

### Hemorragia periventricular en recién nacidos con bajo peso al nacer

La PVH se desarrolló en 9 de los 35 recién nacidos con etamsilato y en 18 de los 35 recién nacidos quienes recibieron placebo. Con etamsilato se redujo la incidencia de todos los grados de PVH en los RN que sobrevivieron. Benson et al., confirmaron resultados en 330 niños con muy bajo peso al nacer. Benson et al. demostraron unos rangos más amplios de eficacia del etamsilato en el control de PVH aunque curiosamente son más propensos a producir déficit neurológico posterior.

Chen et al., encontraron resultados similares con etamsilato en recién nacidos prematuros después de administrarlo por vía intravenosa en 171 RNs. Benson et al. demostró un menor impacto en los lactantes de peso muy bajo al nacer tratados con etamsilato que en el grupo placebo en el ductus arterioso persistente PDA. Rosti et al., encontraron una reducción de la incidencia de la PDA del 25% al 1% y un ensayo clínico conducido por Amato et al. confirmó la eficacia del etamsilato en PDA. Gyore et al. durante el uso profiláctico de etamsilato en hemorragias cerebrales experimentaron una reducción significativa entre los RNs.

### Hemorragia intraoperatoria y post-quirúrgica

En las décadas de 1960 y 1970, los ensayos piloto con etamsilato para el tratamiento del sangrado quirúrgico o posquirúrgico han tenido resultados favorables en una serie de intervenciones quirúrgicas, estas incluyen cirugía de cataratas, intraabdominal, y de implantes protésicos y vasculares del oído medio.

- **Tonsilectomía:** Estudios doble ciego, controlados con placebo en adultos y niños conducidos por Reynier encontraron una reducción promedio de la hemorragia en un 27% de los pacientes adultos tratados con etamsilato (administrada vía IM e IV 1 hora antes de la cirugía (250 mg etamsilato), seguido de 1 ampolla antes de la anestesia intravenosa).

Papatheodossiou investigó el efecto peri y post-operatorio en 200 casos de amigdalectomía con etamsilato administrado antes y después de la cirugía. Los resultados mostraron una pérdida promedio de sangre de 4.86 mL con etamsilato vs 27.5 mL en el grupo placebo.

- **Cirugía de cataratas:** Hypher y Carpenter encontraron con etamsilato reducción del sangrado intraoperatorio en cirugía de cataratas en un grado altamente significativo.

- **Prostatectomía:** En 1975 Symes et al., informaron sobre resultados excepcionales en el manejo de la hemorragia durante y después de la resección prostática en un estudio doble ciego en 76 pacientes (administración de etamsilato 1 g durante la anestesia y posteriormente, 250 mg IM en intervalos de 4 horas hasta que cesó la microhematuria.) Cuando la pérdida promedio intraquirúrgica fue de 17 mL con etamsilato en comparación con 72 mL en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ) y la pérdida promedio post-quirúrgica para etamsilato fue de 38 mL y de 103 mL  $p < 0,05$  en el grupo placebo).

### Otras patologías

En estudios de cirugía vaginal se obtuvieron resultados positivos en la reducción de la hemorragia.

### Conclusiones

1. Ensayos clínicos controlados de eficacia con el uso de etamsilato como agente hemostático en pacientes con hemorragia uterina disfuncional, muestran reducción en la magnitud del sangrado directamente proporcional a la gravedad de la menorragia.
2. Ensayos clínicos con etamsilato en hemorragia periventricular de recién nacidos con bajo peso al nacer han mostrado reducción del sangrado capilar intraoperatoria o posquirúrgica. Etamsilato actúa sobre la primera fase de la hemostasia mediante la mejora de la adhesividad plaquetaria y la restauración de la resistencia capilar.
3. Ensayos recientes han demostrado que Etamsilato promueve, los mecanismos de adhesividad plaquetaria dependientes de selectina P. Se sugiere que el lugar terapéutico del etamsilato es como un agente hemostático bien tolerado, particularmente útil en el manejo del sangrado uterino disfuncional cuando no se requiere anticoncepción.

**Referencias:** 1. Fraser I, Porte R, Kouides P and Lukes A. A Benefit-Risk Review of Systemic Haemostatic Agents. Part 1: In Major Surgery. Drug Safety 2008;31(3):217-230. 2. Garay R, Chiavari C, and Hannaert P. Therapeutic Efficacy and Mechanism of Action of Ethamsylate a Long-Standing Hemostatic Agent. American Journal of Therapeutics 13, 236-247 (2006).

Dicynone®

QUIDECA S.A. Cra. 11 No. 87-51 Teléfonos: 621 01 88 - Bogotá, Colombia

QUIDECA

# Agentes hemostáticos sistémicos Riesgo-Beneficio

## Etamsilato un agente hemostático de larga data



### Introducción

Los agentes hemostáticos sistémicos juegan un papel importante en el tratamiento de la hemorragia durante la cirugía mayor, donde es probable haya una pérdida significativa de sangre. Su utilización ha aumentado en los últimos tiempos como consecuencia de una demanda superior a la oferta de hemoderivados y al riesgo asociado con las transfusiones.<sup>1</sup>

Su principal aplicación es como profilácticos para reducir el sangrado en cirugía mayor. Para tal fin se han venido utilizado anti-fibrinolíticos tales como la aprotinina, el ácido tranexámico, nafamostat y el ácido  $\epsilon$ -aminocaproico y como procoagulantes (desmopresina y factor recombinante VIIa- Eptacog  $\alpha$ -) u otros como son el caso de los estrógenos conjugados y el etamsilato (agente hemostático sintético que actúa incrementando la adhesividad plaquetaria y restaurando la resistencia capilar, que ha venido siendo utilizado para reducir el sangrado capilar posterior a cirugías tales como de oído, nariz y garganta, post-prostatectomía y más recientemente se ha evaluado su potencial uso para prevenir las hemorragias periventriculares en lactantes y recién nacidos pretérmino, cuyos resultados son alentadores en cuanto a la recuperación neurológica a largo plazo y en el neurodesarrollo).<sup>1</sup>

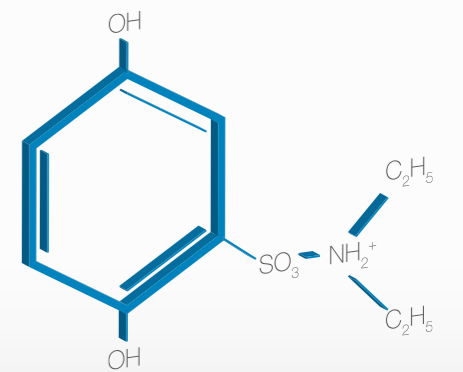
Igualmente los perfiles de eficacia y seguridad de los agentes hemostáticos se pueden considerar en el manejo de la menstruación excesiva, para asistir a los médicos en la selección de la terapia farmacológica adecuada dentro de este contexto.<sup>1</sup>

### Mecanismo de acción y eficacia terapéutica del etamsilato

El etamsilato es una sal de dietilamonio sulfonato (2,5-dihidroxi-benceno), fármaco hemostático sintético, **figura 1**, indicado en casos de hemorragia capilar. Fue descubierta la molécula en 1959, por Steve et al., y su uso como agente hemostático no trombogénico se inició a partir de 1964.

Esta licenciado para uso en ciclos cortos en hemorragia disfuncional a fin de reducir la menorragia y en la profilaxis y tratamiento de la hemorragia periventricular, menorragia y en la profilaxis y tratamiento de la hemorragia periventricular en los recién nacidos con bajo peso al nacer.

Figura 1. Estructura química del etamsilato



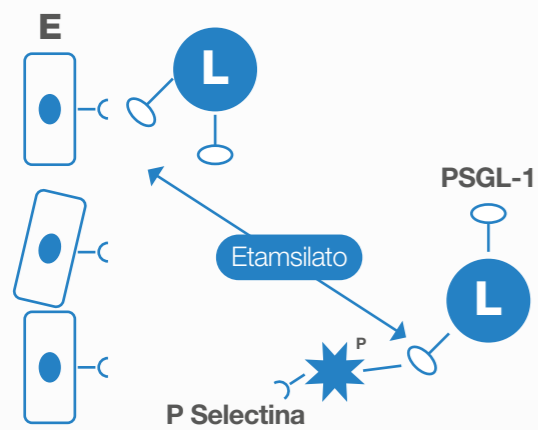
Tomado de: Garay R, Chiavari C, and Hannaert P. Therapeutic Efficacy and Mechanism of Action of Ethamsylate a Long-Standing Hemostatic Agent. American Journal of Therapeutics 13, 236-247 (2006).

Dicynone®

QUIDECA

En 1980, Vinazzer en estudios clínicos y experimentales demostró la acción del etamsilato en la hemostasis y la función plaquetaria. Ensayos recientes han caracterizado las proteínas a las que se une el etamsilato. (Figura 2)

**Figura 2. Mecanismo de acción del etamsilato**



Mecanismo hemostático supuesto de como actúa el etamsilato. En presencia de lesión endotelial, etamsilato puede actuar como un agente hemostático mejorando la interferencia entre las plaquetas (P), leucocitos (L) y el endotelio (E) a través de interacciones membrana con la P-selectina-PSGL-1.

A partir de 1950 - 1960s, con la reducción de la presión y el flujo sanguíneo en el control del sangrado quirúrgico, se pudo investigar acerca del mecanismo de acción del etamsilato. (Tabla 1)

## Eficacia como agente hemostático

Esta revisión cubre más de 40 años de investigación clínica intensiva y fundamental con etamsilato, resumiendo los hallazgos de la literatura médica en cuanto a eficacia clínica. Los estudios clínicos controlados han evidenciado claramente la eficacia terapéutica de el manejo de la hemorragia uterina disfuncional con etamsilato, presentándose una reducción del sangrado directamente proporcional a la severidad de la menorragia.<sup>2</sup>

En términos generales, los estudios preclínicos en animales de experimentación han demostrado claramente la eficacia del etamsilato como agente hemostático, considerando que la eficacia clínica se dio claramente en algunos, pero no en todos los trastornos de la coagulación. Los resultados de eficacia de los estudios en humanos en las diferentes indicaciones se muestran en la tabla 2.

**Tabla 1. Mecanismo y acciones del Etamsilato**

Mecanismo	Acción
<b>Flujo sanguíneo</b>	Observaciones sobre el flujo cerebral en cachorros de perros Beagle en modelos de hemorragia intraventricular y en recién nacidos con bajo peso al nacer, con mediciones de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral no han encontrado diferencias del flujo basal antes y después del tratamiento con Etamsilato. Sin embargo no se descarta su acción en otros territorios vasculares diferentes.
<b>Resistencia capilar</b>	En 1964 se reportaron los primeros resultados del etamsilato sobre la fragilidad capilar en pacientes con lesiones purpúricas los que se confirmaron en sujetos humanos en quienes se indujo alteración de la fragilidad con irritantes químicos en el antebrazo y en un estudio controlado aleatorio en pacientes diabéticos.
<b>Metabolismo de ciclo oxigenasa</b>	En hemorragia uterina disfuncional se reportaron alteraciones en el balance de prostaglandinas que permitieron el uso racional de que los inhibidores de la ciclooxigenasa. Igualmente en las alteraciones del flujo cerebral se encontraron cambios en respuesta a hipercapnia e hipoxemia cerebral.  Lo que permitió investigar la potencial influencia sobre el metabolismo del ácido araquidónico y etamsilato (potencial para ↓ TX A 2 e interferir con la biosíntesis de prostacilinas). Se identificación los receptores para etamsilato en el miometrio humano embarazado.

## Acción anti-inflamatoria/anti-oxidante

Gard and Trigger, demostraron reducción del edema inducido por carragenina en la pata de rata. De otra parte el ácido araquidónico es un agente permeabilizante vascular que favorece la acción de los radicales libres y la peroxidación de lípidos, evaluándose el potencial anti radical libre (antioxidante de etamsilato), particularmente sobre radicales OH y en altas concentraciones neutralización de radicales superóxido, debido a reducción de PGs, por una vía independiente a la biosíntesis de la ciclooxigenasa.

Recientes hallazgos muestran actividad anti-inflamatoria del etamsilato por reacciones cruzadas con los mecanismos hemostáticos, además de su acción para iniciar la coagulación sobre el factor tisular facilitando la adhesión de leucocitos y de la superficie endotelial.

## Agregación plaquetaria y secreción

El etamsilato revierte parcialmente la prolongación del tiempo de sangrado inducida por aspirina y de la hemorragia, lo que sugiere una acción sobre las plaquetas (activación y agregación plaquetaria.), además de reducción de la migración electroforética de las plaquetas.

## Proteínas de adhesión celular

Etamsilato actúa en la primera fase de la hemostasis mejorando la adhesividad plaquetaria y restaurando la resistencia capilar. Induciendo en forma importante la expresión de membrana de selectina P en modelos en humanos. Su bloqueo atenúa la agregación plaquetaria lo que sugiere su papel en interacciones plaquetarias.

## Severidad de la lesión de la pared vascular

Recientes hallazgos de un aumento del factor tisular plaquetario PSGL-1 circulante y su papel en la aparición de trombos posteriores a lesión de la pared vascular y su compromiso con la iniciación del proceso de coagulación se encuentran relacionados con el uso de etamsilato.

Recientemente Falati et al, demostraron una vía de iniciación de la coagulación sanguínea in vivo que involucra la acumulación de factor tisular y de micropartículas de monocitos conteniendo PSGL-1 en los trombos plaquetarios que expresan selectina P.

Estos hallazgos confirman que el etamsilato actúa en la primera fase de la hemostasis por mejoramiento de la adhesión plaquetaria homo y heterotípica.

## Otros mecanismos

Etamsilato se une específicamente a receptores de membrana de células endoteliales, leucocitos y plaquetas.

**Tabla 2. Resumen de eficacia de etamsilato como agente hemostático y estudios clínicos de soporte**

Eficacia	Estudios clínicos de soporte
<b>Tiempo de sangrado</b>	En 1964 Canal condujo un estudio clínico doble ciego con placebo como control de eficacia posterior a la administración de etamsilato en 60 pacientes, la mayoría de ellos con TBC.  Los resultados mostraron una reducción en el tiempo de sangrado en 33.8% y 32.9% para la administración por vía oral (250 mg c/6 horas durante 2 días) y por vía IM (500 mg 2/día) respectivamente vs 8.1% y 4.5% con el placebo.  Estudios posteriores han confirmado una acción hemostática en pacientes que sufren diferentes trastornos de coagulación, mientras que los efectos fueron más pequeños o nulos en sujetos sanos bajo condiciones basales.
<b>Sangrado uterino disfuncional</b>	Cuatro ensayos doble ciego diseñados para investigar la eficacia terapéutica con etamsilato en sangrado uterino disfuncional, muestran resultados positivos en todos los ensayos.  Harrison y Campbell encontraron una mayor reducción de la hemorragia menstrual promedio en pacientes con menorragia primaria (-50%) vs las mujeres que usan dispositivos intrauterinos y (-19%; para etamsilato tabletas de 250 mg, 4 veces al día, terapia iniciada 5 días antes del inicio de la menstruación y continuando durante 10 días.  Chamberlain et al, en un estudio comparativo doble ciego en 34 mujeres con menorragia utilizando etamsilato vs ácido mefenámico (inhibidor de la prostaglandina sintetas), con reducciones de la hemorragia estadísticamente significativas en ambos medicamentos durante los 3 meses de tratamiento (Reducción global del 20% para el grupo del etamsilato y del 24% para el ácido mefenámico.  La reducción en la hemorragia fue (>40%) en el grupo de etamsilato y las reacciones adversas fueron más frecuentes en el grupo del ácido mefenámico. Es interesante mencionar que 30 años de experiencia muestran un uso satisfactorio de etamsilato en el tratamiento de la menorragia.
<b>Hemorragia periventricular en recién nacidos con bajo peso al nacer</b>	De 5 estudios bien controlados con etamsilato en hemorragia periventricular (PVH) en recién nacidos de muy bajo peso al nacer 3 presentaron resultados positivos. Morgan et al condujo un estudio con administración de etamsilato 12,5 mg/kg vía IM, 2 horas después del nacimiento y posteriormente, cada 6 horas durante 4 días.