:

**Régimen I:** 4 dosis de 600 mgr/Kg administrados de forma subcutánea o IV a las 3, 2 y una semana antes de la intervención, colocando la última dosis el día de la cirugía, para un total de 2.400 mgr/Kg.

**Régimen II:** 15 dosis IV o subcutáneas, con 300 - 500 mgr/Kg, iniciando 9 días antes de la intervención y hasta 4 días después de la misma, para un total de 4.500-7.500 mgr/Kg.<sup>8</sup>

Ambos regímenes son adecuados y muestran la misma efectividad pero debe, de preferencia, y si el tiempo lo permite, utilizarse el régimen I, ya que requiere 47% menos de eritropoyetina que el régimen II. Un estudio controlado reciente, mostró que con 300 mgr/Kg/día se disminuyeron considerablemente los requerimientos transfusionales de pacientes manejados en UCI y que tenían indicación de ser transfundidos.<sup>6</sup>

Un nivel de hematocrito entre 41% y 45% es lo deseado para llevar a un paciente a intervenciones con alta pérdida de sangre (artroplastia total de hombro, bypass coronario, etc.), y un paciente en manejo con eritropoyetina puede obtener entre 5 y 7 puntos de incremento en su hematocrito luego de la tercera semana de iniciado el tratamiento.

Durante la administración de eritropoyetina se deben controlar los niveles de hemoglobina y hematocrito cada tercer día. Si el incremento de la hemoglobina es mayor a 2 gr/dl por semana hay que reducir en 25% la dosis de eritropoyetina, y deberá suspenderse sí en cualquier momento la hemoglobina es mayor a 14 gr/dl o el hematocrito mayor a 45%.<sup>4,12</sup>

El uso de eritropoyetina puede causar hipertensión. Si los valores de la presión sistólica se incrementan en más de 20 mmHg y la diastólica en más de 10 mmHg, deberá iniciarse manejo antihipertensivo.<sup>4</sup>

Estudios realizados para demostrar que la administración de eritropoyetina disminuye la necesidad de transfusiones alogénicas, tienen resultados contradictorios.<sup>8</sup>

**Suplencia de hierro.** La historia del manejo terapéutico con hierro se remonta a la mitología griega donde el médico Melampo curó de su impotencia al argonauta Apolodoro con agua en la cual se había dejado oxidar una espada e inició así su uso en el mundo occidental.

Tanto los médicos egipcios como los griegos Hipócrates, Dioscórides y Galeno utilizaban diversos compuestos naturales de hierro y es sorprendente cómo se intuía que, de alguna manera, el hierro era el que daba su color rojo a la sangre.<sup>33</sup>

Avicena estableció que las sales de hierro, y no el hierro elemental, eran las que tenían acción terapéutica y describió detalladamente la preparación del acetato de hierro a partir del vinagre.

Sydenham estableció de manera definitiva la utilidad del hierro en el tratamiento de ciertas anemias y Bland, en 1832, fue el creador de las píldoras que llevan su nombre, cuya base es el sulfato ferroso y que fueron utilizadas por más de un siglo.<sup>33</sup>

**Sulfato ferroso.** El sulfato ferroso en su forma hidratada (heptahidrato),  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , contiene 20% de hierro

elemental y es la manera más efectiva y económica de administrar este elemento a los pacientes ferropénicos. Se prepara en forma de grageas o tabletas para protegerlo de la oxidación. Otras formas de hierro son el fumarato (33% de hierro elemental), el gluconato (12%) y el lactato (19%).

Es esencial que la preparación farmacéutica que se utilice se pueda disolver en el estómago porque el hierro se absorbe primordialmente en el duodeno y parte proximal del intestino delgado. Existen aún dudas sobre la biodisponibilidad de ciertas formas de hierro oral con cubierta entérica.

La adición de ácido ascórbico a las preparaciones de hierro oral facilita la absorción del hierro, pero es de muy poca utilidad cuando se administran dosis terapéuticas que, de todas maneras, sobrepasan ampliamente la capacidad máxima de absorción de la mucosa intestinal.

Las combinaciones de hierro con vitamina B12 (factor intrínseco), folatos y otras vitaminas son irracionales y no se deben utilizar. La combinación de hierro y folatos es aceptable como suplemento nutricional en mujeres embarazadas.<sup>12</sup>

Idealmente, la dosis diaria terapéutica de hierro es de 200 mg, lo cual equivale a 1.000 mg de sulfato ferroso hidratado. Cuando el paciente no tolera esta cantidad de sulfato ferroso es necesario disminuirlo a 300 mg diarios repartidos en tres dosis de 100 mg, continuando la administración de la droga durante un período mínimo de tres meses en casos de anemia ferropénica moderada.

Si se busca crear depósitos de hierro que protejan al paciente de una pronta recaída, se debe continuar la administración de hierro (200 mg diarios) durante seis meses adicionales después de que se haya llegado a los niveles normales de hemoglobina.<sup>33</sup>

Aproximadamente, un 25% de los pacientes que reciben la dosis terapéutica máxima de hierro (1.000 mg de sulfato ferroso al día) desarrollan efectos colaterales como náuseas, vómito, agrieras, constipación y diarrea.

La apariencia del compuesto administrado, la relación médico-paciente, la preparación psicológica previa a la administración de la droga, lo mismo que innumerables circunstancias personales, influyen notablemente en la frecuencia e importancia de las reacciones gastro-intestinales asociadas con la terapia de hierro.<sup>8</sup>

Aunque la absorción de hierro es óptima con el estómago vacío, la insistencia en esta recomendación puede conducir al fracaso total del tratamiento debido a la frecuente aparición de las ya mencionadas molestias digestivas.

Desde el punto de vista práctico, 40 mg de hierro elemental (210 mg de sulfato ferroso hidratado), tres veces al día con las comidas, durante tres meses, es un modo terapéutico aceptable entre máxima efectividad y tolerancia en este tipo de terapia.

Se ha demostrado que una vez corregida la ferropenia, la absorción intestinal de hierro se reduce en forma drástica y los depósitos se reconstituyen muy lentamente, a una tasa de 100 mg por mes.<sup>4</sup>

**Hierro parenteral.** Está indicado en pacientes que requieren suplencia de hierro y no están incluidos dentro del grupo de quienes se puede administrar suplencia de hierro por vía oral, bien sea porque tienen niveles muy bajos de hierro sérico o por que no toleran esta vía de administración.

La forma parenteral de hierro mejor conocida y con la cual hay mayor experiencia es el hierro dextrano (Imferón). Es un complejo de óxido férrico con dextranos de peso molecular entre 5.000 y 7.000 daltones en solución coloidal, con un contenido de 50 mg de hierro por mililitro. Se puede aplicar por vía intramuscular y en circunstancias excepcionales por vía intravenosa.<sup>8,33</sup>

La administración parenteral de hierro tiene varios inconvenientes y peligros pues tiene un costo más elevado que el de la terapia oral, su aplicación intramuscular puede ser dolorosa, causa tatuajes permanentes en el sitio de inyección y se han descrito reacciones anafilácticas fatales con la administración intravenosa de hierro dextrano.

Todo lo anterior hace que sólo en circunstancias verdaderamente excepcionales se justifique optar por esta forma de terapia para el tratamiento de la ferropenia. Cuando se contemple la posibilidad de la aplicación, es obligatorio aplicar inicialmente 0,1 mL y observar al paciente durante 60 minutos antes de aplicar la dosis total.<sup>8</sup> Su aplicación siempre se debe realizar en un sitio que conste del equipo técnico y humano necesarios para actuar adecuadamente en caso de reacción anafiláctica.<sup>4,9</sup>

El tratamiento integral de la anemia ferropénica exige identificar y corregir sus causas, ya que de lo contrario resulta inevitable una recaída.<sup>33</sup>

## SUBSTITUTOS SANGUÍNEOS

Desde 1960 tanto la industria privada como la militar han tratado de encontrar un sustituto para la sangre, especialmente uno que pueda duplicar su capacidad de transportar y distribuir gases. En la actualidad hay dos grupos de productos que sobresalen por esto, y se postulan como candidatos para quitarle a la sangre su título de primera opción transfusional, ya que disminuyen el riesgo de reacciones inmunológicas y de infecciones

por transfusiones sin afectar su actividad transportadora de oxígeno.<sup>28</sup>

**Soluciones de hemoglobina.** La molécula de hemoglobina tiene una alta capacidad de unión a oxígeno y tiene una presión de liberación de O<sub>2</sub> de 40 mmHg, lo que la hace una excelente opción para suplir las necesidades de oxígeno.<sup>11</sup>

En la última década se han utilizado 4 fuentes de hemoglobina: humana, bovina, recombinante y transgénica. Hasta la fecha no se ha podido probar cual de estas cuatro es más efectiva, y esto ocurre porque la principal complicación de la hemoglobina, que radica en su toxicidad, no depende de la fuente de la que provenga la molécula sino de su comportamiento en el organismo. Sea cual sea su origen, la hemoglobina es un tetradímero que en la luz vascular se disocia en moléculas diméricas que causa vasoconstricción y tienen efectos tóxicos en el riñón y el tracto gastrointestinal.<sup>8</sup>

Para evitar este problema se han realizado múltiples propuestas:

- Conjugar el tetrámero de hemoglobina con una cadena de polietilenglicol,
- Realizar enlaces covalentes química o genéticamente entre las subunidades de la hemoglobina.
- Encapsularla en un liposoma que simule un glóbulo rojo.

Todavía no hay estudios concluyentes que muestren la efectividad de estas técnicas.<sup>8</sup>

También se está estudiando un compuesto a base de hemoglobina libre de estroma polimerizada y piridoxilada (Poly SFH-P). Una unidad de Poly-SFH-P tiene la misma capacidad transportadora de oxígeno que una unidad de glóbulos rojos. En dos estudios iniciales los pacientes toleraron más de 6 unidades de Poly-SFH-P antes de presentar síntomas de toxicidad y disminuyeron importantemente los requerimientos de transfusión alogénica.<sup>8</sup>

El principal problema de estas hemoglobinas es su corta vida media (8 horas) por lo que no han podido reemplazar definitivamente las transfusiones alogénicas, pero sí han tenido excelente aceptación en el manejo de eventos agudos, disminuyendo significativamente los requerimientos de procedimientos transfusionales.<sup>5,28</sup>

**Perfluorocarbonados o perfluoroquímicos (PFC).** Los PFC son compuestos análogos a los hidrocarburos en los que los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor. Se caracterizan por ser inodoros, incoloros, tener bajos niveles de tensión superficial, ser prácticamente insolubles en agua, y una gran capacidad para disolver solutos gaseosos (25 veces más que el agua) debido a que sus moléculas son difícilmente polarizables.<sup>28,29</sup>

En 1960 surgen como una nueva alternativa ventilatoria al demostrar que animales de laboratorio podían ser sumergidos totalmente en perfluorocarbonados y seguían manteniendo niveles máximos de saturación.<sup>28</sup> Posteriormente se intentó administrar esta sustancia por vía intravenosa a los animales para averiguar si podía ser utilizada como un sustituto de los glóbulos rojos, pero se encontraron reacciones muy severas al fármaco, por lo que se descartó esta posibilidad.<sup>28</sup> Recientemente se desarrolló el Fluosol, que se utilizó inicialmente en testigos de Jehová como alternativa a la transfusión sanguínea y pese a su evidente capacidad para transportar oxígeno, no fue aceptada por la FDA como un sustituto de la sangre por su corta vida media intravascular (<12 h).<sup>28</sup>

El peflubrón es un fluorocarbonado de segunda generación, que se compone de una emulsión basada en lecitina (C8F17Br) de consistencia no coloide que ha mostrado tener buena tolerancia y que los pacientes a quienes se les administraba en dosis de 1.8gr/Kg en infusión, junto con una ventilación del 100 %, mostraban los mismos efectos hemodinámicos y de transporte de oxígeno que se encontraban en pacientes que habían sido transfundidos con sangre bajo las mismas condiciones.<sup>28</sup>

La dilución con PFC se ha postulado como una excelente alternativa para pacientes sometidos a hemodilución normovolémica, dada su capacidad para transportar gases compensa los efectos causados por la disminución de los niveles de hemoglobina que tiene este grupo de pacientes.<sup>28,29</sup>

Muchos nuevos PFC que se han desarrollado se encuentran en etapa de experimentación y prometen grandes innovaciones para el manejo alternativo de los requerimientos transfusionales.

Uno de los factores más atractivos de los PFC es que por el pequeño tamaño de sus moléculas (0.1 a 0.3 micras) y por su alta liposolubilidad, pueden acceder fácilmente a tejidos necróticos o desvascularizados a donde ningún eritrocito podría llegar. Este planteamiento teórico ha impulsado el desarrollo de múltiples investigaciones para determinar si los PFC podrían ser de utilidad en episodios necróticos agudos como IAM o ACV.<sup>29</sup>

#### **DISPOSITIVOS PARA EL MANEJO DEL SHOCK (MAST)**

En 1903 fueron descritos los primeros trajes neumáticos de hule que fueron diseñados para disminuir la hipotensión postural en pacientes sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas. Luego, durante la segunda guerra mundial estos diseños fueron utilizados para evitar que los pilotos sometidos a grandes fuerzas G experimentadas durante algunas maniobras, perdieran la conciencia durante el vuelo. En la guerra de Vietnam

se emplearon estos trajes para evitar el shock en los pacientes que debían ser transportados en condiciones precarias a centros de atención.

En 1973 se implementaron los MAST que fueron diseñados para el manejo médico del shock hemorrágico o la hipotensión en escenarios prehospitales y salas de urgencia. En 1977 el Comité de Trauma de la Escuela Americana de Cirujanos, incluyó este equipo dentro de los requerimientos de todas las salas de urgencia y ambulancias.<sup>5,30</sup>

En Junio de 1999 se publicó un meta-análisis que buscaba evaluar la efectividad y seguridad de estos dispositivos neumáticos anti-shock.<sup>30</sup> En esta publicación se concluyó que los únicos dos estudios existentes que cumplen con los criterios de calidad para ser incluidos no ofrecen datos concluyentes ni definitivos, pero ambos mostraron que el uso de estos dispositivos aumentó el tiempo de hospitalización y el riesgo de muerte comparado con el grupo de control, salvo en los casos de pacientes con fracturas de extremidades, en quienes los equipos neumáticos mostraron buenos resultados, disminuyendo la morbi-mortalidad de los pacientes.<sup>5,30</sup>

#### **MANEJO DEL PACIENTE TROMBOCITOPÉNICO**

La trombocitopenia es un problema clínico frecuente, especialmente asociado a eventos hemato-oncológicos, radio y quimioterapia, algunas infecciones vírales, situaciones de urgencia, coagulopatías dilucionales y enfermedades inmunológicas, entre otras.<sup>31</sup>

En términos generales, se dice que un paciente trombocitopénico es aquel con recuentos plaquetarios menores a 150.000 plaquetas/ml, y clínicamente se reconoce que recuentos plaquetarios por debajo de 50.000 u/lit en pacientes normales o por debajo de 10.000 plaq/ml en pacientes con patologías hematooncológicas existe un alto riesgo de sangrado y complicaciones mayores. Sin embargo, nadie se ha atrevido a imponer un límite único, en que se indique la transfusión de plaquetas, y esto se debe a que los niveles mínimos de plaquetas tolerados por un paciente antes de manifestarse clínicamente, son muy variados y al igual que las indicaciones para transfusión sanguínea, el mejor indicador para transfundirle plaquetas a un paciente es el criterio clínico del médico.<sup>31</sup>

A pesar de no tener células, la transfusión de plaquetas presenta un importante riesgo biológico: Infección viral (1/1.000.000), infección bacteriana (1/500 a 1/2000), aloinmunización y reacciones refractarias 20% a 30%, y reacción febril no hemolítica 20% a 30%.<sup>31</sup>

Además del riesgo biológico, existe otro inconveniente, que es la consecución de las mismas, por que si bien es

cierto que no dependen de la compatibilidad hematológica del donante y el receptor, sí se requiere de altas dosis de plaquetas para efectuar una transfusión clínicamente efectiva.<sup>31</sup>

De cada unidad de sangre completa, se puede extraer una unidad de plaquetas, y una transfusión típica de plaquetas requiere de una dosis promedio de 1 unidad por cada 10 Kg de peso del paciente, por lo que un paciente de 70 Kg requiere en promedio 7 unidades de sangre para obtener una dosis adecuada de plaquetas. Por dicha razón se necesitarían 7 donantes para obtener una dosis adecuada de plaquetas para un individuo de 70 Kg de peso.

Esto ha cambiado con la llegada de los equipos de aféresis, que permiten la extracción específica de entre 6 a 7 unidades de plaquetas de un mismo donante, en una sesión de 2 horas, pudiéndose realizar este procedimiento con intervalos de 3 días sin que produzca alteraciones importantes en el donante. Infortunadamente los equipos de aféresis son costosos y de difícil consecución.

**Agentes trombopoyéticos.** En la actualidad se han estudiado tres familias de estimulantes de crecimiento plaquetario: Interleukinas, proteínas de fusión y ligandos de los receptores c-nilp.<sup>31</sup>

De los dos últimos grupos, tanto las proteínas de fusión como los ligandos de los receptores e-nilp, han mostrado resultados prometedores en algunos estudios<sup>31</sup>; sin embargo, existen dudas sobre los efectos de estas drogas en humanos y las implicaciones de su uso.

El ligando Flt-3 es el principal representante de las proteínas de fusión, y su manejo como trombocitopoyético no ha sido muy exitoso ya que tiene efectos proliferativos en múltiples líneas celulares.

El grupo de los ligandos e-nilp incluye trombopoyetina nativa (TPOs), trombopoyetina humana recombinante, factor estimulante de la proliferación y maduración megacariocítica (PEG-MGDF), interleukina 3, proteína de fusión de la trombopoyetina y péptidos miméticos de trombopoyetina. Ambos, tanto la PEG-MGDF, como la eritropoyetina recombinante han mostrado disminuciones en los requerimientos de plaquetas de pacientes sometidos a tratamientos con radioterapia.<sup>24</sup>

En otro estudio la PEG-MGDF mostró una mejoría en los recuentos de plaquetas de pacientes con trombocitopenia asociada a HIV.<sup>31</sup>

El desarrollo de la PEG-MGDF ha sido suspendida luego de que en un estudio demostró que un 4% de los pacientes presentan anticuerpos contra la trombopoyetina después de ser expuestos a esta.<sup>31</sup>

Del grupo de las interleukinas, se ha notado que tanto IL-3 como la IL-6 han mostrado imitaciones en su uso por su efecto tóxico severo mientras que la IL-11 ha mostrado mejor tolerancia y ya ha sido autorizada para utilizarse clínicamente.

Un estudio controlado, mostró que la IL-11 puede reducir en un 30% los requerimientos plaquetarios de pacientes sometidos a quimioterapia<sup>31</sup>. La IL-11 también ha mostrado ser efectiva en el manejo profiláctico de pacientes sometidos a quimioterapia por cáncer de seno. Sin embargo su uso ha sido limitado por las complicaciones propias del uso de interleukinas, como fiebre, debilidad y otros efectos sistémicos.

Hasta el momento la IL-11 es el único trombocitopoyético autorizado para uso clínico. El interés en el desarrollo de estos agentes radica en que la trombopoyetina, que es el principal factor estimulante de la maduración y crecimiento megacariocítico, ha mostrado distintos resultados en el manejo de la trombocitopenia, de acuerdo con la situación específica del paciente.<sup>31</sup>

**Substitutos plaquetarios.** Además de implementar alternativas para mejorar el rendimiento y la calidad de las plaquetas transfundidas tradicionalmente, se han probado alternativas como la albúmina ligada covalentemente al fibrinógeno que ha mostrado mejorar la hemostasia en modelos animales, y ha mostrado éxito en modelos clínicos.

También se ha evaluado la relación del hematocrito con la hemostasia, y en un modelo animal se ha visto que una elevación del hematocrito de 22 a 34 % disminuye en un 50% los tiempos de sangría en animales con iguales concentraciones de plaquetas.<sup>31</sup>

## SUMMARY

With the recent use of hemoderivates as a therapeutic alternative, there are many positions and conducts that support or cue against transfusional acts. Today there is a global manifestation which supports the free-of-blood medicine and, under their believes that blood is expensive, dangerous and difficult to administrate, they have pushed the develop of therapeutic and surgical alternatives which allow to treat patients with transfusional indications without using hemoderivates. This paper shows the background of transfusional therapy and its impact on medical practice, presents the techniques used to decrease blood losses during surgery and some alternatives to the use of hemoderivates.

**Key words:** Transfusion, alternativ therapies, hemoderivates, perfluorocarbon compounds.

## REFERENCIAS

1. La familia, su cuidado y protección. Tratamiento médico para testigos de Jehová. Watchtower, 1995.
2. Vélez H. Fundamentos de medicina interna. Hematología. 5 ed, Medellín, CIB, 1998: 27-9.
3. Avall A, Hylliner M, Bengston P, Carlson L, Bengston A. Postoperative inflammatory response after autologous and allogenic blood transfusion. *Anesthesiology* 1997; 87: 511-5.

4. Maness P, Rusell S, Altonji P, Allimendinger P. Bloodless medicine and surgery. *AORN J* 1998; 67: 144-52.
5. Nuevas guías médicas para médicos de los Testigos de Jehová. Preguntas y respuestas acerca de las transfusiones sanguíneas. Sustitutos sanguíneos y alternativas farmacológicas, 1999.
6. Howard LC. Blood Transfusion: First, Do Not Harm. *Chest* 1999; 116: 1148-51.
7. Vincent J, Vincent JL. Effects of blood transfusion on oxygen uptake: Old concepts adapted to new therapeutic strategies. *Crit Care Med* 1999; 25: 723-4.
8. McFarland JG. Perioperative blood transfusion, indications, and options. *Chest* 1999; 115: 113-20.
9. Hobish-Hagen P, Wirleitner B, Mari JLG, et al. Consequences of acute normovolemic haemodilution on haemostasis during major orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 1999; 82: 503-13.
10. Levi M, Crochecke ME, Jonge E, Prins MJ, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery. Meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999; 354: 1940-7.
11. Dalton J. Bloodless surgery growing as patients demand alternatives. *Health Industry Today* 1998; 61: 111.
12. Trouwborst A, Van Bommel J, Ince C, Henny PC. Monitoring normovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth* 1998; 81: 73-81.
13. Muñoz JJ, Birkmeyer NJ, Birkmeyer J, O'Connor GT, Dacey LJ. Is epsilon-aminocaproic acid as effective as aprotinin in reducing bleeding within cardiac surgery. Meta-analysis. *Circulation* 1999; 99: 81-9.
14. Jansen AS, Andreicas S, Claeys M, D'Haese J, Camu F, Jachmans K. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation, strategy after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1999; 83: 596.
15. Soepartwata R, Hartman AR, Frerichmann E, Stefano GB, Scheid HH, Biffinger TV. Aprotinin diminishes inflammatory processes. *Int J Cardiol* 1998; 53: s55-s63.
16. Royston D. Preventing the inflammatory response to open-heart surgery. *Int J Cardiol* 1998; 53: s11-s37.
17. Feindt RP, Walcher S, Volkmer I, et al. Effects of high-dose aprotinin on renal function in aortocoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998; 60: 1076-80.
18. Hornik P, Taylor KM. Is aprotinin safe when used in the context of profound hypothermia and circulatory arrest? *J Heart Valv Dis* 1995; 4: 669-74.
19. Pifarre R. Optimal anticoagulation in cardiovascular surgery. Department of thoracic and cardiovascular surgery 1995; 3: 173-8.
20. Ong BC, Tan SS, Yong-Seng W. Anaphylactic reaction to aprotinin. *Anesth Intensiv Care* 1999; 27: 538.
21. Prendergast T, Furakawa S, Beyer J, et al; Defining the role of aprotinin in heart transplantation. *J Soc Thorax Surg* 1998; 62: 670-4.
22. Smith PP, Muhlbaier L. Aprotinin safe and effective only with the full-dose regimen. *J Soc Thorax Surg* 1998; 62: 1575-7.
23. Shires S. Principios de Cirugía, Tomo 1, 7a edición, McGraw Hill, 1999.
24. Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patient. *Cochrane Database Syst Rev* 1999: CD000567.
25. French G, Whites B, Howell SJ, Popai M. Comparison of pentastarch and Hartman's solution for volume preloading in spinal anesthesia for elective caesarean section. *Br J Anaesth* 1999; 83: 475-7.
26. Bunn F. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Rev* 1999: CD001319.
27. Bunn F, Lefebvre C, Li WPA, et al. Human albumin solution for resuscitation and volumen expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 1999: CD001208.
28. Spahn DR, van Brempf R, Theilmeyer G, et al. Perflorobron emulsion delays blood transfusion in orthopedic surgery. *Anesthesiology* 1999; 91: 1195-208.
29. Faithfull N, Weers G. Perfluorocarbon compounds. *Vox Sang* 1998; 74: 243-8.
30. Dickson K, et al. Medical anti-shock trousers (pneumatic anti-shock garments) for circulatory support in patients with trauma. *Chochrane Database Syst Rev* 1999: CD001856.
31. Crawford J. Support of the thrombocytopenic patient. What are the options? 41<sup>st</sup> American Society of Hematology Annual Meeting, 1999.
32. Goldstein D, Mehmet C, Craigs R, et al. Safety of repeat aprotinin administration for LVAD recipient undergoing cardiac transplantation. *J Soc Thorax Surg* 1998; 61: 692-5.
33. Chalem F. *Medicina Interna*, Vol. II, 3 ed, FIE, 1998.
34. Jiménez SI. Enfermedades transmisibles por transfusión de componentes sanguíneos. *MEDUNAB* 1999; 2: 93-9.