



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL "TACUBA "
I. S. S. S. T. E.**

**ACTIVIDAD ANTI-HEMORRAGICA
DE ETAMSILATO UN ESTUDIO
EXPERIMENTAL.**

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA
P R E S E N T A:
DRA. ALEJANDRA REYES GONZALEZ

ASESOR DE TESIS: DRA. MARIA PATRICIA MENDOZA IBARRA.

MEXICO, D. F.

2008





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

Vo. Bo.
DR. JESÚS CRUZ SANTOS
Coordinador del Departamento
De enseñanza e investigación
Del Hospital General “Tacuba”.

Vo. Bo.
DR. FRANCISCO JAVIER SUÁREZ SERRANO.
Jefe del Servicio de Anestesiología
Del Hospital General “Tacuba”
I.S.S.S.T.E

Vo. Bo.
DR. FRANCISCO GONZALO BUTRÓN LÓPEZ.
Profesor Titular del Curso de
Postgrado en Anestesiología
Del Hospital General “Tacuba”
I.S.S.S.T.E

Vo. Bo.
DRA. MARIA PATRICIA MENDOZA IBARRA
Asesor de Tesis
Médico Adscrito Servicio Anestesiología
Hospital General “Tacuba”.
I.S.S.S.T.E

DEDICATORIA.

A MIS PADRES:

José Ismael y Julia
Con amor, admiración y respeto.
Por que no hay forma de agradecer su apoyo y estímulo constante, deseo expresarles
que mis ideales, esfuerzos y logros han sido también suyos.

A MIS HERMANOS:

Lilia, Oswaldo, Laura y Cicely
Por el cariño, comprensión y ayuda que siempre me han brindado.

A MIS SOBRINOS:

Leslie, Brian, Yuliana
Por su amor, cariño y apoyo de toda la vida.

GUSTAVO:

Gracias por todo tu amor, cariño, apoyo y comprensión durante esta etapa de mi vida,
este logro también es tuyo.

A DIOS:

Por darme fuerza y voluntad para lograr mi sueño.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Francisco G. Butrón López

Quiero agradecer su gran apoyo para mi formación, por sus consejos, enseñanza, así como también su tiempo y paciencia para la colaboración de este proyecto, Muchas Gracias.

Dra. Maria Patricia Mendoza Ibarra.

Gracias por todo el apoyo, paciencia y enseñanza brindada durante mi formación. Agradecer por ser mi amiga y estar conmigo en todos los momentos buenos y malos y por sus consejos, y sobre todo por su gran ayuda para la realización de esta tesis. Que Dios la cuide y la proteja.

Dr. Francisco Javier Suárez Serrano.

Mi agradecimiento por su paciencia y enseñanza durante mi formación.

Dr. Jesús Cruz Santos.

Gracias por su apoyo brindado durante mi residencia.

AGRADECIMIENTOS

Dr. José Mendoza Feria, Dr. Daniel Paz García, Dr. Gerardo Salazar.

Deseo expresar mis más profundo agradecimiento por ser mis maestros y amigos; por haber estado conmigo en todo momento; Muchas Gracias por todos sus consejos y apoyo que me brindaron.

A Todos Mis Maestros.

Gracias por todo el apoyo, paciencia y enseñanza que me dieron mis profesores del Servicio de Anestesiología del Hospital General “Tacuba”, por todos los momentos compartidos, A Todos Muchas Gracias.

A mis Compañeros.

Pedro Esquivel y Mónica Tobón gracias por todo lo que pasamos juntos durante nuestra formación, eso nos hizo mas fuertes.

H.C. “Ismael Vázquez Ortiz” ISSSTE Querétaro

A los Adscritos del Servicio de Anestesiología por todo el apoyo brindado en mi rotación de campo, Muchas Gracias por todas sus enseñanzas

INDICE.

INDICE.....	1
RESUMEN.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
HIPOTESIS.....	5
OBJETIVOS.....	6
ANTECEDENTES.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	20
RESULTADOS.....	21
ANALISIS ESTADISTICOS.....	24
DISCUSION.....	25
CONCLUSIONES.....	26
BICLIOGRAFIA.....	27
ANEXOS.....	32

RESUMEN

Antecedentes: Etamsilato es un fármaco usado en distintos países como hemostático en la clínica humana; indicado en la prevención y tratamiento de las hemorragias en cirugía^{18, 19, 20,21}. En dicho estudio se observó que la administración de Etamsilato en Cesáreas disminuyó el sangrado transoperatoriamente.

Material y métodos: Treinta pacientes fueron operadas de cesárea, divididas aleatoriamente en 2 grupos de 15 pacientes cada uno, un grupo recibió 250 mg de Etamsilato IV media hora antes de la cirugía y 250 mg antes de iniciar el procedimiento quirúrgico; el otro en lugar de Etamsilato recibió un placebo. Se midió la pérdida sanguínea transoperatoria, los requerimientos de líquidos y se les practicó pre y postoperatoriamente Hb, Hto, plaquetas, TP, TPT, e INR.

Resultados: La pérdida sanguínea transoperatoria en el grupo control fue de 539.5 ± 126 ml y la del grupo que recibió el Etamsilato preoperatorio fue de 407.5 ± 95 ml, la prueba de ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas ($P= 0.003$). Los Requerimientos de líquidos transoperatorios en el gpo. Control fue de 1913 ± 221 ml y en el gpo. de etamsilato fue de 1690 ± 243 ($P= 0.014$). La Hb y Hto disminuyeron significativamente en ambos grupos en el postoperatorio ($P < 0.05$). El INR en el grupo con etamsilato disminuyó en el postoperatorio ($P < 0.05$). No hubo cambios en ambos grupos en el TP, TPT, y cuenta de plaquetas ($P= 0.28$).

Conclusión: La administración de etamsilato preoperatoriamente disminuyó significativamente el sangrado transoperatorio en la operación cesárea.

SUMMARY

Antecedents: Ethamsylate is a drug that has been used in different countries like hemostatic in the human clinic; indicating in the prevention and treatment of the hemorrhages in surgery. (18, 19, 20, 21). In this study, it observed the administration of ethamsylate in caesarean; decrease bleeding transoperatoriamente.

Material and methods: Thirty patients were operated of Caesarean, divided randomly in 2 groups of 15 patients each, a group received 250 mgs of ethamsylate IV half an hour before the surgery and 250 mg IV before starting surgical procedure; instead of the other group received placebo and then it was measured the transoperatoria sanguineous loss, the requirements of liquids as well it was practitioner pre and postly-operative Hb, Hto, platelets, TP, TPT, and INR.

Results: The sanguineous loss transoperatoria in the group control was of 539,5 + 126 ml and the one of the group that received the preoperative ethamsylate it was of 407,5 + 95 ml, the test of ANOVA showed statistically significant differences (P= 0,003). The requirements of transoperatorios liquids in group. Control was of 1913 + 221 ml and in group. of ethamsylate it was of 1690 + 243 (P= 0,014). The Hb and Hto fell significantly in both groups in post-operative (the P< 0.05). The INR in the group with ethamsylate fell in post-operative (P< 0.05). The INR in the group with ethamsylate fell in post-operative (P<0.05). There were no changes in both groups in the TP, TPT, and count of platelets (P= 0, 28).

Conclusion: The ethamsylate administration preoperatively decreased significantly the bleeding transoperatorio in caesarean operation.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El etamsilato ayuda a reducir y/o controlar el sangrado en la operación cesárea?

HIPOTESIS

Hipótesis nula (H_0):

El sangrado transoperatorio durante las cesáreas no tiene diferencias significativas si se usa previo a las cesáreas el etamsilato o un placebo.

Hipótesis alterna (H_A):

Las pacientes que son operadas de cesárea tienen una pérdida sanguínea menor si antes de la cirugía se administra etamsilato, comparadas con las que también se les practica cesárea y en lugar de etamsilato se administra un placebo.

OBJETIVOS

Investigar si la administración preoperatoria del etamsilato, disminuye el sangrado transoperatorio en cesáreas.

Observar si el uso del etamsilato disminuye significativamente el sangrado transoperatorio en pacientes sometidas a operación cesárea.

ANTECEDENTES:

Las pérdidas sanguíneas es una de las causas más importantes de salud en la mujer y considerando que la mayoría de las hemorragias quirúrgicas son mecánicas y que contribuye a una morbimortalidad en cesáreas; esta puede ser controlada con recursos locales, siendo estas hemorragias con finadas exclusivamente al lecho quirúrgico ¹⁶.

La paciente puede presentar hemorragia en el transoperatorio o en el postoperatorio, secundario a una anomalía en la hemostasia primaria o secundaria o de ambos. Una de las opciones para favorecer la hemostasia en las intervenciones quirúrgicas es el etamsilato, se menciona que su mecanismo de acción se basa en la interacción del endotelio –plaquetas a nivel de la hemostasia primaria mediada por la prostaciclina en estudios farmacocinéticos. Existe la evidencia de eliminación de 0.21 ± 0.04 lt/hr con una vida de eliminación de 1.49 ± 0.16 hrs incrementando la disponibilidad de PF3 circulante (factor plaquetario 3) y la captación de PF4 (factor plaquetario 4) obteniendo una hemostasia rápida y la formación de un tapón plaquetario reduciendo en un 30 a 40 % el sangrado. Estimulando el cambio de las descargas electrostáticas de las plaquetas ¹⁷.

El etamsilato contiene bisulfito el cual puede provocar reacciones alérgicas siendo las paciente asmáticas las más sensibles.

FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

La sangre circula a través de los vasos sanguíneos sin que se produzca activación plaquetaria o de la coagulación y sin que se produzca tampoco hemorragia apreciable. La lesión de un vaso sanguíneo (por traumatismo, intervención quirúrgica o enfermedad) desencadena el proceso hemostático, comenzando con la adhesión de las plaquetas al endotelio dañado o a las estructuras subendoteliales expuestas. Simultáneamente, proteínas de la fase fluida del plasma reaccionan con el subendotelio e inician la activación por contacto de la coagulación. Los tejidos expuestos, o los macrófagos que se hallan en la matriz extracelular del vaso, exponen factor tisular (FT) o tromboplastina a la sangre, disparándose de esta forma la fase extrínseca de la coagulación.

La participación de las plaquetas en el proceso de la hemostasis es fundamental. Las reacciones en las que participan son: 1) adhesión a la pared o a la zona lesionada del vaso; 2) extensión de la plaqueta sobre la superficie endotelial expuesta; 3) secreción del contenido granular de las plaquetas; 4) formación de un agregado o masas de plaquetas; 5) y aceleración de la coagulación plasmática. El resultado es la formación de una red de fibrina que refuerza el lábil tapón de plaquetas. Posteriormente, la fibrina formada se retrae a un volumen pequeño, proceso que es dependiente de la plaqueta ¹.

Hemostasia primaria:

La hemostasia primaria constituye un sistema fisiológico que detiene la salida de sangre, al sellar provisionalmente el sitio del daño vascular esto a través de la interacción entre las plaquetas y el vaso sanguíneo; en condiciones fisiológicas funciona equilibradamente entre elementos celulares y proteicos, manteniendo la sangre fluida dentro de los vasos; llevándose a cabo gracias a las funciones que desempeña la célula endotelial que se encuentra ubicada en un sitio estratégico, y las plaquetas, pequeños fragmentos discoides, anucleados, procedentes de la fragmentación del megacariocito, que esta capacitada para reaccionar ante una lesión del vaso sanguíneo y formar rápidamente un tapón plaquetario mediante los procesos de adhesión y agregación plaquetaria, deteniendo así la hemorragia. El proceso de interacción entre la colágena expuesta y la lesión plaquetaria es aproximadamente de 2 a 4 segundos normalmente las plaquetas no se adhieren al vaso sanguíneo solo ocurre cuando existe una lesión en vaso sanguíneo y se expone la colágena del subendotelio, permitiendo así la activación de las plaquetas.^{1,2}

Adhesión plaquetaria

El proceso de adhesión comprende el transporte por difusión de las plaquetas hacia la superficie reactiva y la interacción de los receptores de la membrana plaquetaria con sus ligandos en las estructuras de la pared lesionada. Entre las proteínas adhesivas de la matriz se incluyen el colágeno, la fibronectina, el factor de Von Willebrand, la laminina, la vitronectina y la tromboespadina. Los receptores descritos en la membrana de la plaqueta (de tipo glicoproteína) y sus ligandos extracelulares que pueden mediar la adhesión.²

Las plaquetas no se adhieren a las células vasculares endoteliales normales, pero en áreas de disrupción endotelial sí lo hacen a varios componentes del tejido conectivo subendotelial³. En los segundos siguientes a la lesión, las plaquetas se adhieren a las fibrillas de colágena del subendotelio vascular a través de un receptor de la colágena específico para las plaquetas y presente en su estructura terciaria. Dicho receptor es la glicoproteína Ia/IIa. Esta interacción está estabilizada por el factor Von Willebrand (vW), una glicoproteína adhesiva que permite a las plaquetas permanecer unidas a la pared del vaso a pesar de las elevadas fuerzas tangenciales que se generan en el interior de la luz vascular como consecuencia de altas velocidades de cizalladura. El factor de Von Willebrand realiza esta función formando un enlace entre un receptor plaquetario situado en la glicoproteína Ib/IX y las fibrillas de colágena subendoteliales⁴.

Por otro lado, el receptor plaquetario glicoproteína IIb/IIIa (fundamental para la agregación plaquetaria), también participa en la adhesión plaquetaria, sobre todo en condiciones de alta velocidad de cizalladura local, ligándose al factor vW⁵. Una vez adheridas al subendotelio, las plaquetas se extienden sobre la superficie y plaquetas adicionales aportadas por el flujo sanguíneo se unen, primero a la

placa de plaquetas adheridas y, eventualmente, una a otra formando las masas de agregados plaquetarios.

Secreción de gránulos y agregación plaquetaria.

Al igual que ocurre en otras células, la activación y secreción plaquetaria están reguladas por cambios en el nivel de nucleótidos cíclicos, por el flujo de entrada de calcio, por la hidrólisis de los fosfolípidos y por la fosforilación de proteínas intracelulares críticas.

Entre los agonistas para las plaquetas que se han estudiado in Vitro, los que tienen mayor relevancia fisiológica parecen ser la trombina, el ADP, la adrenalina, el colágeno, y el ácido araquidónico. Existen receptores específicos en la superficie de la plaqueta para cada uno de estos agonistas y dichos receptores están enlazados a estructuras intracelulares, cuya alteración por los complejos receptor-agonista, conduce a cambios intracelulares que caracterizan a la plaqueta activada⁶. Un mecanismo común a varios de los agonistas es una elevación en la concentración plasmática de calcio ionizado.

La unión de agonistas tales como adrenalina, colágena o trombina a receptores de la superficie de las plaquetas, activa dos enzimas de la membrana: fosfolipasa C y fosfolipasa A2. La activación de la fosfolipasa A2 conlleva a la liberación de ácido araquidónico libre que se convierte por medio de la ciclooxigenasa en endoperóxidos de prostaglandinas, para formar por último el potente agregante plaquetario tromboxano A2 (TxA2), así como prostaglandinas estables como la PGD2 que también inhibe la agregación plaquetaria. El TxA2 tiene actividad ionofórica, facilitando el transporte de calcio a través de las membranas intercelulares, con redistribución del calcio hacia el citoplasma⁷.

La activación de la fosfolipasa C produce la hidrólisis del fosfolípido de membrana fosfatidilinositol 4.5 bifosfato (PIP2), liberando diacilglicerol (DAG) e inositoltrifosfato (IP3). El IP3 interviene en el movimiento de calcio dentro del citosol plaquetario y estimula la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina. Esta última interactúa con la actina para facilitar el movimiento de los gránulos y el cambio de forma de las plaquetas. El DAG activa la protein-cinasa C que, a su vez, fosforila una proteína que pudiera servir para regular la secreción de los gránulos plaquetarios.

Existe, finalmente, un mecanismo equilibrado que controla la velocidad y la extensión de la activación plaquetaria. El TxA2 aumenta la actividad de la fosfolipasa C, que estimula la activación y la secreción plaquetaria. En cambio, la prostaciclina PGI2, un producto del ácido araquidónico de las células endoteliales, inhibe la activación de las plaquetas mediante la elevación de los niveles intraplaquetarios de AMP cíclico⁴.

El resultado de todos estos mecanismos de activación tiene tres efectos principales: 1) la secreción del contenido de los gránulos intracelulares de la plaqueta; 2) la exposición de receptores de superficie para las proteínas plasmáticas (particularmente fibrinógeno y factor de vW); y 3) la alteración de la estructura lipídica de la membrana plaquetaria, que induce la aceleración de la coagulación plasmática ⁸.

Tras la activación, las plaquetas secretan al plasma su contenido en gránulos. De los lisosomas se liberan hidrolasas ácidas y una enzima desdobladora de la heparina; de los gránulos densos se libera calcio, serotonina y adenosín difosfato (ADP); y de los gránulos alfa se libera fibrinógeno, factor de vW, kininógeno de alto peso molecular, fibronectina, alfa1-antitripsina, beta-tromboglobulina, factor plaquetario 4 y factor de crecimiento derivado de las plaquetas. La centralización de estos gránulos tras estimulación de la plaqueta produce la activación del aparato contráctil de la plaqueta. En presencia de niveles altos de calcio citoplasmático esta centralización lleva a la fusión de las membranas granulares con las membranas de los canaliculos intracelulares y a la secreción externa del contenido de los gránulos. Las plaquetas activadas se unen entre sí mediante fibrinógeno, a través de los receptores de glicoproteína IIb/IIIa, fijando plaquetas adyacentes y formando un trombo hemostático.

El nivel de ADP, serotonina y TxA2 junto con la presencia de trombina y colágeno, contribuyen a la activación de plaquetas vecinas por tres vías metabólicas ⁹. La primera vía metabólica es dependiente de ADP y la serotonina, liberados de los gránulos densos. Además, el ADP es liberado de los hematíes durante su lisis en condiciones de alto flujo turbulento. Estos compuestos actúan como potentes inductores de la agregación plaquetaria al promover lugares de unión plaquetarios (glicoproteína IIb/IIIa) para el fibrinógeno y factor de vW, paso esencial en el proceso de la agregación.

La segunda vía dependiente de la liberación de TxA2 es a través de la ciclooxigenasa y de la tromboxano-sintetasa, al actuar respectivamente en el ácido araquidónico y en los endoperóxidos cíclicos. El TxA2 promueve la movilización de calcio intracelular y también cambios en la estructura de la glicoproteína IIb/IIIa, que llevan a la exposición de lugares de unión al fibrinógeno previamente ocultos ¹⁰. El TxA2 no sólo es un potente agregante plaquetario, sino que también induce vasoconstricción. Además, la ciclooxigenasa actúa a nivel del ácido araquidónico endotelial y en la PGG2 derivada del ácido araquidónico plaquetario, formando prostaciclina, que es una inhibidora potente de la agregación plaquetaria al elevar los niveles de AMPc intraplaquetario y reducir la movilización de calcio.

La tercera vía de la activación plaquetaria está mediada por la colágena y la trombina, las cuales pueden directamente estimular la liberación de factor de activación plaquetaria, favoreciendo la interacción de fibrinógeno y factor Von Willebrand con el receptor glicoproteína IIb/IIIa. Durante la ruptura de una placa aterosclerótica, la trombina y el colágeno expuesto pueden ser más importantes en promover agregación plaquetaria que las bajas concentraciones fisiológicas de ADP y TxA2. Esto puede explicar parcialmente por qué ocurre trombosis incluso en pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios ¹¹.

HEMOSTASIA SECUNDARIA

El sistema de la coagulación o hemostasia secundaria es la primera línea de defensa contra el trauma del sistema vascular. En el caso de una herida la coagulación sanguínea rápidamente forma un coágulo sanguíneo; el tiempo que toma desde la lesión hasta el cese de la hemorragia es en promedio de 2-5 minutos si el sistema está funcionando correctamente. La hemostasia secundaria representa el cese fisiológico de la hemorragia por medio de un mecanismo complejo que involucra un cambio de estado físico, de líquido a sólido con la formación de fibrina, y el enlace del coágulo en una malla insoluble. Las propiedades de la coagulación sanguínea requieren que los componentes de las reacciones sean de una manera localizada, amplificada y modulada. En la actualidad se conoce la importancia que tienen las superficies celulares (plaquetas, células endoteliales, fibroblastos, monolitos, remanentes celulares o micro partículas) en la interacción y acoplamiento molecular que da lugar a la coagulación sanguínea. Las células tienen dos papeles básicos en la hemostasia normal; proporcionar los factores de la coagulación que no están presentes en el plasma normal, y proporcionar una superficie para el ensamblaje de los complejos enzima/cofactor y su interacción con los sustratos para formar el coágulo de fibrina. Las proteínas de la coagulación se encargan de la formación de un trombo de fibrina.

La vasoconstricción inicial, la función de las células endoteliales y la formación del coágulo plaquetario juegan un papel en la hemostasia temprana o primaria; sin embargo, la formación del coágulo de fibrina a través de una serie de reacciones bioquímicas es esencial para una hemostasia adecuada. La hemostasia secundaria o coagulación sanguínea es un proceso que involucra múltiples enzimas, cofactores y superficies celulares para la formación del coágulo insoluble.

La generación balanceada de trombina en los sitios de daño vascular es el resultado de una serie de reacciones ordenadas el conjunto de ellas se conoce como coagulación sanguínea. La trombina es la enzima más importante de la coagulación, la cual desempeña una gran variedad de funciones y también produce la amplificación de la hemostasia por la activación del factor V, factor VIII, factor XI y factor XIII, rompe el fibrinógeno y libera los fibrinopéptidos A y B, esto ocasiona la generación de monómeros de fibrina que se polimerizan en una malla de fibrina. Adicionalmente, la trombina activa las plaquetas a través del PAR-1(receptor de proteasas activadas-1).

Activación del sistema de coagulación y formación del trombo

La lesión en la pared del vaso, como ocurre en la rotura de una placa de aterosclerosis, conduce no sólo a la adhesión plaquetaria a la superficie expuesta y a la consiguiente agregación plaquetaria, sino también a una marcada activación de la coagulación tanto por la vía intrínseca como extrínseca, formándose trombina, la cual, además de ser un potente activador plaquetario, cataliza la formación de fibrinógeno a fibrina y promueve su polimerización. De

esta forma, el crecimiento de la masa trombótica compuesta de plaquetas, fibrina y eritrocitos puede oponerse a la fuerza del flujo sanguíneo ¹².

Mientras se está formando el tapón hemostático primario, las proteínas plasmáticas de la coagulación se activan para iniciar la hemostasia secundaria. La vía de la coagulación puede descomponerse en una serie de reacciones que culminan con la producción de trombina suficiente como para convertir una pequeña porción de fibrinógeno plasmático en fibrina. Cada una de las reacciones requiere la formación de un complejo unido a la superficie, y la conversión de proteínas precursoras inactivas en proteasas activas mediante una proteólisis limitada, siendo regulada por cofactores plasmáticos, celulares y calcio ¹³.

Existen dos vías distintas para la activación de la coagulación. La vía intrínseca o de contacto, en la que tres proteínas plasmáticas (el factor Hageman, un cininógeno de alto peso molecular y la precalicreina), forman un complejo sobre la colágena del subendotelio vascular. En la vía extrínseca o del factor tisular, se forma un complejo entre el factor VII, el calcio y el factor tisular, una lipoproteína que está en casi todas las membranas celulares y que queda expuesta después de una lesión celular.

La finalidad de ambas vías es la activación del factor X, necesaria para la transformación de protrombina en trombina, precisando también la presencia de calcio, factor V y fosfolípidos. Aunque la conversión de la protrombina puede tener lugar en diversas superficies ricas en fosfolípidos, tanto naturales como artificiales, se acelera varios miles de veces en la superficie de las plaquetas activadas.

La trombina tiene múltiples funciones en la hemostasia. Aunque su papel principal es la conversión de fibrinógeno en fibrina, también activa los factores V, VIII y XIII y estimula la agregación y secreción plaquetarias. Tras la liberación de fibrinopéptidos A y B de las cadenas alfa y beta del fibrinógeno, la molécula modificada, ahora denominada monómero de fibrina, se polimeriza en un gel insoluble. El polímero de fibrina es estabilizado entonces por el enlace cruzado de cadenas individuales mediante el factor XIII a.

Fibrinólisis fisiológica.

La lisis del coágulo y la reparación del vaso comienzan inmediatamente después de la formación del tapón hemostático definitivo.

Existen tres activadores principales del sistema fibrinolítico: fragmentos del factor Hageman, urocinasa (UK) y activador tisular del plasminógeno (tPA). El tPA, principal activador fisiológico, difunde desde las células endoteliales y convierte al plasminógeno, absorbido en el coágulo de fibrina, en plasmina. La plasmina degrada entonces el polímero de fibrina en fragmentos pequeños que son eliminados por el sistema de limpieza de los monocitos-macrófagos. Aunque la plasmina puede degradar también el fibrinógeno, esta reacción permanece

localizada porque 1) el tPA activa el plasminógeno con más eficacia cuando está absorbido en los coágulos de fibrina, 2) toda la plasmina que penetra en la circulación es rápidamente unida y neutralizada por el inhibidor alfa2 de la plasmina, y 3) las células endoteliales liberan un inhibidor del activador de plasminógeno (PAI 1), que bloquea la acción del tPA ¹⁴.

El sistema plasmático de la coagulación está estrechamente regulado, de modo que tan sólo una pequeña cantidad de enzima de la coagulación se convierte en su forma activa. En consecuencia, el tapón hemostático no se propaga más allá del sitio de la lesión. La regulación precisa es importante, ya que en un sólo mililitro de sangre, existe el suficiente potencial coagulativo como para coagular todo el fibrinógeno corporal en 10 a 15 segundos. La fluidez de la sangre está mantenida por el propio flujo sanguíneo, que reduce la concentración de reactantes, la absorción de factores de coagulación en las superficies, y la presencia de múltiples inhibidores en el plasma. Los inhibidores más importantes que ayudan a mantener la fluidez de la sangre son la antitrombina, las proteínas C y S y el inhibidor de la vía del factor tisular.

La descripción precedente de la coagulación sanguínea implica que el proceso es uniforme en todo el organismo. De hecho esto no es así y la composición del coágulo sanguíneo varía según el lugar de la lesión. Los tapones hemostáticos o trombos que se forman en venas en las que el flujo sanguíneo es lento son muy ricos en fibrina y hematíes atrapados y contienen relativamente pocas plaquetas. A menudo se denominan trombos rojos debido a su aspecto en las muestras quirúrgicas y anatomopatológicas. Los extremos friables de estos trombos rojos, que a menudo se forman en las venas de las piernas, pueden desprenderse y embolizar a la circulación pulmonar. Por el contrario, los coágulos que se forman en las arterias en condiciones de flujo elevado están compuestos predominantemente por plaquetas y poseen poca fibrina. Estos trombos blancos pueden desprenderse fácilmente de la pared arterial y embolizar a lugares distantes, ocasionando isquemia temporal o permanente. Esto es particularmente frecuente en las circulaciones cerebral y retiniana, y puede ocasionar disfunción neurológica transitoria (ataques isquémicos transitorios) con ceguera monocular temporal o apoplejías. Además, la mayoría de los episodios de infarto de miocardio, se deben a trombos que se forman antes de que se rompan las placas ateroscleróticas alojadas en las arterias coronarias enfermas. Es importante recordar que existen pocas diferencias entre los tapones hemostáticos, que constituyen una respuesta fisiológica a la lesión, y los trombos patológicos. Para resaltar esta semejanza, la trombosis se describe a menudo como una coagulación que se produce en el lugar erróneo o en el momento equivocado ¹⁵.

ETAMSILATO

El etamsilato (también conocido como Ciclonamina, Dicinona, 141-E, o dihidroxi-1,4-bencenosulfonato-3 de dietilamina) es un fármaco de la familia de los bencenosulfonatos, derivado de la ciclodixadienolona, que ha sido usado en distintos países como hemostático en la clínica humana.

El producto comercializado para su uso en personas, está indicado para prevención y tratamiento de las hemorragias, así como para la prevención y tratamiento de las alteraciones vasculares (fragilidad y permeabilidad aumentadas) sin describirse ningún tipo de contraindicación o efecto secundario. Asimismo, de acuerdo con la bibliografía existente, el etamsilato se ha demostrado eficaz frente a diversos procesos en medicina humana, como son la reducción del sangrado de heridas ^{18, 19, 20, 21}, frente a menorragias menstruales ²² y en la reducción del sangrado postoperatorio ^{23, 24}. Asimismo, la actividad hemostática del etamsilato ha sido reiteradamente demostrada mediante la reducción del tiempo de sangrado en especies de laboratorio y en el hombre ^{18, 19, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30}.

El etamsilato, en su forma pura, se presenta como un polvo blanco, cristalino, inodoro e insípido, muy soluble en agua y etanol, e insoluble en éter (coeficiente de partición lípidos/agua < 0.1). En el organismo se encuentra principalmente en su forma ionizada a cualquier pH. Su fórmula empírica es C₁₀H₁₇NO₅S, con un peso molecular de 26, 333 ³¹. En las presentaciones comerciales disponibles se encuentra en forma de solución inyectable, para su administración por vía IV o IM.

El mecanismo de acción se presenta en 3 fases: hemostática, angioprotectora y antiinflamatoria.

La acción hemostática, en 1959 Esteve y cols ²⁰ demostraron que la administración de etamsilato acorta el tiempo de sangrado sin producir alteración alguna en el tiempo de protrombina. En 1960 ²⁵ observaron que el etamsilato contrarresta el alargamiento del tiempo de sangrado producido por el salicilato sódico, mientras que no tiene efecto alguno sobre la acción ejercida por la heparina. En posteriores investigaciones se demostró que la acción del dextrano sobre las plaquetas se contrarresta mediante la administración previa de etamsilato, pero no si la administración se realiza en orden inverso ^{27, 32}. Por otra parte Gaillez ³³ demostró que era necesaria una cantidad mínima de plaquetas en sangre para que el etamsilato ejerciera su efecto, por lo que en caso de trombopatías severas podría no ser de utilidad. Estos trabajos, junto con los estudios fotométricos in Vitro llevados a cabo por Raby y Coupier ³⁴, Cañadell ³⁵ condujeron a pensar que el efecto del etamsilato debía producirse sobre la hemostasia primaria, sin modificación del número de plaquetas. Estos autores constataron que la actividad del etamsilato a 37° C es mucho menor que a temperaturas inferiores (30°), que son las que pueden encontrarse en caso de hemorragias externas y también en muchos casos de cirugía. Según los autores, ello podría también explicar porqué el etamsilato no induce trombosis en la circulación sistémica y si en caso de heridas externas.

Berkada y Akokan ³⁶ estudiaron el efecto del etamsilato sobre la formación de tromboplastina y sobre las plaquetas en pacientes humanos. Sorprendentemente, el tiempo de coagulación obtenido por el test de la tromboplastina se redujo significativamente, si bien su efecto fue efímero. Los autores concluyeron que el etamsilato acelera la formación de tromboplastina intrínseca, pero no aumenta la cantidad total formada. Esta observación contradice lo observado por otros autores y que ha sido descrito anteriormente ya que implica una acción sobre la coagulación de la sangre más allá de la hemostasia primaria. Este fenómeno no ha sido confirmado. Por otra, los ligeros aumentos en la adhesividad y agregación plaquetaria no alcanzaron significación estadística. Al parecer, según estos autores, los efectos sobre la adhesividad y agregación plaquetaria sólo se evidenciarán en plaquetas con deficiencias de coagulación y no en plaquetas normales.

Gökay y cols ³⁷ estudiaron tanto “in vivo” como “in Vitro” la acción del etamsilato sobre la agregación plaquetaria y observaron un aumento en el número de plaquetas y una aceleración en la agregación así como una disminución en el tiempo de sangrado. Sack y Dujvone ³⁸, mediante estudios turbidométricos y de microscopía electrónica, también observaron la inducción de la agregación plaquetaria in Vitro de plaquetas humanas producida por el etamsilato, si bien postulan que el mecanismo de acción responsable de la agregación inducida por el etamsilato es diferente al inducido por otros compuestos como el ADP, trombina, colágeno o FP-3. Sin embargo, la agregación fue de pequeños grupos de plaquetas y no fue acompañada de formación de pseudópodos tal como induce el ADP, de manera que no se produjeron modificaciones en la superficie externa de las plaquetas y la distribución interna de sus gránulos. La agregación inducida por el etamsilato no se vio influida por inhibidores de la agregación por ADP tan potentes como la adenosina o el AMP. Según estos autores la aspirina tampoco inhibe la agregación inducida por etamsilato. Por otra parte, la presencia de calcio y fibrinógeno no es indispensable para la acción del etamsilato, pero sí que la potencian en intensidad y velocidad de agregación plaquetaria. En base a estos resultados, los autores propusieron un mecanismo de acción del etamsilato relacionado con la inducción de cambios electrostáticos en la membrana plaquetaria. Por su parte Sack y Cerutti ³⁹ propusieron que el etamsilato podría actuar, al igual que las macromoléculas cargadas, mediante su adhesión a la membrana plaquetaria cargada negativamente, reduciendo dicha carga (y por tanto su fuerza repulsiva) y formando puentes entre las plaquetas adyacentes.

Vinazzer ³⁰ observó un aumento de la adhesión plaquetaria y un moderado incremento en la agregación máxima inducida por el colágeno o epinefrina en pacientes tras la administración de dosis altas de etamsilato. En un intento de descifrar su mecanismo de acción el autor propone una acción directa sobre el vaso sanguíneo, membrana plaquetaria o inhibición de la PGI₂. Por su parte, Okuma ⁴⁰ demostró que el etamsilato incrementa la agregación plaquetaria “in Vitro” por el AA y el colágeno además de facilitar la liberación de ATP, si bien no produjo ningún efecto sobre la agregación producida por el ADP o la epinefrina. Se confirmó que este efecto se conseguiría por un mecanismo independiente de la inhibición de la ciclooxigenasa plaquetaria y que podría involucrar al calcio y a cambios en los receptores de TXA₂ a nivel de la

membrana plaquetaria. Por otra parte, según Hutton ⁴¹ el etamsilato no produce ningún efecto en los estudios de agregación plaquetaria inducida por el ADP, adrenalina o colágeno ni sobre los niveles plasmáticos de plasminógeno, α 2-antiplasmina ni fibronectina. Estos autores también concluyen que el etamsilato no actúa mediante la inhibición de la ciclooxigenasa plaquetaria ni previene la acetilación provocada en esta enzima por la aspirina. Tampoco actuaría la fibrinólisis ni sobre la fibronectina, sino que más probablemente inhiba la acción de prostaglandinas vasodilatadoras como la PGF_2 y PGI_2 .

En efecto, investigaciones subsiguientes han podido demostrar que el etamsilato inhibe la síntesis de PGI_2 , producto resultante de la transformación del AA en la pared vascular y que posee una potente acción vasodilatadora, antiadhesiva plaquetaria y antiagregante plaquetario ^{42,43}. La inhibición de la síntesis de PGI_2 facilitaría, por consiguiente, la adhesión plaquetaria, aumentando en último término la velocidad de formación del tapón hemostático primario.

Tal como ya anunciaron Okuma y Hutton ^{40,41}, parece ser que en el caso del etamsilato el mecanismo de inhibición de la síntesis de prostaglandinas no tiene lugar, como ocurre con la aspirina y otros AINEs, a nivel de la ciclooxigenasa, sino que actuaría en un siguiente paso a nivel de las enzimas endoperóxido reductasa, endoperóxido isomerasa, prostaciclina sintetasa y tromboxano sintetasa, dando lugar a una reducción en la síntesis de $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 , PGI_2 , y TXA_2 respectivamente ^{42,44}.

Como se ha comentado anteriormente, el TXA_2 presenta un efecto completamente contrario al de la PGI_2 en la fase de agregación plaquetaria. El TXA_2 es liberado por las plaquetas tras su activación, e induce la activación y agregación de otras plaquetas circundantes. Por tanto, el efecto competidor de la PGI_2 y el TXA_2 sólo tiene lugar en la fase de agregación. En condiciones normales existe un equilibrio entre los efectos de ambas sustancias que permite la localización del coágulo sanguíneo en la zona lesionada asegurando al mismo tiempo la fluidez normal de la sangre en el resto del vaso sanguíneo. Por lo tanto, la inhibición de la PGI_2 por parte del etamsilato permitiría al TXA_2 ejercer su acción vasoconstrictora e inductora de la agregación plaquetaria sin ningún tipo de limitante. Este fenómeno rompería el equilibrio antes mencionado, pudiendo perjudicar el correcto desenlace de la hemostasia al contribuir a la posible formación de trombos. Sin embargo, se ha demostrado que el etamsilato no es ningún trombogénico e incluso, según algunos autores, se podría considerar como un inhibidor de la hiperagregación plaquetaria ^{45,46}. Así, las investigaciones de Kovacs y Falkay ⁴², al confirmar que el etamsilato no sólo inhibe la biosíntesis de PGI_2 , sino también la de TXA_2 , permitiendo mantener el equilibrio entre ellos, permiten compatibilizar el modo de acción propuesto con la seguridad observada durante el uso clínico del etamsilato.

Hay que destacar que, en las conclusiones de los estudios mencionados, tiene una gran incidencia el método utilizado y las condiciones experimentales de cada estudio, no siempre bien descritas, y que podrían justificar el hecho de que algunos autores observen efecto del etamsilato sobre las plaquetas circulantes ³⁷. Asimismo, Sack y Dujvone ³⁸ no observaron contraprestación del efecto del ácido salicílico sobre la hemostasia, mientras que Esteve ²⁵ si observó dicho

efecto por otra parte, tal como se describirá más adelante, algunos autores han observado efecto antihemorrágico del etamsilato en pacientes sanos mientras que otros sólo lo han podido comprobar en pacientes con algún tipo de coagulopatía.

A pesar de ello, actualmente parece demostrado que el etamsilato ejerce su acción hemostática en la fase parietal del fenómeno de la hemostasia, es decir, cuando se produce el contacto inicial y posterior interacción entre los vasos sanguíneos dañados con las plaquetas, antes de la posterior formación del tapón hemostático secundario o coágulo. Si bien la teoría de la inhibición de la PGI₂ es la que más ha sido investigada a lo largo de los años, las referencias bibliográficas de la década de los 90 remarcan el hecho de que el mecanismo de acción del etamsilato no ha sido descrito con suficiente precisión^{22, 23, 44, 47,48}.

Aumento de la resistencia capilar o acción angioprotectora y disminución de la permeabilidad capilar.

Se ha descrito que el etamsilato presenta una acción angioprotectora mediante la estabilización de las paredes vasculares³⁴. El etamsilato causaría la polimerización de uno de los componentes mayoritarios de la membrana basal de los capilares sanguíneos, el ácido hialurónico, confiriendo a dichos capilares una mayor integridad y resistencia^{50,51}. De este modo se ha descrito que previene la rotura espontánea de capilares en aquellos procesos patológicos que cursen con lesión o debilitación capilar³⁴. Junto a este fenómeno también se ha descrito su acción sobre la disminución de la permeabilidad capilar^{21, 23, 34, 35,50}.

Entre los trabajos más relevantes se encuentra el de Huguet (52), que realizó un estudio para determinar las acciones del etamsilato y comprobaron que ejercía una acción significativa sobre la resistencia capilar en el cobayo (mejoría del 50% medida por un capilodinómetro de Lavollay). También se realizó un test de pápula intradérmica a la histamina en el que se administra azul de Evans IV y se controla el tiempo que tarda en aparecer el colorante en las pápulas formadas por la inyección intradérmica de histamina. Se observó que el etamsilato, administrado 1.5 horas previas a la administración de la histamina, reduce la permeabilidad vascular siendo este efecto duradero y proporcional a la dosis administrada (DE₅₀ 125mg/Kg.). En el cobayo escorbútico, en cambio, dosis de 500 mg/KG sólo consiguieron mejorías del 45%. En rata y cobayo se repitió la experiencia utilizando hialuronidasa y observando resultados similares (DE₅₀ 200 mg/Kg. en rata y 80 mg/Kg. en cobayo). Este efecto fue también observado años más tarde en rata por Tarayre y Laouessergues⁵³.

Huguet⁵² también evaluó la influencia del etamsilato, administrado 90 minutos previos al test, sobre la presión de perfusión subcutánea en conejo y rata provocada por hialuronidasa. En rata se comprobó que este efecto es extremadamente duradero y proporcional a la dosis (DE₅₀ es de 160 mg/Kg.). Se comprobó también que el etamsilato no presenta acción antihistamínica, proadrenérgica, tensional o vasoconstrictora. Por lo tanto, el antagonismo a la acción de la histamina sólo pudo venir dado por sus acciones generales sobre la permeabilidad capilar. Los resultados de estas experiencias demuestran que el

etamsilato tiene acción sobre la resistencia vascular y la permeabilidad. Al igual que años antes habían hecho Hachen y Thomas^{50,51}, también proponiendo que el etamsilato puede actuar reforzando la membrana basal de los capilares influyendo en el grado de polimerización del ácido hialurónico.

Metabolismo.

Los estudios de farmacocinética realizados con etamsilato no son tan numerosos como los que se han realizado para esclarecer sus acciones farmacológicas. No obstante, todos los estudios en humanos, es decir, ausencia de metabolización y rápida eliminación por vía renal en forma de etamsilato inalterado.

Farmacocinética.

En un estudio realizado por Martín⁵⁴, 10 voluntarios sanos recibieron una dosis oral de 500 mg de etamsilato (dosis media de 8.3 mg/Kg.). Tres de estos voluntarios recibieron posteriormente una dosis IV de 500 mg y otros tres la misma dosis vía IM. Se procedió a recoger muestras de sangre y orina a distintos intervalos de tiempo hasta las 72 horas tras la administración y se determinaron los niveles de etamsilato en plasma y orina.

Tras la administración IV el perfil de la evolución de las concentraciones plasmáticas de etamsilato respecto al tiempo no permite apreciar una fase de eliminación. Aparentemente el fármaco sufre una distribución muy discreta para luego eliminarse rápidamente, mostrando una vida media de eliminación entre 1.7 y 2.5 horas. Por VO el descenso de los niveles plasmáticos fue más lento debido al retraso de la absorción del fármaco a nivel intestinal. El área bajo la curva (AUC) para la administración oral e IM fue muy similar a la obtenida para la vía IV, indicando que la absorción fue prácticamente completa (biodisponibilidad entorno al 100%).

Vía de administración	Tmax (h)	Cmax (µg/ml)	T _{1/2} (h)	AUC (µg x h/ml)	F (%)
Oral	4	15.2	-	107.9	97.1
Intramuscular	1	30.5	2.1	127.7	114.9
Intravenosa	-	-	1.9	111.1	-

Martín no recaba en su informe el valor de CI, pero puede obtenerse a partir de la dosis administrada y del valor de AUC obtenido tras la administración IV:

$$CI = \text{Dosis} / AUC_{0 \rightarrow \infty} = 8.3 / 111.1 = 0.074 \text{ L/h.kg}$$

Asimismo, se pudo calcular la constante de eliminación (k_{el}) y, a partir de ella, el valor del volumen de distribución. (Vd).

$$K_{el} = 0.693 / T_{1/2} = 0.693 / 1.9 = 0.365 \text{ h}^{-1}$$

$$Vd = \text{Dosis} / (AUC_{0 \rightarrow \infty} \cdot k_{el}) = 8.3 / (107.9 \times 0.365) = 0.21 \text{ L/kg}$$

Vemos pues que se trata de un volumen de distribución bajo, que confirma una distribución limitada que se corresponde bien con el volumen del líquido extracelular en el hombre ⁵⁵. Aunque sólo de modo aparente, este valor sería coherente con un fármaco poco liposoluble, por lo que distribuiría poco a tejidos, y que mostrara una débil unión a las proteínas plasmáticas ⁵⁶.

La excreción urinaria de etamsilato fue mayor al 80% de la dosis a las 72 horas después de las administraciones IV e IM, mientras que tras la administración oral se recuperó el 75% lo cual confirma que la droga tiene una alta biodisponibilidad. Al igual que en las especies de laboratorio, no hubo ningún metabolito en orina.

Por otra parte, tras la administración oral de 500 mg no consiguió alcanzar niveles plasmáticos o fetales adecuados en cinco mujeres parturientas. Sin embargo, la misma dosis administrada por vía intramuscular a 7 madres consiguió dosis terapéuticas en el cordón umbilical, lo que puede ser de utilidad para prevención “intraparto” de la hemorragia intraventricular en neonatos inmaduros ⁵⁷.

Toxicidad y tolerancia.

El etamsilato se caracteriza por ser una molécula de muy baja toxicidad y con un gran margen de tolerancia ^{20, 22, 23, 25, 46, 58, 59, 60}.

Se ha comprobado su alta tolerancia y que no afecta al mecanismo normal de la coagulación. Su administración no altera significativamente el tiempo de protrombina, fibrinólisis, cantidad o función plaquetaria, hemograma, fórmula leucocitaria, concentración de proteínas plasmáticas, fibrinógeno o tensión arterial ^{20, 22, 23, 46, 58, 60}.

No obstante, Esteve describió un aumento del 18.4% en el número de plaquetas tras administrar 500 mg IM de etamsilato en 15 voluntarios, que en algún caso llegó a ser hasta del 50%. Los aumentos en el número de plaquetas llegaron a ser de 26% una hora tras la administración IV de 750 mg y del 42% a las 2 horas ^{58, 61}. Sin embargo, estas diferencias no se detectarían transcurridas 24 horas. Los autores proponen, dada la rapidez con que este fenómeno ocurre, que se debe a una movilización de trombocitos.

Las únicas referencias de signos de intolerancia en el hombre tan sólo describen la aparición de náuseas, cefaleas e irritación dérmica así como hipotensión transitoria tras la administración intravenosa ⁶².

MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron 30 pacientes adultos del sexo femenino con Riesgo Anestésico Quirúrgico (RAQ) según la American Society of Anesthesiology (ASA) I a II.

Las siguientes fueron características comunes en ambos grupos. Pacientes con edades de 20 a 38 años, embarazos de término, cuya indicación de cesárea fuera Desproporción cefalopelvica y/o iterativa, periodo intergenesico corto, trabajo de parto estacionario, exámenes de laboratorio normales (BHC, Tiempos de coagulación TP.TPT, INR) y que no tengan antecedentes de discrasias sanguíneas. El manejo Anestésico se hizo con Bloqueo Peridural Lumbar con lidocaina al 2% con epinefrina al 1: 200,000 para analgesia quirúrgica.

Las pacientes fueron asignadas en forma aleatoria en 2 grupos de 15 pacientes cada uno.

El Grupo De estudio estará formado por 15 pacientes, a las cuales media hr antes de la cirugía se les administraran por vía I. V 250 mg de Etamsilato diluidos en 18 ml de Sol. Fisiológica administrados lentamente, y otros 250 mg por la misma vía, momentos antes de iniciar la cirugía.

La cuantificación del sangrado se hizo al final de la cirugía, por el medico anesthesiologo asignado al procedimiento anestésico el cual desconocía que se le había administrado, empleando la siguiente metodología: la sangre contenida en el aspirador se medio en mililitros y para cuantificar la cantidad de sangre contenida en las compresas y gasas empleadas en la cirugía se procedió a pesar en una bascula. Para calcular la cantidad de sangre contenida en gasas y compresas se procedió a pesar una compresa seca encontrando que su peso es de 45 grs. y húmeda 70 grs., también pesamos varias gasas y encontramos que cada una pesa 5 grs.

Por otro lado procedimos a investigar el peso que tiene 1 ml de sangre, encontrando que cada mililitro de sangre pesa 2 grs. Las mediciones anteriores nos permitirán hacer un cálculo del sangrado bastante real; sumamos los mililitros que hay en el aspirador y la diferencia de peso de las compresas y gasas antes y después de la cirugía nos permite convertir la diferencia del peso en mililitros de sangre, esta cifra obviamente se sumara a los mililitros que hay en el aspirador. La Presión Arterial, FC, FR, SPO2% se registraron antes de iniciar la anestesia (control) y posteriormente cada 15 min. Durante la cirugía para fines estadísticos.

El Grupo. Control tendrá las mismas características que el Grupo. En estudio, y se le harán los mismos registros de las variables mencionadas, y la diferencia entre los Grupos. Consistirá en que este Grupo Control en lugar de Etamsilato recibirá 2 inyecciones I. V de un placebo (Sol. Fisiológica) en los mismos tiempos que los del Etamsilato. El médico que cuantifique el sangrado no sabrá si la paciente recibió Etamsilato o placebo.

Los exámenes de laboratorio que se hicieron preoperatoriamente y se repitieron a las 24 hrs. postoperatoriamente.

RESULTADOS

El grupo control tratado con placebo estuvo constituido por 15 mujeres con edad promedio de 29 ± 3 años, peso de 76 ± 13 kg., estatura de 1.58 ± 0.06 mts., entre ellas hubo 6 casos de cesárea iterativa, el resto fueron por desproporción cefalopelvica, los tiempos de gestación eran $>$ de 38 semanas (cuadro 1). Dentro de los exámenes de laboratorio de Hb preoperatorio fue de 12.7 ± 0.8 gr. / dl y en el postoperatorio de 11.74 ± 0.79 , el hto preoperatorio fue de 37.7 ± 2.5 % y la del postoperatorio 34.4 ± 2.6 %, las plaquetas preoperatorios fueron de $237,000 \pm 83,000$ y las del postoperatorio $203,900 \pm 83,750$, el TP preoperatorio fue de 11.27 ± 1.12 y el postoperatorio de 11.31 ± 1 , el TPT preoperatorio fue de 28.6 ± 4.4 y el del postoperatorio de 26.2 ± 4.6 y el INR preoperatorio fue de 1.006 ± 0.0783 y el del postoperatorio 0.9593 ± 0.1541 . La pérdida sanguínea transoperatoria fue de 539.5 ± 126.9 ml, el tiempo quirúrgico fue de 60 ± 11.3 minutos y los requerimientos de soluciones cristaloides en el transoperatorio fue de 1913 ± 221.6 ml. Durante el transoperatorio la presión arterial vario de 138/86 a 118/ 60, la frecuencia cardiaca 98 a 66 x', y la saturación de O2 de 99% a 95%. Todas las pacientes fueron manejadas para la anestesia con bloqueo peridural lumbar con lidocaina al 2 % con epinefrina al 1: 200,000; no se tuvieron complicaciones anestésicas u obstétricas.

DATOS DEMOGRAFICOS

	GPO. S/ETAMSILATO	GPO. ETAMSILATO
n	15	15
Edad (años)	29 ± 3	28 ± 5
Peso (Kg.)	76 ± 13	74 ± 12
Talla (cm.)	1.58 ± 0.06	1.56 ± 0.07
Gestación (sem)	> 38	> 38

CUADRO 1: DATOS DEMOGRAFICOS.

El grupo tratado con el Etamsilato estuvo constituido por 15 mujeres con edad promedio de 28 ± 5 años, peso de 74 ± 12 Kg., estatura de 1.56 ± 0.07 mts, entre ellas hubo 4 casos de cesárea iterativa, el resto fueron por desproporción cefalopelvica, los tiempos de gestación también fueron $>$ de 38 semanas (cuadro 1).Dentro de los exámenes de laboratorio , la Hb preoperatorio fue de 13.35 ± 0.97 gr./dl y en el postoperatorio de 12.16 ± 0.64 , el Hto preoperatorio fue de 38.67 ± 3.26 % y en el postoperatorio de 35.11 ± 2.13 %, las plaquetas preoperatorio fueron de $260,700 \pm 80,610$ y en el postoperatorio $224,500 \pm 80,580$, el TP del preoperatorio fue de 11.31 ± 0.44 y en el postoperatorio 11.92 ± 0.63 , el TPT preoperatorio fue de 26.96 ± 3.47 y en el postoperatorio de 28.52 ± 3.35 , el INR preoperatorio fue de 0.9013 ± 0.0538 y en el postoperatorio de 1.059 ± 0.0996 . (Cuadro 2).

EXAMANES DE LABORATORIO

S / ETAMSILATO

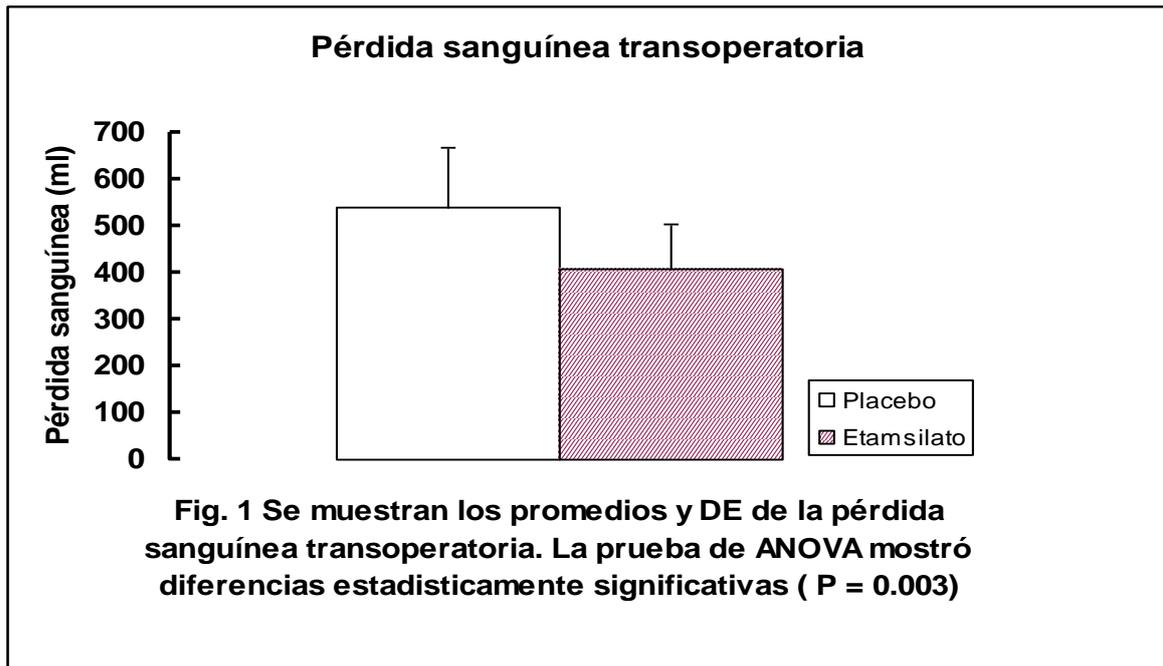
C / ETAMSILATO

PRUEBA	PREOPERATO RIO	CONTROL	PREOPERATORIO	CONTROL
Hgb (g/dl)	12.7 ± 0.8	11.74 ± 0.79	13.35 ± 0.97	12.16 ± 0.64
Hto (%)	37.7 ± 2.5	34.4 ± 2.6	38.67 ± 3.6	35.11 ± 2.13
Plq (miles/ mm ²)	$237,000 \pm 83,00$	$203,900 \pm 83,750$	$260,700 \pm 80,610$	$224,500 \pm 80,580$
TP (seg)	11.27 ± 1.12	11.31 ± 1	11.31 ± 0.44	11.92 ± 0.63
TPT (seg)	28.6 ± 4.4	26.2 ± 4.6	26.96 ± 3.47	28.52 ± 3.35
INR	1.006 ± 0.0783	0.9593 ± 0.1541	0.9013 ± 0.0538	1.059 ± 0.0996

CUADRO 2: EXAMENES DE LABORATORIO.

La pérdida sanguínea transoperatoria fue de 407.5 ± 95.11 ml (grafico 1), el tiempo quirúrgico fue de 70 ± 9.25 minutos y los requerimientos de líquidos cristaloides transoperatorio fue de 1690 ± 243.6 ml. Durante el transoperatorio la presión arterial vario de 140/80 a 112/60, la frecuencia cardiaca $94 \times'$ a $73 \times'$, y la saturación de O₂% de 98% a 94 %. Todas las pacientes recibieron para la anestesia un bloqueo peridural lumbar con lidocaina al 2 % con epinefrina al 1:200,000. No se tuvieron complicaciones anestésicas u obstétricas.

La pérdida sanguínea transoperatoria fue de 407.5 ± 95.11 ml (grafico 1), el tiempo quirúrgico fue de 70 ± 9.25 minutos y los requerimientos de líquidos cristaloides transoperatorio fue de 1690 ± 243.6 ml. Durante el transoperatorio la presión arterial vario de 140/80 a 112/60, la frecuencia cardiaca $94 \times'$ a $73 \times'$, y la saturación de O₂% de 98% a 94 %. Todas las pacientes recibieron para la anestesia un bloqueo peridural lumbar con lidocaina al 2 % con epinefrina al 1:200,000. No se tuvieron complicaciones anestésicas u obstétricas.



Grafica NO. 1 Muestra el promedio y la DE de la pérdida sanguínea transoperatoria.

ANALISIS ESTADISTICOS

Para buscar diferencias estadísticamente significativas entre grupos y/ o dentro de grupos se utilizo la prueba Parametrica de Hipótesis de Análisis de Varianza (ANOVA), la cuál se complemento con la de Bonferroni de comparaciones múltiples cuando se compararon los exámenes de laboratorio pre y post dentro y entre grupos, siempre y cuando ANOVA indicara una diferencia estadísticamente significativa.

ANOVA no mostró diferencias significativas en las variables de los datos demográficos entre grupos ($P= 0.5$), ni en el TP, TPT, y plaquetas entre y dentro de grupos ($P= 0.28$). Por otro lado, ANOVA mostró diferencias significativas cuando comparo los promedios de la pérdida sanguínea entre grupos $F=10.39$ ($p= 0.003$), con los requerimientos de líquidos ($P=0.014$), en el tiempo quirúrgico ($P=0.013$), en la Hb cuando se compararon los preoperatorios con los postoperatorios ($P<0.05$), pero no cuando se compararon los preoperatorios entre grupos (Bonferroni), lo mismo sucedió con el Hto y el INR.

DISCUSION

La pérdida sanguínea es una de las causas más importantes de salud en la mujer y considerando que la mayoría de las hemorragias quirúrgicas son mecánicas y que contribuye a una morbimortalidad en Cesáreas; esta puede ser controlada con recursos locales, siendo estas hemorragias con finadas exclusivamente al lecho quirúrgico.¹⁶

Las pacientes pueden presentar hemorragia en el transoperatorio o en el postoperatorio, secundario a una anomalía en la hemostasia primaria o secundaria o de ambas¹⁷.

Evaluamos la utilidad del Etamsilato preoperatoriamente en cesáreas. Indicado para prevención y tratamiento de las hemorragias, en cirugías; así como para la prevención y tratamiento de las alteraciones vasculares^{18, 19, 20,21}. Asimismo el etamsilato ha demostrado eficaz frente a diversos procesos en medicina humana, como son la reducción del sangrado de heridas y en la reducción del sangrado postoperatorio^{23,24}.

El mecanismo de acción se presenta en 3 fases: Hemostática, Angioprotectora y Antiinflamatoria; observando en dicho estudio su acción hemostática de etamsilato en la fase parietal del fenómeno de la hemostasia, es decir, cuando se produce el contacto inicial y posterior interacción entre los vasos sanguíneos dañados con las plaquetas, antes de la posterior formación del tapón hemostático secundario o coágulo, permitiendo la reducción del tiempo de sangrado.

Observando que el etamsilato fue eficaz en la reducción del sangrado transoperatorio en procedimientos quirúrgicos en este caso como las cesáreas.

CONCLUSION

Basados en los resultados del estudio podemos concluir que el uso de Etamsilato preoperatoriamente disminuye significativamente el sangrado en la operación cesárea; por lo cual reducirá la morbimortalidad en este tipo de pacientes, evitando así anemias postoperatorias severas, reducción de la transfusión de elementos sanguíneos; aun de sangre autóloga al reducir el costos mismo de la cirugía y en general el costo de estancia postoperatoria de la paciente en la institución.

Bibliografía.

- 1.- Bauer KA, Weiss LM, Sparrow D, et al. Agning-associated changes in indices of thrombin generation and protein C activation in humans. *J Clin Invest* 1987; 80:1527-1534.
2. – Kieffer U, Philips DR. Platelet membrane glycoproteins: Functions in cellular interactions. *Ann. Rev Cell Biol* 1990; 6: 329-357.
3. - Packham MA, Mustard JF. Platelet adhesion. *Prog Hemost Tromb* 1984; 7:211-288.
4. - Robert J. Handin. Hemorragia y Trombosis en Harrison: Principios de Medicina Interna. 13ª. Ed., Interamericana. McGraw-Hill 1994. pp.: 372-379.
5. - Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part I). *N Eng J Med* 1992; 326:242-250.
6. - Weiss HJ. Platelet Pathophysiology and Antiplatelet Drug Therapy. New York, Alan R. Liss, 1982.
7. - Gerrard JM, White JG. Prostaglandins and thromboxanes: <Middlemen> modulating platelet function in hemostasis and thrombosis. *Prog Hemost Tromb* 1978; 4: 87-125.
8. - Badimon L, Badimon JJ, Fuster V. Thrombogenesis and inhibition of platelet aggregation. Experimental aspects and future approaches. *Z Kardiol* 1990; 79; 133-145.
- 9.- Vermylen J, Verstraete M, Fuster V. Role of platelet activation and fibrin formation in thrombogenesis. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8 (suppl B): 2B- 9B.
10. - Coller BS. Activation affects access to the platelet receptor for adhesive glycoproteins. *J Cell Biol* 1986; 103: 451-456.
11. - Fuster V, Jang Ik- Kyung. Role of platelet- Inhibitor Agents in Coronary Artery Disease in Textbook of International Cardiology 2th ed. Eric J. Topol. Philadelphia. Saunders 1994. pp: 3-22.
- 12.- Fuster V, Badimon L, Cohen M, et al. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77:1.213-1.220
13. - Roberts HR, Lozier JN. New perspectives on the coagulation cascade. *Hosp Prac Jan* 1992: 97- 112.
14. - Broze GJ. The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. *Blood* 1992; 29: 159.
15. - Colman RW, et al. Hemostasis and thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. 3d ed. Philadelphia. Lippincott 1993.

- 16.- Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolíticos para el sangrado menstrual abundante, Núm 4, 2007. Oxford.
- 17.- Homedes Beguer, Joseph Manuel. El Etamsilato como fármaco hemostático en la clínica del bovino. Farmacocinética, tolerancia y eficacia en la reducción del sangrado de heridas en la especie bovina., Barcelona 2002.
- 18.- Canal P. Ensayo comparativo de la acción de la Ciclonamina y un placebo. An Hosp. Santa Cruz y San Pablo 1964; 24:253-257.
- 19.- Laporte J, Esteve A. 141- E y tiempo de sangría medio del conejo. Relaciones entre dosis y efectos. En X Reunión Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Valencia, 1967: 325- 329.
- 20.- Esteve A, Esteve J, Canal P, Laporte J. Ensayo clínico de la acción del 141 – E sobre los tiempos de coagulación y de sangría. Medicina Clínica. 1959; 23:249-253.
- 21.- Deacock ARC, Birley DM. The anti-haemorrhagic activity of ethamsylate (dicynene*) an experimental study. Br J Anaesth 1969; 41:18-24.
22. - Chamberlain G, Freeman R, Price F, Kennedy A, Green D, Eve L. A comparative study of ethamsylate and mefenamic acid in dysfunctional uterine bleeding. Br J Obstet Gynaecol 1991; 98, 707-711.
23. - EMEA. Etamsylate Summary Report EMEA/MRL/500/98-FINAL. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Veterinary Medicines Evaluation Unit. Committee for Veterinary Medicinal Products. 1998.
24. - Cornet J. Prévention des hemorrhagies capillaires per-opératoires par 1' ethamsylate. Ars Medici. 1969; 24.
- 25.- Esteve A, Esteve J, Laporte J, Regné F. Activité antihemorrhagique d' un nouveau derivé de la cyclohexanodionolone. Therapie 1960; 15: 110-118. (a)
- 26.- Laporte J. Au sujet de 1' essai pharmacologique des hémostatiques. Chemotherapia 1961; 3:62-80.
- 27.- Esteve A, Laporte J. Au sujet de 1' interaction dextran-141-E. Hemostase 1965; 5:145-149.
- 28.- Chanal JL. Epuration sanguine et élimination urinaire de la dicynone-carbone 14 chez le Lapin. Annales Pharmaceutiques Françaises 1969; 27:353-357.
- 29.- Esteve A, Esteve J, Regne F, Laporte J. Efectos del 141- E y derivados sobre el tiempo de sangría medio del conejo. Asociación de Farmacología. Academia de ciencias médicas 1968:271:278.
30. - Vinazzer H. Clinical and experimental studies on the action of ethamsylate on haemostasis and on platelet functions. Thromb Res 1980; 19:783-791.

31. - Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Eds. The Merck Index 11th Edition. Rahway, New Jersey, EEUU: Ed. Merck & Co. Inc., 1989:587-588.
- 32.- Laporte J. Interactions between hemostatics and antiserotonin drugs. *Med exp* 1964; 10:369-380.
- 33.- Gaillez J.P. Essais cliniques et sur l'animal de laboratoire de la dicynone dans les cas de thrombopenie severe. En Coloquio Internacional sobre acciones y efectos del Hemo 141 Esteve. Barcelona: Ed. Laboratorios Dr. Esteve S.A. 1966:19.
- 34.- Raby C, Coupier J. Nouvel Hémostatique et antihémorragique de synthese. *Hemostase* 1965; 5:398-403.
- 35.- Cañadell JM. Ciclonamina (141-E) y fragilidad capilar en los diabéticos *Revista Clínica Española*. 1966; 103:377-379.
- 36.- Berkada B, Akokan G. L'influence de la cyclonamina sur la formation de la thromboplastine et sur les plaquettes. En. Coloquio Internacional sobre acciones y efectos del Hemo 141 Esteve. Barcelona: Ed. Laboratorios Dr. Esteve S.A. 1966:19
- 37.- Gökay E, Kemaloglu Y, Buharali S, Acar N, Yilmaz K, Keskiner Z, Keci Ö, Ertan A. Acción del 141-E sobre la hemostasia y sobre las plaquetas. En: Coloquio internacional sobre acciones y efectos del Hemo 141 Esteve. Ed: Laboratorios Dr Esteve SA. Barcelona 1966: 14- 15.
38. - Sack ES, Dujovne I. Effects of ciclonamine on blood platelets 1. Turbidimetric and electronmicroscopic studies. *Medicina* 1973;33:525-535.
39. - Sack ES, Cerutti N. Effects of ciclonamine on blood platelets II. Changes in the surface charge and inhibition of the release reaction. *Medicina* 1973; 33:685-694.
- 40.- Okuma M, Takayama H, Sugiyama S, Sensaki S, Uchino H. Effects of ethamsylate on platelet functions and arachidonic acid metabolism. *Thromb Haemost* 1982; 48:330-333.
41. - Hutton RA, Wickham EA, Reed JV, Tuddenham EGD. Studies on the Action of ethamsylate (Dicynene) on Haemostasis . *Thromb Haemost* 1986; 56:6-8.
42. - Kovacs L, Falkay G. Etamsylate as inhibitor of prostaglandin biosynthesis in pregnant human myometrium in vitro. *Experientia* 1981; 37:1181-1183.
43. - Ment LR, Stewart WB, Duncan CC. Beagle puppy model of intraventricular hemorrhage: Ethamsylate studies. *Prostaglandins* 1984; 27:245-256.

44. - Gard PR, Trigger DJ. Effect of ethamsylate on carrageenan-induced rat paw oedema: a comparison with indomethacin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990; 17:821-827.
- 45.- Alvarez- Llano E, Zaragoza F, Iglesias I, Benedi J. Etamsilato y Dobesilato: Agentes inhibidores de la agregación plaquetaria in vivo. *An Real Acad Farm* 1986; 52:491-496.
46. - Lewis GJ. Does ethamsylate increase the incidence of venous thrombosis?. *Br med J* 1984; 288:899-900.
- 47.- Daneshmend Tk, Stein Ag, Bhaskar Nk, Hawley Cj. Failure of ethamsylate to reduce aspirin-induced gastric mucosal bleeding in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28:109-112.
48. - Lyth DR, Booth CM. Does Ethamsylate Reduce Haemorrhage in Transurethral Prostatectomy? *Br J Urology* 1990; 66:631-634.
49. - Elbourne D. The EC randomized controlled trial of prophylactic ethamsylate for very preterm neonates: early mortality and morbidity. *Arch Dis Child* 1994; 70:201-205.
- 50.- Hachen HJ. Influencia del 141- E sobre la permeabilidad capilar. *Med Clí (Barc)* 1965; 44:412-415.
- 51.- Thomas J, Dorme N, Sergeant M, Raynaud G, Bouvet P. Action du dobesilate de calcium sur la résistance et la perméabilité capillaires et sur le temps de saignement et l'adhésivité plaquettaire modifiées par le dextran. *Ann Pharm Fr* 1972; 30:415-427.
- 52.- Huguet G, Thomas J, Raynaud G. Action d'un hémostatique, la cyclonamine, sur la perméabilité et la résistance capillaires. Etude complémentaire. *Thérapie* 1969; 24:429-450.
- 53.- Tarayre JP, Laressesgues H. Étude pharmacologique de quelques substances à visée capillaire. *Anns Pharm Fr* 1975; 33:467-471.
54. - Martin BK. Ethamsylate (Dicynene): Pharmacokinetic study. Bios (Consulting & Contract Research) Ltd. En: Dossier de Registro de Hemo 141. Laboratorios Dr. Esteve S.A 1983.
55. - Rowland M, Tozer TM. Distribution. En: *Clinical Pharmacokinetics: concepts and applications*. Philadelphia EEUU: Ed. Lea & Febriger, 1980; 79-96(a)

56. - Martinez MN. Use of pharmacokinetics in veterinary medicine. Article. II: Volume, clearance, and half-life. J Am Vet Med Assoc 1998; 213:1122-1127. (b)
57. - Harrison RF. Intrapartum Ethamsylate. Lancet 1984; 296.
- 58.- Esteve A, Esteve J, Canal P, Laporte J, Planas J, Woessner S. Acción del 141-E sobre diversas constants sanguíneas. Anales de Medicina 1960; 46:124-132. (b)
- 59.- Tuchmann- Duplessis H. Etude experimentale de l' ACTION DU 141- MD sur la femelle gestante .Facultad de Medicina de Paris. En: Dossier de Registro de Hemo 141. Laboratorios Dr. Esteve S.A. 1965.
60. - Chen JY. Ethamsylate in the prevention of Periventricular –Intraventricular Hemorrhage in premature Infants. J Formos Med Assoc 1993; 92:889-893.
- 61.- Esteve A, Esteve J, Regne F, Canal P, Laporte J. Acción del 141-E sobre las plaquetas circulantes. Comunicación en 1º convención bienal de la industria farmacéutica española. Barcelona Galenita acta 1961; 14:247:253.
62. - Reynolds JEF ed. Martindale, The Extra Pharmacopoeia 29th Edition. . UK: Ed. The Pharmaceutical press, London. 1989:1133.



**HOJA DE REGISTRO DE DATOS
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO.
Hospital General "Tacuba"**

**HOJA DE REGISTRO DE DATOS
Etamsilato en Cesáreas**

Caso N°: _____ Fecha: _____
 Nombre: _____
 Edad: _____ Peso: _____ Kg. Talla: _____
 Diagnóstico: _____

EXÁMENES DE LABORATORIO		
	<u>CONTROL</u>	<u>POST OPERATORIO</u>
Hemoglobina		
Hematocrito		
Plaquetas		
T. P.		
T. P. T.		
I. N. R.		

	0	15	30	45	60	15	30	45	60	15	30	45	60
TA													
FC													
SpO ₂													

Mililitros de sangre cuantificada en:	
Aspirador:	ml.
Compresas:	ml.
Gasas:	ml.
Total:	ml.

Líquidos administrados:	
Cristaloides:	ml.
Coloides:	ml.

Tiempo de duración de Cirugía:	min.
--------------------------------	------

OBSERVACIONES:

