



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

**HOSPITAL GENERAL TACUBA  
ISSSTE**

## **“ETAMSILATO EN HISTERECTOMÍAS”**

Que presenta el Dr. Pedro Esquivel Enriquez para obtener  
el grado de especialista en anestesiología

Dra. María Patricia Mendoza Ibarra asesora de tesis

México D.F. Agosto del 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:**

Jefe de Investigación de la Unidad:

Dr. Jesús Cruz Santos

---

Investigador responsable:

Dra. María Patricia Mendoza Ibarra

---

Dr. Pedro Esquivel Enriquez

---

Investigadores asociados:

Dr. Francisco Gonzalo Butrón López

---

Dr. Francisco Javier Suárez Serrano

---

Dr. Daniel Paz García

---

A mi Tía, Mis Padres, Hermanos, Familia, Maestros,  
Amigos y a Todas las Personas que me han apoyado  
durante mi vida.

## **INDICE:**

I.	Índice.....	4
II.	Resumen.....	5
III.	Introducción.....	6
IV.	Objetivos.....	22
V.	Hipótesis.....	22
VI.	Material y métodos.....	22
VII.	Resultados.....	24
VIII.	Discusión.....	28
IX.	Conclusión.....	29
X.	Referencias.....	30
XI.	Anexos.....	35

## **RESUMEN:**

**Introducción:** Las pérdidas sanguíneas es la causa más común de morbi-mortalidad en histerectomías electivas. Una opción para favorecer la hemostasia tras operatoria es el etamsilato, cuyo mecanismo de acción se basa en la interacción endotelio-plaquetaria.

**Material y métodos:** Se nos asignaron 30 pacientes aleatoriamente, un grupo control de 15 pacientes y otro de mismo numero a las cuales se administro 30 minutos antes de la primer incisión 250 mg de etamsilato y 250 mg momentos antes de está.

**Resultados:** Al grupo donde se administro etamsilato la pérdida sanguínea cuantificada fue estadísticamente menor ( $p=0.044$ ) que en el grupo en la cual no se administro.

**Discusión:** En este estudio se demuestra la disminución de sangrado transoperatorio con la administración de etamsilato. Mostrando en nuestro estudio el beneficio de no transfundir a ninguna paciente trans o postoperatoriamente, siendo esta la principal ventaja del etamsilato.

## **SUMMARY:**

**Background:** Bleeding is the cause commonest of morbid-mortality in elective hysterectomies. An option to facilitate the intraoperative hemostasia its ethamsylate, whose mechanism of action is based on the interaction platelet- endothelium.

**Methods:** 30 patients were randomly assigned, a group control of 15 patients and another one of 15 patients received intravenously 250 mg of ethamsylate 30 minutes before of surgical incision, and 250 mg IV of ethamsylate immediately before the incision.

**Results:** In the ethamsylate group the bleeding assess was statistically significant lower ( $p=0.044$ ) than the control group.

**Discussion:** This study demonstrated that ethamsylate administration lower intraoperative bleeding. Showing in our study the benefit of no transfusion to any patient intraoperative or postoperatively, being this the main advantage of the ethamsylate.

## **INTRODUCCIÓN:**

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 morbi-mortalidad en cirugía; 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  $0.21 \pm 0.04$  lt/hr con una vida de eliminación de  $1.49 \pm 0.16$  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 electroestáticas de las plaquetas (17).

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

## **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 daño vascular esto a través de la interacción entre las plaquetas y el vaso sanguíneo; 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 subendotelial (3). 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 subendoteliales (4).

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 vW (5). 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 activada (6). 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 citoplasma (7).

La activación de la fosfolipasa C produce la hidrólisis del fosfolípido de membrana fosfatidilinositol 4.5 bifosfato (PIP<sub>2</sub>), liberando diacilglicerol (DAG) e inositoltrifosfato (IP<sub>3</sub>). El IP<sub>3</sub> 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 TxA<sub>2</sub> aumenta la actividad de la fosfolipasa C, que estimula la activación y la secreción plaquetaria. En cambio, la prostaciclina PGI<sub>2</sub>, un producto del ácido araquidónico de las células endoteliales, inhibe la activación de las plaquetas mediante la elevación de los niveles intraplaquetarios de AMP cíclico (4).

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, alfa<sub>1</sub>-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 canalículos 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 TxA<sub>2</sub> 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 micropartículas) 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

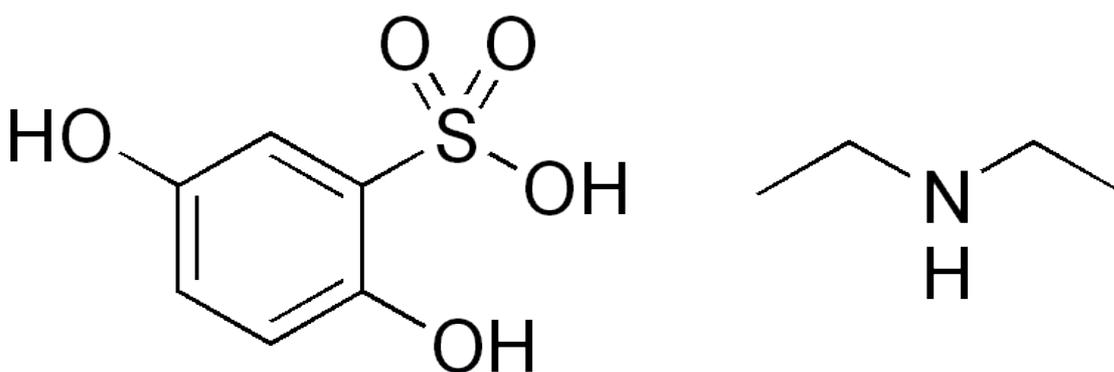
semejanza, la trombosis se describe a menudo como una coagulación que se produce en el lugar erróneo o en el momento equivocado (15).

## ETAMSILATO

El etamsilato (también conocido como ciclonamina, Dicinona, 141-E, o dihidroxi-1,4-bencenosulfonato-3 de dietilamina) con número de registro 142M99, S. S. A. IV, 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 (20,25,26,27,28,29,30,31).

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  $C_{10}H_{17}NO_5S$ , con un peso molecular de 26, 333 (32). En las presentaciones comerciales disponibles se encuentra en forma de solución inyectable, para su administración por vía IV o IM.



El mecanismo de acción es 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 (33,34) 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. Por otra parte Gailez 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 (35,36,37), 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 Acocan (38) estudiaron el efecto del etamsilato sobre la formación de tromboplastina y sobre las plaquetas en 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 parte, 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 (39) 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 (40), mediante estudios 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 si 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 (41) 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 (31) 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 PGI<sub>2</sub>. Por su parte, Okuma (42) 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 TXA<sub>2</sub> a nivel de la membrana plaquetaria. Por otra parte, según Hutton (43) 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,  $\alpha$ 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  $\text{PGF}_2$  y  $\text{PGI}_2$ .

En efecto, investigaciones subsiguientes han podido demostrar que el etamsilato inhibe la síntesis de  $\text{PGI}_2$ , producto resultante de la transformación del AA en la pared vascular y que posee una potente acción vasodilatadora, antiadhesiva plaquetaria y antiagregante plaquetario (44,45). La inhibición de la síntesis de  $\text{PGI}_2$  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 (42,43), 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  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGI}_2$ , y  $\text{TXA}_2$  respectivamente (45,46).

Como se ha comentado anteriormente, el  $\text{TXA}_2$  presenta un efecto completamente contrario al de la  $\text{PGI}_2$  en la fase de agregación plaquetaria. El  $\text{TXA}_2$  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  $\text{PGI}_2$  y el  $\text{TXA}_2$  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  $\text{PGI}_2$  por parte del etamsilato permitiría al  $\text{TXA}_2$  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 (47). Así, las investigaciones de Kovacs y Falkay (45), al confirmar que el etamsilato no sólo inhibe la biosíntesis de  $\text{PGI}_2$ , sino también la de  $\text{TXA}_2$ , 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 (39) y otros no (35,36,37). Asimismo, Sack y Dujvone (40) 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  $PGI_2$  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 (23,48,49,50).

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 vasculares (35). 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 (51,52). De este modo se ha descrito que previene la rotura espontánea de capilares en aquellos procesos patológicos que cursen con lesión o debilitación capilar (30,35,36,37,51,53,54). Junto a este fenómeno también se ha descrito su acción sobre la disminución de la permeabilidad capilar (21,23,35,36,51).

Entre los trabajos más relevantes se encuentra el de Huguet (54), 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 capilodinamómetro de Lavollay). También se realizó un test de púpula 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 púpulas 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 (DE<sub>50</sub> 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 (DE<sub>50</sub> 200 mg/kg en rata y 80 mg/kg en cobayo). Este efecto fue también observado años más tarde en rata por Tarayre y Lauressergues (55).

Huguet (54) 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 (DE<sub>50</sub> 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 (51,52), 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 Martín (56), 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 <sub>1/2</sub> (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	-

Martin 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:

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

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 (57). 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 (58).

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 (59). 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 (60).

### **Toxicidad y tolerancia.**

El etamsilato se caracteriza por ser una molécula de muy baja toxicidad y con un gran margen de tolerancia.

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 (20,22,23,61,63,64).

No obstante, Esteve (61,62) 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. 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 (59).

## **OBJETIVOS:**

Observar si la administración preoperatoria de etamsilato disminuye significativamente el sangrado transoperatorio en pacientes sometidas a histerectomías electivas.

## **HIPOTESIS:**

Las pacientes que son operadas de histerectomía abdominal tienen una pérdida sanguínea menor si previo a la cirugía se administra etamsilato, comparadas con las que también se les practica histerectomía abdominal y en lugar de este se administrara un placebo.

## **MATERIAL Y METODOS:**

La presente investigación es un estudio realizado a doble ciego, en el cuál se estudiaron 30 pacientes programadas para histerectomía electiva, con edad de 30 a 65 años, con exámenes de laboratorio dentro de los parámetros normales (Biometría hemática y Tiempos de sangrado), que no contaran con antecedentes de discrasias sanguíneas, asma bronquial y/o porfiria aguda, el Riesgo Anestésico Quirúrgico de los pacientes según American Society of Anesthesiology (ASA) fueron de 1 a 2.

Fueron excluidas del estudio pacientes que no cumplieran con lo anteriormente mencionado; además los criterios de eliminación del estudio fueron paro cardiorespiratorio transoperatorio, sangrado masivo de grandes vasos no controlable, pacientes las cuales fueron transfundidas durante el transoperatorio y cirugía prolongada a más de 3 hrs.

Las 30 pacientes fueron asignadas aleatoriamente ya sea al grupo control o al de estudio.

El grupo de estudio estuvo formado por 15 pacientes, a las cuales 30 minutos antes de la cirugía se les administro por vía intravenosa 250 mg

de etamsilato diluidos en 18 ml de solución fisiológica administrados lentamente, y otros 250 mg por la misma vía y misma dilución, al momento de la primer incisión. La cuantificación del sangrado se hizo al final de la cirugía, para la cuál se empleo la siguiente metodología:

La sangre contenida en el aspirador se cuantificó en mililitros y para medir la cantidad de sangre contenida en gasas y compresas se procedió a pesar cada una mediante una báscula. Para calcular la cantidad de sangre contenida en gasas y compresas en cada caso se peso una gasa y compresa húmeda como las que utilizó durante toda la cirugía, restando este peso del total.

Por otro lado el peso que tiene 1 ml de sangre, es de 2 grs, por lo que se dividió entre 2 el resultado anteriormente comentado. Las mediciones anteriores nos permitieron hacer un cálculo del sangrado bastante real; se sumaron los mililitros que hubo en el aspirador y la diferencia de peso de las gasas y compresas antes y después de la cirugía nos permitió convertir la diferencia del peso en mililitros de sangre. La Presión Arterial, FC, FR, SPO2% se registraron antes de iniciar la anestesia (control) y posteriormente cada 15 min. Durante la cirugía.

El grupo control tuvo las mismas características que el grupo en estudio, y se le hicieron los mismos registros de las variables mencionadas, y la diferencia entre los grupos consistió en que el grupo control en lugar de recibir etamsilato, se administraron vía intravenosa un placebo (solución fisiológica 20 ml) en los mismos tiempos que los del etamsilato. El médico que cuantificó el sangrado no supo si la paciente recibió etamsilato o placebo.

## RESULTADOS:

Los datos demográficos de ambos grupos de estudio se muestran en el cuadro 1; y los exámenes de laboratorio están incluidos hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), plaquetas (Plq), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina (TPT) y la razón internacional normalizada (INR), tanto de control como postoperatorio de ambos grupos se encuentran en el cuadro 2.

CUADRO 1

### DATOS DEMOGRAFICOS

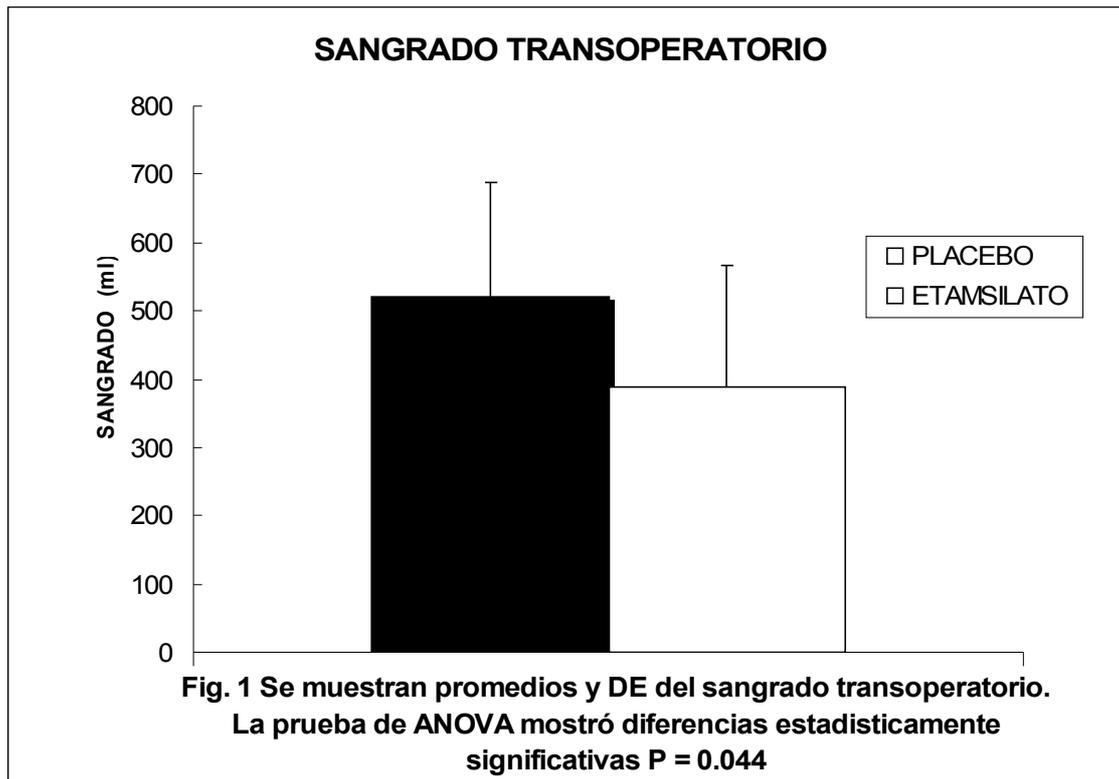
	Grupo con etamsilato	Grupo sin etamsilato
N	15	15
Edad (años)	45 $\pm$ 4	49 $\pm$ 5
Peso (kg)	68 $\pm$ 9	67 $\pm$ 13
Talla (cm)	154 $\pm$ 4	154 $\pm$ 7

CUADRO 2

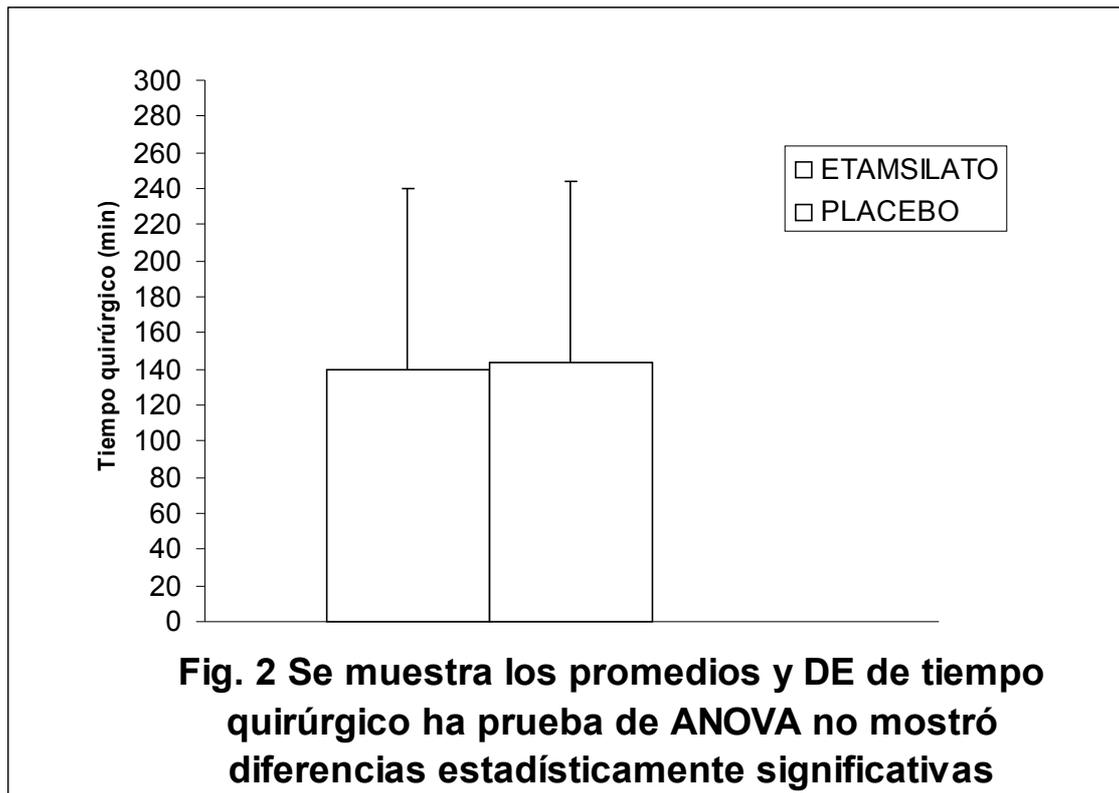
## EXAMENES DE LABORATORIO

Prueba	Con etamsilato		Sin etamsilato	
	Control	Post operatorio	Control	Postoperatorio
Hb (g/dl)	13.6 ± 1.7	11.4 ± 1	13.3 ± 1.6	10.6 ± 1.3
Hto (%)	39.9 ± 4.3	33 ± 5	39.6 ± 4.4	33.2 ± 4.6
Plq (miles/mm <sup>2</sup> )	285 ± 69	242 ± 57	284 ± 49	274 ± 95
TP (seg)	11.4 ± 0.5	12.4 ± 1.4	11.2 ± 0.6	11.7 ± 0.9
TPT (seg)	24.3 ± 2.8	26.7 ± 5.1	26.3 ± 6.8	27.7 ± 4.1
INR	0.91 ± 0.04	0.99 ± 0.13	0.90 ± 0.05	0.93 ± 0.07

En el grupo donde se administro etamsilato la perdida sanguinea cuantificada fue en promedio  $388.4 \pm 178.9$  ml, cuando se comparo el promedio de esta perdida sanguinea con la del grupo control la prueba estadística de ANOVA, mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.044$ ) (fig. 1).



En el grupo donde se administro etamsilato los requerimientos de soluciones cristaloides fue de  $2103 \pm 401$  ml, el tiempo quirúrgico de este grupo fue  $140 \pm 28$  min, cuando se comparó el promedio de la perdida sanguínea de este grupo con el promedio del grupo donde no se utilizó etamsilato la prueba de ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.044$ ). En este grupo mostraron los siguientes resultados: ANOVA y Bonferroni encontraron diferencias estadísticamente significativas de la Hb de control cuando se le comparo con la del postoperatorio, lo mismo sucedió con el Hto, Plq, TP, TPT e INR. En este grupo, la cantidad de líquidos para mantener la volemia mencionada anteriormente no mostraron diferencias significativas comparado con el grupo que no se administro etamsilato; ANOVA mostró  $p=0.275$ ; en este grupo el tiempo quirúrgico fue de  $144 \pm 22$  minutos, cuando se le comparó este tiempo con el grupo que no se administro etamsilato, ANOVA no mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.275$ ) (fig. 2).



En el grupo control en el cual no se administró etamsilato el promedio de la pérdida sanguínea fue de  $521 \pm 166$  ml; los requerimientos de líquidos administrados durante el transoperatorio fue en promedio de  $2427 \pm 793$  ml, el tiempo quirúrgico en este grupo fue de  $144 \pm 22$  min. En relación a los exámenes de laboratorio, la Hb de control cuando se le comparó con la de postoperatorio ANOVA y Bonferroni mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ), lo mismo sucedió con el Hto; las mismas pruebas estadísticas no mostraron diferencias significativas de los controles comparados con los del postoperatorio en relación con plq, TP, TPT e INR.

En este grupo donde se utilizó etamsilato la TA sistólica durante el transoperatorio varió de  $109 \pm 11$  a  $125 \pm 26$  mmHg, y la sistólica varió de  $69 \pm 9$  a  $84 \pm 10$  mmHg y la frecuencia cardiaca vario de  $68 \pm 13$  a  $71 \pm 12$  latidos / minuto.

## **DISCUSIÓN:**

En este estudio experimental, a doble ciego, aleatorizado y controlado, de fase 4, donde se demostró la disminución de los sangrados transoperatorios en histerectomías electivas, en pacientes con riesgo anestésico quirúrgico ASA 1-2 y sin antecedentes de discrasias sanguíneas, con el uso de 500 mg de etamsilato.

Debido a su mecanismo de acción en 3 fases, (hemostática, angioprotectora y antiinflamatoria) clínicamente se observó que la fase hemostática fue la más funcional, ya que acorta el tiempo de sangrado sin producir alteración alguna en el tiempo de protrombina, ejerciendo su efecto sobre la agregación plaquetaria.

No solo se cumplió el objetivo de disminuir los sangrados transoperatorios, si no también las consecuencias que esto trae consigo, ya que ninguna paciente a la cual se administró etamsilato fue transfundida transoperatoriamente o postoperatoriamente, lo cual representa un menor riesgo para las pacientes y un ahorro de recursos para las instituciones, si se compara el costo de una transfusión con el costo del etamsilato.

Sin embargo como anestesiólogos al valorar a un paciente regularmente se toman en cuenta una variedad de parámetros clínicos los cuales nos podrían indicar si un paciente pudiera sangrar o no demasiado, pero regularmente no se toma en cuenta la habilidad quirúrgica del cirujano y los tiempos quirúrgicos prolongados, situaciones en las cuales el etamsilato no tiene ninguna eficacia.

Esto nos da la pauta para futuras investigaciones en pacientes que cuenten con alguna alteración de la coagulación excepto en plaquetopenias, donde el etamsilato por su mecanismo de acción tampoco tendría la actividad deseada.

Con todo lo anterior también se podrá demostrar su efectividad en otro tipo de cirugías de gran sangrado, como en las ortopédicas, así también su uso a diferentes dosis.

En nuestro estudio no observamos reacciones adversas al etamsilato siendo tolerado por todas las pacientes a las cuales se les administró, tomando en cuenta que se excluyeron las pacientes con antecedentes de asma y porfiria aguda, en las cuales esta demostrado el efecto adverso de etamsilato ya que exacerba estas patologías.

## **CONCLUSIÓN:**

El etamsilato disminuye los sangrados transoperatorios, así como también los requerimientos de transfusiones sanguíneas en histerectomías electivas y los requerimientos de transfusiones sanguíneas a dosis de 250 mg 30 minutos antes de iniciar la cirugía más 250 mg momentos antes de esta.

## REFERENCIAS:

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, Phillips 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 patogenesis 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 agregation. 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. Collier BS. Activation affects acces 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 patogenesis 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. Martínez –Murillo C. Bases de la hemostasia y trombosis. *Gac Med Mex.* 2003; 139: 28 – 30.
17. Rao AK. Molecular basis of platelet function. *Sem Thromb Haemost.* 2004; 5: 387-8.
18. Canal P. Estudio de la acción del 141-E sobre la fragilidad capilar. *An Hosp Santa Cruz y San Pablo* 1965;25:469-479.
19. Laporte J, Esteve A. 141-E y tiempo de sangría medio del conejo. Relaciones entre dosis y efectos. En 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 (Dicyclic\*) 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 hémorragies capillaires per-opératoires par l'ethamsylate. *Ars Medici.* 1969;24.
25. Esteve A, Esteve J, Laporte J, Regné F. Activité antihémorragique d'un nouveau dérivé de la cyclohexanodienolone. *Thérapie* 1960;15: 110-118.
26. Laporte J Au sujet de l' essai pharmacologique des hémostatiques. *Chemotherapia* 1961 ;3 :62-80.
27. Laporte J, Esteve A. 14-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.

28. Chanal JL. Epuration sanguine et elimination 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. Canal P. Ensayo comparativo de la acción de la Ciclonamina y un placebo. *An Hosp. Santa Cruz y San Pablo* 1964;24:253-257.
31. Vinazzer H. Clinical and experimental studies on the action of ethamsylate on haemostasis and on platelet functions. *Thromb Res* 1980 ;19 :783-791.
32. 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.
33. Laporte J. Au sujet de l'essai pharmacologique des hémostatiques. *Chemotherapia* 1961 ;3 :62-80.
34. Esteve A, Laporte J. Au sujet de l'interaction dextran-141-E. *Hemostase* 1965;5: 145-149.
35. Raby C, Coupier J. Nouvel hémostatique et antihémorragique de synthèse. *Hemostase* 1965 ;5 :398-403.
36. Cañadell JM. Ciclonamina (141-E) y fragilidad capilar en los diabéticos *Revista Clínica Española*. 1966;103:377-379.
37. Cornet J. Prévention des hémorragies capillaires per-opératoires par l'ethamsylate. *Ars Medici*. 1969;24.
38. 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
39. 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.
40. Sack es, Dujovne I. Effects of ciclonamine on blood platelets. *Turbidimetric and electronmicroscopic studies*. *Medicina* 1973 :33 :525-535.

41. 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.
42. OkumaM, Takayama H, Sugiyama S, Sensaki S, Uchino H. Effects of ethamsylate on platelet functions and arachidonic acid metabolism. *Thromb Haemost* 1982 ;48 :330-333.
43. Hutton RA, Wickham EA, Reed JV, Tuddenham EGD. Studies on the Action of ethamsylate on Haemostasis. *Thromb Haemost* 1986 ;56 :6-8.
44. Ment LR, Stewart WB, Duncan CC. Beagle puppy model of intraventricular Hemorrhage : Ethamsylate studies. *Prostaglandins* 1984 ;27 :245-256.
45. Kovacs L, Falkay G. Ethamsylateas inhibitor of prostaglandin biosynthesis in pregnant human myometrium in vitro. *Experientia* 1981 ;37 :1182-1183.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Elbourne D. The EC randomised controlled trial of prophylactic ethamsylate for very preterm neonates: early mortality and morbidity. *Arch Dis Child* 1994;70:201-205.
51. Hachen HJ. Influencia del 141-E sobre la permeabilidad capilar. *Med Clíin (Barc)* 1965;44:412-415.
52. Thomas J, Dorme N, Sergeant M, Raynaud G, Bouvet P. Action du dobesilate de calcium sur la resistance et la permeabilite capillaires et sur le temps de saignement et l'adhesivite plaquetaire modifies par le dextran. *Ann Pharm Fr* 1972 ;30 :415-427.

53. Cailar J, Roquefeuil B. Effet du 141 MD (Dicynone) sur la fragilité capillaire  
Annales de l'anesthésiologie française. 1967;8:2.
54. Huguet G, Thomas J, Raynaud G. Action d' un hémostatique, la  
cyclonamine, sur la perméabilité et la résistance capillaires . Etude  
complémentaire. Therapie 1969 ;24 :429-450.
55. Tarayre JP, Lauressegues H. Etude pharmacologique de quelques substances  
à visée capillaire. Ann Pharm Fr 1975 ;33 :467-471.
56. Martin BK. Ethamsylate : Pharmacokinetic study. Bios (Consulting &  
Contract Research) Ltd. En : Dossier de Registro de Hemo 141. Laboratorios  
Dr. Esteve S.A. 1983.
57. Rowland M. Comparison of compartmental and non-compartmental  
pharmacokinetics. En : Proceedings of the post-congress workshop 6<sup>th</sup>  
International Congress EAVPT Edinburgh, UK :Ed. European Association  
for Veterinary Pharmacology and Toxicology 1994.
58. Martínez MN. Use of pharmacokinetics in veterinary medicine. Article. II :  
Volume, clearance, and half-life. J Am Vet Med Assoc  
1998 ;213 :1122-1127.
59. Reynolds JEF ed. Martindale. The Extra Pharmacopoeia 29<sup>th</sup> edition.  
UK :Ed.The Pharmaceutical press, London.1989 :1133.
60. Harrison RF. Intrapartum Ethamsylate. Lancet 1984;296.
61. Esteve A, Esteve J, Canal P, Laporte J, Planas J, Woessner S. Acción del  
141-E sobre diversas constantes sanguíneas. Anales de Medicina  
1960;46:124-132.
62. Esteve A, Esteve J, Regne F, Canal P, Laporte J. Acción del 141-E sobre las  
plaquetas circulantes. Comunicación en 1<sup>a</sup> convención bienal de la industria  
farmacéutica española. Barcelona Galenica acta 1961;14:247:253.
63. Lewis GJ. Does ethamsylate increase the incidence of venous thrombosis ?.  
Br Med J 1984 ;288 :899-900.
64. Chen JY. Ethamsylate in the prevention of Periventricular-Intraventricular  
Hemorrhage in premature Infants. J Formos Med Assoc 1993;92:889-893.

## **ANEXOS:**

**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 Histerectomías**

Caso N°: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
 Nombre: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ años    Peso: \_\_\_\_\_ kg.    Talla: \_\_\_\_\_ cm  
 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 <sub>2</sub>													

Mililitros de sangre cuantificada en:	
Aspirador:	ml.
Compresas:	ml.
Gasas:	ml.
<b>Total:</b>	<b>ml.</b>

Líquidos administrados:	
Cristaloides:	ml.
Coloides:	ml.

**OBSERVACIONES:**

Tiempo de duración de Cirugía:	Min.
--------------------------------	------