

grave complicación la embolización del propio filtro y la perforación de la cava.

Más recientemente GREENFIELD (1978) ha propuesto otro filtro en forma de cono, de acero inoxidable, que gracias a su forma reduce menos el flujo a través de la cava una vez implantado y que puede ser introducido tanto por las venas yugulares como femorales. A diferencia de la sombrilla que se ancla en la vena por unas púas salientes, este filtro lo hace mediante unos salientes diminutos a modo de anzuelos situados en el extremo distal de sus ramas. Estos anclan mejor el filtro y lesionan menos la pared venosa.

En más de 100 pacientes a los que se colocó este filtro, GREENFIELD (1978) no refiere ningún caso de embolización del filtro (frente a un 0,4% con la sombrilla). La tasa de embolismo recurrente encontrada por este autor es de 2,6%, llegando a un 11,8% la incidencia de casos con edema de miembros inferiores.

Otro filtro propuesto por HUNTER y cols. (1977) , que consiste en un balón insuflable oclusivo ha dado buenos resultados en la experiencia de algunos autores (WEST, 1984).

Las técnicas de interrupción de la cava, quirúrgicas o percutáneas, reducen la incidencia de embolismo pulmonar recurrente pero no la eliminan del

todo. Estos casos se presentan porque los émbolos llegan a la arteria pulmonar por alguna de las siguientes vías (BERNSTEIN, 1978):

- Circulación colateral (venas ováricas, espermáticas o epigástricas).
- Por desarrollo de una trombosis proximal a la zona de interrupción.
- A través de los canales hechos en la cava.
- por la presencia de una cava inferior doble.
- Procedentes de las cavidades cardiacas derechas, venas hepáticas o miembros superiores.

En la actualidad se considera indicado recurrir a la interrupción parcial de la vena cava en los siguientes casos:

- Embolismo pulmonar reciente en pacientes con contraindicación absoluta al tratamiento anticoagulante o trombolítico (hemorragias gastrointestinales, urológicas, neurológicas o traqueobronquiales, así como diátesis hemorrágica).

- Embolismo pulmonar recurrente o masivo en un paciente sometido a una correcta terapia anticoagulante o trombolítica.

- Es controvertida su utilización en pacientes que han sufrido un grave episodio tromboembólico y tienen alta probabilidad de recurrencia. Quizás en estos casos de alto riesgo esté mas justificado recurrir a los filtros intraluminales.

- En ciertos pacientes con trombosis potencialmente fatales localizadas en venas ilíacas y alto riesgo, como ocurre en los ancianos con fracturas de cadera y trombosis demostrada.

- Aunque hay autores que recomiendan su aplicación durante laparotomías realizadas por otra causa en pacientes de alto riesgo tromboembólico, SABISTON (1978) no considera justificada esta actitud.

A pesar de la simplificación de estos métodos y su mayor seguridad y eficacia, cada vez son menos utilizados. A esto contribuye el hecho de que la anticoagulación terapéutica sea en la actualidad más segura. Por todo ello, es muy escaso el número anual de pacientes a los que se aplican estas técnicas en un Servicio de Cirugía general o vascular, y cuando se hace, se trata de casos muy seleccionados (SABISTON, 1978; WOLFE y SABISTON, 1980).

ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (ANTICOAGULANTES ORALES)

En 1939, Campbell y Link identificaron el agente causante del cuadro hemorrágico que sufría el ganado vacuno que ingería trébol dulce, la bishidroxycumarina (dicumarol) (LINK, 1959). Desde entonces se han sintetizado muchos análogos del dicumarol, de los que la warfarina ha sido muy utilizada como rodenticida con espectaculares resultados. Inicialmente se consideraron demasiado tóxicos estos productos para el ser humano, pero en 1951 un hombre sobrevivió a un intento de suicidio con grandes dosis de warfarina, lo que estimuló la realización de ensayos clínicos en los que se comprobó la relativa inocuidad de este fármaco para el ser humano. En 1954 se publicó un informe de la "American Heart Associaton", en el que destacan los favorables resultados obtenidos en pacientes con infarto de miocardio. A raíz de esta publicación se extendió el uso del dicumarol en los Estados Unidos de forma excesiva (O'REILLY, 1982).

En 1959, SEVITT y GALLAGHER llevaron a cabo el primer estudio moderno planteado sobre tromboprolifaxis en el que demostraron que los anticoagulantes orales eran eficaces para prevenir el embolismo pulmonar fatal en pacientes con fractura de cadera.

1.- ESTRUCTURA QUIMICA Y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

De la sustancia originalmente aislada (4-hidroxi-cumarina) se han obtenido numerosos derivados que tienen en común un efecto antivitamina K. Destacan entre estos la warfarina sódica, el acenocumarol, el dicumarol y el fenprocumon. A todos ellos se les conoce con el nombre genérico de "cumarínicos".

Otros agentes con un mecanismo de acción similar a los cumarínicos son los derivados del anillo indan-1,3-diona (indandiona), siendo utilizados en clínica la fenindiona, la difenadiona y la anisindiona.

Tanto los cumarínicos como las indandionas tienen un bajo peso molecular y una estructura química similar a la vitamina K. Se absorben por vía oral casi en su totalidad y con rapidez. Una vez que alcanzan el torrente circulatorio se unen en una alta proporción a la albúmina circulante, de tal forma que solo queda libre en plasma una fracción que representa entre el 1 y 10%, según el preparado administrado y que es la farmacológicamente activa.

Probablemente sea la warfarina el anticoagulante oral cuya farmacocinética y efectos sean más fáciles de predecir. Además es el único antagonista de la vitamina K hidrosoluble, lo que permite su administración parenteral (MEYERS, JAWETZ y GOLDFIEN, 1980). Tras su admi-

nistración oral, este preparado alcanza concentraciones máximas a la hora y su vida media llega a 35 horas, manteniéndose su acción anticoagulante durante 48 horas (HIRSH y BRAIN, 1983).

Mientras la warfarina es el anticoagulante oral más utilizado en Estados Unidos, en Europa se prefiere el acenocumarol (*Sintrom*[®]), de acción más potente y cuya vida media es corta, de unas 8 horas. Sin embargo la actividad anticoagulante de sus metabolitos prolonga su efecto durante un tiempo similar a la warfarina.

Los anticoagulantes orales se metabolizan por un proceso de oxidación-reducción y los productos derivados de su metabolismo se conjugan en el hígado con ácido glucurónico y sufren circulación enterohepática, siendo finalmente eliminados con las heces y la orina.

La acción anticoagulante de estos preparados depende de su actividad antagonista del metabolismo de la vitamina K. Esta vitamina promueve la carboxilación de los restos glutámico existentes en el extremo aminoterminal de las proteínas precursoras de los factores II, VII, IX y X (conocidos por tal motivo como factores vitamina K dependientes). Este proceso de carboxilación se ejerce mediante una reacción de oxido-reducción para la que es necesaria la presencia de vitamina K reducida, que posteriormente a la carboxilación de los precursores de los factores de coagulación mencionados, queda convertida en epóxido de vitamina K. Para reconvertir ésta

de nuevo a vitamina K reducida y que pueda realizar una nueva reacción de carboxilación, debe intervenir el enzima vitamina K epóxido reductasa. Pues bien, es precisamente este enzima el que es bloqueado por los anticoagulantes orales. Gracias a la reacción de carboxilación llevada a cabo por la vitamina K se incrementa la afinidad de los factores II, VII, IX y X por el calcio, lo que permite su unión a los fosfolípidos de la membrana plaquetaria. Si se bloque esta reacción por medio de los anticoagulantes orales, los precursores de los factores vitamina K dependientes circulan en forma inactiva al no poderse unir a los fosfolípidos de las membranas por puentes de calcio iónico (HIRSH y BRAIN, 1983). A diferencia de la heparina, que actúa como anticoagulante tanto "in vivo" como "in vitro", estos fármacos solo ejercen esta acción "in vivo".

El efecto terapéutico de los antagonistas de la vitamina K se demora unas horas después de su administración (8-12 horas en el caso de la warfarina) ya que se deben degradar antes los factores circulantes cuya síntesis no fué alterada(O'REILLY, 1982).

2.- EVALUACION CLINICA DE LA EFICACIA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES EN LA PREVENCION DE LA ETV

En los últimos años se han publicado más de 50 estudios acerca de la utilidad tromboprolifática de los anticoagulantes orales. Aunque la metodología que se ha

utilizado en ellos es muy variada, sobre todo en lo que al diagnóstico se refiere, sus resultados son incuestionables respecto a la eficacia de estos fármacos para prevenir la ETV. La incidencia media de TVP recogida en los pacientes no tratados es de 20,8%, frente a 7,7% en los que recibieron estos fármacos. La diferencia es más acusada en cuanto al embolismo pulmonar, ya que descendió su incidencia de 8,4% a 0,8% (SALZMAN, 1978).

La mayoría de estos estudios se han llevado a cabo con pacientes sometidos a cirugía de cadera, electiva o urgente. En pacientes con fractura de cadera obtuvieron resultados espectaculares SEVITT y GALLAGHER en 1959, reduciendo la incidencia de TVP de 28,7% a 2,7% y la de embolismo pulmonar fatal de 10% a ningún caso. A pesar de los errores metodológicos imputables a este estudio - al igual que a todos realizados en aquel tiempo- como falta de randomización y sobre todo, el no basar el diagnóstico en métodos objetivos, sus resultados pueden considerarse todavía válidos. Posteriormente, éstos han sido confirmados flebográficamente en otros ensayos, sobre todo cuando se administran los anticoagulantes preoperatoriamente (HARRIS et al. 1974). En un estudio comparativo entre la pauta clásica de HBD y el acenocumarol administrado desde el primer día del postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía general, la heparina obtuvo resultados muy superiores (VROONHOVEN, VAN ZIJL y MULLER, 1974).

Estos aparentes malos resultados de los anticoagulantes orales administrados postoperatoriamente se deben, según SALZMAN (1978) a que no tienen suficiente tiempo para evitar la aparición de pequeños trombos precoces, que son detectados por el fibrinógeno marcado, aunque sí evitan su crecimiento y extensión proximal y con ello, el riesgo de embolización, al comportarse más como una anticoagulación terapéutica que profiláctica. Esto explica que los resultados sean mejores en lo que a la prevención de embolismo pulmonar se refiere (SKINNER y SALZMAN, 1967; COVENTRY, NOLAN y BECKENBAUGH, 1973).

A pesar de que los buenos resultados obtenidos con los anticoagulantes orales les conviertan, según muchos autores, en el método mejor documentado de prevención del embolismo pulmonar fatal (CLAGETT y SALZMAN, 1975), su utilización en este sentido únicamente profiláctico durante la fase postoperatoria precoz se ha ido abandonando progresivamente en beneficio de la heparina y el dextrano. Así por ejemplo, en países como Holanda, en el que en 1969 el 60% de los cirujanos recurría a los anticoagulantes orales para la profilaxis de la ETV, en la actualidad es muy reducido dicho porcentaje, habiéndose impuesto la HBD (WIJNJA y cols., 1980).

Las razones fundamentales que han llevado a los cirujanos a optar por otros fármacos, son la desventaja que supone las frecuentes pruebas de laboratorio requere-

ridas para monitorizar los efectos de los anticoagulantes orales, así como el riesgo de complicaciones hemorrágicas y las interacciones medicamentosas que éstos presentan.

Actualmente su empleo con fines profilácticos se restringe a casos de muy alto riesgo tromboembólico como son ciertos pacientes sometidos a cirugía de cadera o prostática (HALLET, BREWSTER y DARLING, 1985), así como algunos casos de cirugía general (neoplasias, antecedentes de ETV) en los que el riesgo embólico supera al hemorrágico (BROWSE, 1977; JAY y HULL, 1984).

Probablemente la principal indicación clínica vigente hoy día para la utilización de los anticoagulantes orales sea el mantenimiento a largo plazo de una anticoagulación terapéutica que complemente a la heparinización, una vez terminada ésta, y que se mantiene durante 3 a 6 meses con objeto de evitar recurrencias tromboembólicas. Esto, en opinión de JAY y HULL (1984) no deja de ser -en cierto modo- una forma de hacer profilaxis, es decir, prevención de recurrencias.

3.- ASPECTOS PRACTICOS DE LA ANTICOAGULACION ORAL

La actividad anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K debe ser estrechamente monitorizada si se quieren evitar complicaciones hemorrágicas. Para ello se suele recurrir a la determinación del tiempo de protrombina, considerándose adecuado multiplicar por 1,5 ó 2 su

valor basal (HIRSH y BRAIN, 1983). Ante el retraso de estos preparados en alcanzar su efecto anticoagulante máximo, conviene realizar esta prueba tres veces durante la primera semana de tratamiento, para poder ajustar correctamente la dosis y seguir luego una vez semanal.

La respuesta anticoagulante es muy variada en cada paciente, dada la diferente tolerancia de cada uno a estos fármacos y especialmente, porque hay numerosas situaciones que influyen en su actividad.

Entre los factores que **aumentan la respuesta hipoprotrombinémica** de los anticoagulantes orales, destacan las enfermedades que ocasionan un déficit de vitamina K (dieta inadecuada, enfermedades intestinales, transtornos obstructivos biliares, etc.). También las hepatopatías que provocan una reducción de la actividad de protrombina incrementan su actividad anticoagulante, así como ciertos estados hipermetabólicos (fiebre, hipertiroidismo).

Disminuyen la respuesta a los anticoagulantes orales, el embarazo y síndrome nefrótico (por elevar los niveles plasmáticos de los factores de la coagulación vitamina K dependientes). También hay pacientes con resistencia hereditaria a los anticoagulantes orales (O'REILLY, 1982).

Respecto a las interacciones medicamentosas (TABLA 6), los mecanismos principales por los que se producen

AUMENTAN EL EFECTO ANTICOAGULANTE:	NO INTERACCIONAN SIGNIFICATIVAMENTE:	REDUCEN EL EFECTO ANTICOAGULANTE:
- alopurinol	- clordiazepóxido	- barbitúricos
- anabolizantes	- clorotiazida	- colestiramina
- cloranfenicol	- diazepam	- fenitoína
- clofibrato	- fenotiazinas	- diuréticos
- clotrimoxazol	- flurazepam	- glutetimida
- dextrotiroxina	- haloperidol	- griseofulvina
- disulfiram	- meprobamato	- heptabarbital
- fenilbutazona	- paracetamol	- rifampicina
- neomicina	- probenecid	
- nortriptiliña		
- quinidina		
- salicilatos		
- sulfisoxazol		

TABLA 6: Interacciones medicamentosas más frecuentemente encontradas con los anticoagulantes orales (tomada de JAY y HULL, 1984).

algunas de ellas son los siguientes:

- Reducción de la absorción de la vitamina K (colestiramina).
- Disminución en la absorción de los anticoagulantes (hepatabarbital).
- Incremento de la absorción de los anticoagulantes (nortriptilina).
- Reducción de la fracción de anticoagulante unida a la albúmina (sulfamidas, fenilbutazona).
- Reducción de la inactivación de los anticoagulantes (barbitúricos, rifampicina).

4.- EFECTOS ADVERSOS

El principal efecto adverso derivado de la utilización de los anticoagulantes orales es la hemorragia. Aunque ésta es poco frecuente cuando se monitorizan correctamente los niveles, en ocasiones ocurre en pacientes sometidos a cirugía o por la inadvertida presencia de lesiones sangrantes como úlceras pépticas y tumores malignos (HIRSH y BRAIN, 1983).

Las complicaciones hemorrágicas suelen consistir en equimosis, hematuria, melenas o rectorragia, y con menos frecuencia hematomas, hemoptisis e incluso hematemesis (O'REILLY, 1982). En el 2% de los pacientes se presentan graves cuadros de hemoperitoneo, hemorragia retroperitoneal o intracraneal y hasta hemopericardio.

El riesgo de este tipo de complicaciones es mayor en casos de tratamientos muy prolongados, con errónea monitorización, o que reciben una gran dosis inicial, así como ante ciertas interacciones medicamentosas no previstas (MEYERS, JAWETZ y GOLDFIEN, 1980).

SKINNER y SALZMAN (1967) refieren una incidencia de complicaciones hemorrágicas de 8,6% frente a 1,4% en los que no recibieron esta medicación como profilaxis de la ETV. Es de destacar que en este estudio fallecieron 3 de los 29 pacientes que sangraron.

Cuando se presenta una complicación hemorrágica debe suspenderse la administración del anticoagulante y dependiendo de la severidad del cuadro, administrar 10-20 mg de vitamina K (fitonadiona) por vía oral y hasta 50 mg por vía intravenosa ^l lenta, no superando un ritmo de 1 mg por minuto para evitar el riesgo de reacciones anafilactoides. También es segura la vía subcutánea (JAY y HULL, 1984).

El efecto hemostático de la vitamina K se empieza a apreciar a las 6 horas, aunque la actividad de protrombina no se normaliza hasta pasadas 12-36 horas (CLAGETT y SALZMAN, 1975). Si con estas medidas no se corrige la hemorragia o ésta es muy grave, se debe recurrir a aportar plasma o concentrados de los factores vitamina K dependientes.

También se pueden presentar efectos desfavorables no hemorrágicos, diferentes según el tipo de anticoa-

gulante. Las indandionas pueden provocar cuadros de hipersensibilidad que en ocasiones conducen a una grave neutropenia e insuficiencia hepatorenal (MEYERS, JAWETZ y GOLDFIEN, 1980).

Los cumarínicos pueden ocasionar necrosis cutáneas, dermatitis y un síndrome que consiste en la aparición de dolorimiento en los dedos del pié, que además se tornan de una coloración azulado-violácea. Las necrosis cutáneas afectan más frecuentemente a las mujeres en zonas con abundante tejido adiposo subcutáneo como mamas y muslos. Se desconoce su mecanismo de producción, pero podría tratarse de una reacción inmunológica similar a la del fenómeno de Sanarelli-Shwartzman. Histológicamente se aprecia una vasculitis con trombosis de capilares y vénulas (TORNGREN y SOMELL, 1982).

Todos los anticoagulantes orales cruzan la membrana placentaria, gracia a su pequeño peso molecular y pueden causar malformaciones congénitas fetales durante el primer trimestre del embarazo. La más frecuente es la *condrodisplasia punctata* (síndrome de Conradi-Hunerman), que se caracteriza por hipoplasia nasal, deformidad esquelética de vértebras y huesos del tarso y atrofia óptica. Durante el segundo trimestre se han descrito casos de retraso mental y en el tercero, de hemorragias placentarias o fetales.

En una reciente revisión de numerosas embarazadas

que recibieron anticoagulantes orales durante el embarazo se detectaron malformaciones en un sexto de los casos y abortos o muertes fetales en otro sexto (HALL, PAULI y WILSON, 1980). Ante estos datos, se considera contraindicada esta medicación en las gestantes (JAY y HULL, 1984).

HEPARINA

1.- ESTRUCTURA QUIMICA

En 1916, McLean -siendo todavía estudiante de medicina- descubre de forma fortuita, mientras investigaba la naturaleza de agentes procoagulantes, un fosfolípido con actividad anticoagulante. Poco después, Howell encuentra, en 1922, un mucopolisacárido hidrosoluble al que denominó heparina debido a su gran abundancia en el hígado. Esta sustancia demostró poseer una potente actividad anticoagulante tanto "in vitro" como "in vivo".

El perfeccionamiento de los métodos de purificación ha permitido conocer mejor la naturaleza de este preparado y en la actualidad sabemos que se trata de una molécula muy heterogénea con un peso molecular comprendido entre 4.000 y 40.000, con un peso medio en torno a 12.000 (HOLMER, 1980). Esta molécula contiene un grupo complejo de mucopolisacáridos fuertemente ácidos y con muy alta densidad de cargas aniónicas (GENTON, 1974), a los que se denomina glicosaminoglicanos, los cuales están constituidos por dos unidades repetidas de ácido D-glucosamina-L-idurónico y D-glucosamina-L-glucurónico.

A diferencia de otros glicosaminoglicanos sin actividad anticoagulante, la heparina tiene de 2 a 2,5

iones sulfato por cada unidad de disacárido, mientras que aquellos solo presentan uno (THOMAS, 1982).

Al igual que la histamina y la serotonina, la heparina abunda en los gránulos de los basófilos circulantes y de los mastocitos tisulares de los mamíferos. Esta heparina tiene un elevado peso molecular -de hasta 750.000- y los preparados comerciales para su uso clínico se extraen fundamentalmente del pulmón bovino (en Estados Unidos) y de la mucosa intestinal porcina (en Europa). Solo un tercio aproximadamente de un preparado comercial de heparina se combina con las moléculas de antitrombina III, y la actividad anticoagulante de los distintos preparados comerciales varía, no solo según el origen, sino también según el lote obtenido del mismo origen (WU, 1986). La de origen porcino presenta una mayor actividad anticoagulante. Por otra parte, se ha conseguido disponer de unos derivados sulfatados semi-sintéticos con acciones farmacológicas análogas a la heparina, por lo que se denominan *heparinoides*. Otra sustancia similar a la heparina, presente en gran cantidad en la superficie endotelial de los mamíferos es el heparán sulfato, que ejerce una menor acción anticoagulante (O'REILLY, 1982).

2.- PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

2.1.- ACCION SOBRE LA COAGULACION SANGUINEA

Como se ha detallado anteriormente en otro apartado, el mecanismo de la coagulación consiste en una cascada de reacciones que generan cada una una enzima proteolítica. Así, los factores XII, XI, IX, X, VII y la protrombina son convertidos mediante estas reacciones en proteasas cuyo centro activo radica en el aminoácido serina. Es por ello que a éstas se les denomina serinproteasas (ROSENBERG, 1975).

Desde hace años se sabe que la heparina actúa inhibiendo a estas proteasas y que para ejercer esta acción podría requerir la presencia de un componente plasmático. Tras los estudios llevados a cabo por R. Rosenberg en el "Beth Israel Hospital" de Boston en los años setenta, se ha podido identificar a dicho componente como una proteína a la que se ha llamado antitrombina III o simplemente antitrombina. Con un peso molecular de 58.000, ésta se encuentra en el plasma humano a una concentración media de 150 microgramos por 100 ml.

La antitrombina actúa como cofactor de la heparina para neutralizar la actividad de la trombina y otras proteasas con centro activo serina de la vía intrínseca de la coagulación. Para poder ejercer esta acción se forma un complejo estequiométrico 1:1 irreversible entre la proteasa y la antitrombina. Esta unión ocurre en ausencia de la heparina a una velocidad relativamente lenta, pero en su presencia se puede acelerar este proceso hasta 1.000 veces (ROSENBERG, 1985).

Se considera a la antitrombina como el inhibidor fisiológico de la coagulación más potente que se conoce (HOLMER, 1980).

En la FIGURA 15 se muestra el esquema original diseñado por ROSENBERG (1975) en el que se destaca el papel de catalizador que la heparina ejerce, haciendo más accesible a la antitrombina el centro activo de serina de la trombina. Esta interacción entre heparina y antitrombina es reversible, liberándose la heparina del complejo formado para poder actuar sobre otra molécula de antitrombina (THOMAS, 1982).

Según opinión de numerosos autores, solo el 30% de las moléculas de heparina obtenida en los preparados comerciales tienen actividad anticoagulante (VERSTRAETE, 1985; WU, 1986). Probablemente sea esta fracción del preparado comercial de heparina la responsable de la acción anticoagulante mediante su unión a la antitrombina (HOLMER, 1980).

Se ha realizado un gran esfuerzo para poder conocer en detalle esas fracciones activas e inactivas de la heparina comercial. Así, utilizando técnicas de fraccionamiento por cromatografía en matriz unida a antitrombina se han podido separar de la heparina convencional, algunas cadenas de bajo peso molecular (6.500) (ANDERSON, y cols., 1976; HOLMER, 1980).

Para ROSENBERG (1985) el análisis de la heparina

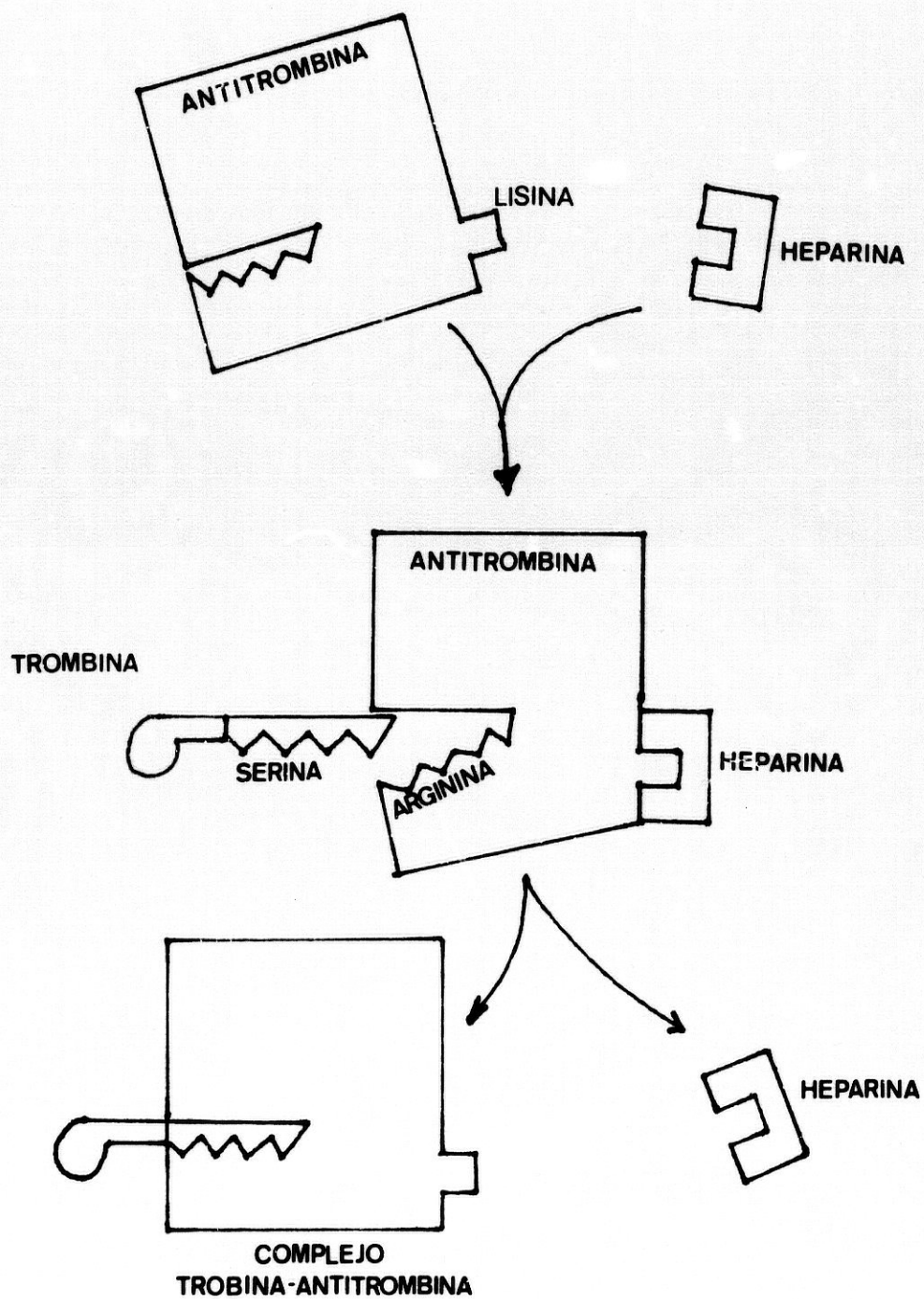


FIGURA 15: Representación de la interacción heparina-antitrombina, según esquema original de ROSENBERG (1975).

de alta actividad anticoagulante ha revelado que en ella existe un tetrasacárido crítico responsable de su unión a la antitrombina, que no está contenido en la heparina que carece de efecto anticoagulante. Para HOLMER (1980), el fragmento mínimo de heparina requerido para su unión a la antitrombina es una cadena de 12 a 16 monosacáridos. El tamaño de estas cadenas influye en su acción. Así, las de 8 -10 unidades de monosacáridos aceleran la interacción entre antitrombina y factor X activado, las de 16-18 restos monosacáridos aceleran su interacción tanto con el factor X como con la trombina y cuando se compone de más de 20 unidades, se extiende su efecto sobre más proteasas (ROSENBERG, 1985). Paradójicamente, el efecto anticoagulante global de la heparina es directamente proporcional a su peso molecular, de tal manera que se consiguen prolongaciones menores del tiempo parcial de trompoplastina activada con heparinas más pequeñas. Lo contrario ocurre con la inhibición del factor X, puesto que la actividad anti factor Xa aumenta a medida que disminuye el peso molecular de la heparina.

Existen en el plasma una serie de componentes que inhiben la acción de la heparina, como el factor plaquetario IV (O'REILLY, 1982) o que compiten con ella en la unión a la antitrombina, como ciertas glicoproteínas ricas en histidina que a su vez inhiben la fibrinólisis (VERSTRAETE, 1985). ANDERSON y cols (1979) han demostrado que las fracciones de heparina de bajo peso molecular

son neutralizadas en menor medida por los antagonistas de la heparina.

Una cuestión planteada por muchos investigadores es si existe -aparte de la antitrombina- algún otro cofactor plasmático de la heparina. Algunos, como HOLMER (1980) lo niegan y atribuyen la débil actividad anticoagulante ejercida por la heparina en ausencia de antitrombina, a una unión directa de la heparina a los factores de la coagulación. Otra posible explicación atribuye el efecto anticoagulante al papel interferidor de la heparina sobre la polimerización del fibrinógeno, descrito por ABILGAARD en 1968.

La heparina puede inhibir directamente la activación del factor X y de la protrombina, al interrumpir el acoplamiento del calcio y el fosfolípido (VERSTRAETE, 1985). Esta propiedad de la heparina -independiente de la antitrombina- la comparten otros glicosaminoglicanos naturales como el dermatánsulfato y el heparánsulfato, este último, presente en la superficie de algunas células endoteliales. A diferencia de HOLMER (1980), VERSTRAETE (1985) describe la existencia de un inhibidor de la coagulación heparin-dependiente distinto de la antitrombina al que se denomina cofactor II y con el que la heparina -a altas concentraciones (>5 UI/ml)- formaría complejos. Hay también unas macromoléculas plasmáticas capaces de inactivar a la trombina, como la alfa-1-antitripsina y la alfa-2-macroglobulina a las que no se

considera cofactores de la heparina (O'REILLY, 1982).

Dada la situación clave que ocupa el factor X en el esquema de la coagulación, tiene gran interés desde el punto de vista de la prevención de la ETV su inhibición. Se sabe que se requiere mucha menos cantidad de antitrombina para inhibir al factor Xa que para neutralizar a la trombina. De esta forma, se inhibe indirectamente la formación de 1.600 unidades de trombina neutralizando solo 32 unidades de factor Xa.

Las heparinas de bajo peso molecular ejercen gran actividad sobre el factor X y un escaso efecto sobre el proceso global de la coagulación. Así pues, teóricamente podrían ser muy valiosas para la profilaxis de la ETV con menor riesgo hemorrágico que la heparina convencional. En este sentido, BUCHANAN y cols. (1985) han diseñado un modelo experimental en conejos en el que han estudiado el efecto terapéutico en una trombosis establecida, así como la influencia sobre el tiempo de trombina y actividad anti-factor Xa de la heparina comercial convencional, una fracción octosacárida (de elevada actividad anti factor Xa) y el dermatánsulfato (con actividad casi exclusiva antitrombina). Los resultados indican que la heparina convencional y el dermatánsulfato tienen una alta eficacia antitrombótica, mayor que la heparina de bajo peso molecular. La heparina convencional fue la única que prolongó el tiempo de

trombina y el octosacárido alcanzó niveles considerables de actividad anti-factor Xa.

2.2.- ACCION SOBRE LAS PLAQUETAS

La influencia que la heparina ejerce sobre las plaquetas no es del todo bien conocida. Los resultados obtenidos por varios autores "in vitro" respecto al papel que este mucopolisacárido desempeña sobre la agregación plaquetaria son contradictorios, dependiendo del modelo experimental utilizado (VERSTRAETE, 1985).

Algunos autores ha referido un efecto inhibidor de la agregación plaquetaria (O'BRIEN y cols., 1972; ESTES, 1974). Otros, por el contrario, han encontrado un incremento de la agregación tras añadir heparina (DE GAETANO, 1984). En 1972 EIKA demostró que la heparina es capaz de inducir la agregación de un plasma rico en plaquetas, seguida de la liberación de los gránulos plaquetarios. Para este autor, los estudios que encontraban un efecto antiagregante solo habían valorado de una forma parcial e incompleta la respuesta plaquetaria.

Para SALZMAN y cols.(1980), la heparina aumenta la sensibilidad de las plaquetas a la adrenalina y ADP. El mecanismo por el que la heparina ejerce esta acción podría consistir en una neutralización de la función inhibidora de la agregación llevada a cabo por la prostaciclina (PGI) (SABA y cols., 1979).

El hecho de que la heparina convencional potencie la agregación plaquetaria puede ser el responsable -en parte- de que la heparina induzca en algunos casos una trombocitopenia (CARRERAS, 1980).

SALZMAN y cols. (1980) han investigado la acción agregante de varias fracciones heparínicas de diferente peso molecular, encontrando que las de alto peso (20.000) son más reactivas que las de bajo peso, con independencia de su actividad antitrombina. Estas diferencias en la acción dependiendo del peso podrían justificar los contradictorios resultados obtenidos.

Otro efecto descrito por NEGUS y cols. (1971), consiste en una reducción de la adhesividad plaquetaria postoperatoria detectable durante 2 horas tras la inyección intravenosa de 10 UI de heparina por Kg de peso. También encontraron un efecto similar a dosis *ultrabajas* de 1 UI por Kg (NEGUS y cols., 1980).

Algunos datos sugieren que las fracciones heparínicas de bajo peso molecular se podrían unir más ávidamente al endotelio vascular, sustituyendo a ese nivel al heparánulfato, lo que podría explicar los resultados obtenidos por NEGUS y cols. (VERSTRAETE, 1980).

2.3.- OTRAS ACCIONES DE LA HEPARINA

Además de las acciones ya comentadas sobre la coagulación y las plaquetas, la heparina tiene otros

efectos muy distintos. Es bien conocido el efecto depurador sobre el plasma hiperlipémico rico en quilomicrones, que ejerce la heparina al liberar al enzima lipoproteínlipasa de los tejidos (O'REILLY, 1982). Sin embargo no se ha podido demostrar utilidad terapéutica derivada de este efecto (MEYER, JAWETZ y GOLDFIEN, 1980).

Otras acciones peor conocidas de la heparina consisten en elevar la concentración plasmática de tiroxina, inhibir los activadores fibrinolíticos, retardar la cicatrización de las heridas, deprimir la inmunidad celular y suprimir las reacciones de injerto contra huésped (SALIBA, 1978).

3.- ABSORCION, METABOLISMO y EXCRECCION

Debido a su alta polaridad y gran peso molecular, la heparina cruza mal las membranas biológicas, no siendo absorbida por el tracto gastrointestinal ni por vía sublingual. Tampoco atraviesa la barrera placentaria ni es eliminada con la leche materna. Así pues, la heparina ha de administrarse por vía parenteral, fundamentalmente intravenosa o subcutánea profunda. Debe evitarse su inyección intramuscular ante el riesgo de aparición de hematomas y porque la absorción a este nivel es irregular.

Una vía alternativa de administración de este preparado es la intrapulmonar mediante aerosol, propues-

ta por JAKES y cols.(1976) y con la que se consiguen niveles de heparinemia similares equiparables a la vía subcutánea.

La vida media de la heparina depende -entre otros factores- de la dosis y su vía de administración, de tal suerte que cuando se inyectan 100, 400 u 800 UI/Kg por vía intravenosa, el efecto anticoagulante comienza inmediatamente y dura 1, 2 y 3 horas, respectivamente. Tras su inyección se produce un aclaramiento rápido del 40% de la dosis en unos 5 minutos, seguido de un aclaramiento gradual durante horas (HIRSH y BRAIN, 1983). En general, se acepta que la vida media de la heparina, tras su administración intravenosa es de 60-90 minutos.

A las 2 horas de inyectar por vía subcutánea 5.000 UI de heparina, KAKKAR y cols. (1972) han demostrado unos niveles de heparinemia de 0,12 UI/ml. Con esta forma de administración se han referido niveles detectables durante periodos de hasta 7-12 horas, dependiendo del tipo de sal utilizado (sódica o cálcica) y de las condiciones del paciente.

Se ha encontrado un acortamiento de la vida media plasmática de la heparina durante el periodo postoperatorio, en fumadores y de forma muy acusada cuando el paciente sufre ETV. Por el contrario se prolonga en pacientes obesos y alcanza niveles más elevados que en personas de peso normal (BEERMAN y LAHNBORG, 1981). Tam-

bién se alarga la vida media en situaciones en las que su eliminación se vé dificultada, como la insuficiencia renal y la cirrosis hepática (O'REILLY, 1982).

La heparina es eliminada de la circulación y metabolizada por el sistema reticuloendotelial, especialmente en el hígado y bazo, donde sufre posteriormente un proceso de desulfatación y el metabolito resultante - metabólicamente inactivo es eliminado por el riñón (HIRSH y BRAIN, 1983).

4.- PREPARADOS DISPONIBLES PARA SU USO CLINICO

La heparina es utilizada a nivel clínico fundamentalmente en tres circunstancias: a) a bajas dosis para la prevención de la ETV; b) a dosis plenamente terapéuticas, para el tratamiento de la trombosis establecida y c) a dosis elevadas por vía in-travenosa para mantener incoagulable la sangre en el circuito de circulación extracorpórea requerido para ciertas intervenciones cardíacas o en la hemodiálisis de los pacientes con insuficiencia renal.

La heparina de uso clínico es de procedencia animal ya que todavía no se ha conseguido sintetizar. Se obtiene mediante procesos extractivos que emplean fenol, alcalis o degradación enzimática, a partir del pulmón bovino o más frecuentemente en la actualidad en Europa, de la mucosa intestinal porcina.

Recientemente se ha podido aislar una heparina

con gran actividad antitrombina utilizando técnicas cromatográficas de afinidad sobre agarosa-trombina (HOLMER, 1980).

Hay diferentes sales de heparina, pero las más utilizadas clínicamente son las sales cálcica y sódica. En España es más empleada la sal cálcica por vía subcutánea para la profilaxis de la ETV y la sódica por vía intravenosa para su tratamiento. Otras sales reservadas para su uso en pruebas de laboratorio son la sal magnésica y los heparinatos de litio y de iodo (DIAZ, SOCIAS y SELLES, 1980).

La potencia anticoagulante de la heparina se expresa en Unidades. No están unificados los criterios que definen estas unidades. Así, la Unidad Internacional (UI) se refiere a la actividad de 0,007 mg de heparina comercial, mientras que la unidad USP ("United States Pharmacopeia") es la cantidad que impide que 1.0 ml de plasma bovino citratado coagule durante una hora después de adicionar 0,2 ml de solución 1:100 de cloruro cálcico.

Se considera que la heparina sódica norteamericana debe contener al menos 120 unidades USP por mg de preparado y de hecho, la mayoría de ellas tiene 130-170 unidades por mg.

Como la potencia anticoagulante de los diferentes preparados comerciales puede variar considerablemente,

sería deseable prescribir la heparina por unidades en vez de por peso, teniendo muy presente que no tiene fundamento la creencia muy extendida de que 1 mg de heparina equivale a 100 unidades (GENTON, 1974; O'REILLY, 1982; VERSTRAETE, 1985).

La heparina disponible para su uso clínico se presenta en viales que contienen polvo estéril de la sal heparínica o bien ésta ya disuelta en frascos color topacio para evitar que la luz altere sus propiedades farmacológicas. Actualmente existen comercializadas jeringuillas de un solo uso, provistas de una aguja hipodérmica para su utilización profiláctica a bajas dosis. Estas están precargadas con una dosis determinada ajustada en unidades internacionales. Las de uso más frecuente contienen 5.000 UI (0,2 ml), 7.500 UI (0,3 ml) y 15.000 UI (0,7 ml).

5.- HEPARINIZACION PROFILACTICA A BAJAS DOSIS

5.1.- FUNDAMENTOS

La aparición de una trombosis venosa en las venas profundas de los miembros inferiores depende de la presencia de factores de la coagulación activados en un sector venoso con éstasis o retardo de su flujo. Por ello, además de los métodos dirigidos a evitar dicho éstasis, es muy importante actuar contra esa situación de hipercoagulabilidad. Para ello se puede recurrir a

una serie de anticoagulantes de los que el más utilizado en la actualidad es la heparina.

La prevención de la ETV postoperatoria mediante la administración preoperatoria subcutánea de 5.000 UI de heparina seguida de 10.000-15.000 UI diarias durante al menos una semana, constituye el método más admitido en la actualidad para los pacientes sometidos a cirugía general.

Las bases de esta heparinización a bajas dosis (HBD) profiláctica las estableció DE TAKATS en 1950 al demostrar que pequeñas cantidades de heparina bloquean eficazmente los mecanismos de la coagulación si se administran precozmente. Sin embargo su uso profiláctico fué propuesto por SHARNOFF y cols. (1962). Estos autores descubrieron que se produce una aceleración de la coagulación sanguínea durante la intervención, que se mantiene durante el periodo postoperatorio y que podría evitarse mediante la administración de heparina a bajas dosis. Realizaron un ensayo en el que compararon un grupo que recibía 10.000 UI de heparina subcutánea 10 horas antes de la intervención, seguidas de 2.500-5.000 UI cada 6 horas hasta el alta, con otro grupo que solo recibía la heparina postoperatoria y con otro grupo control sin medicación. En el primer grupo no hubo signos autópsicos de embolismo pulmonar fatal, mientras que en los restantes la incidencia de esta complicación fué de 62,5% y 68,1%, respectivamente.

A pesar de los buenos resultados obtenidos por SHARNOFF y cols. (1962), la HBD no alcanzó gran difusión hasta la década de los setenta, realizándose en el Reino Unido numerosos estudios prospectivos comparativos en los que el diagnóstico de la trombosis se hacía con métodos ob-jetivos y cuyos resultados comentaremos más adelante.

Para poder conocer mejor los fundamentos de la HBD a la luz de los conocimientos actuales sobre la coagulación, recordemos -en primer lugar- algunos aspectos de su mecanismo de funcionamiento. La coagulación se desarrolla en algunas de sus fases más precoces como un sistema de amplificación en cascada. Así se explica que un número relativamente pequeño de moléculas de factor XII activen a un número mucho mayor de unidades de trombina.

Para la formación de la trombina a partir de su precursor, la protrombina, deben actuar conjuntamente el factor Xa y el factor V, que hace el papel de cofactor y en presencia del factor plaquetario 3 (fosfolípido) y calcio ionizado (FISBACH y FOGGALL, 1981).

El factor X ocupa una situación clave en la que convergen la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación. La heparina, además de inhibir a la trombina por medio de su cofactor la antitrombina, ejerce a su vez una importante acción anti-factor Xa (HOLMER, 1980).

Parece razonable suponer que una cantidad relativamente pequeña de heparina circulante puede neutralizar con efectividad al factor Xa por medio de la anti-trombina. Si la hipercoagulabilidad se controla con la administración de heparina antes de que ocurra el trauma quirúrgico desencadenante, se requerirá menos dosis de este anticoagulante que si se inicia su aporte cuando ya hay mucha trombina activada (NICOLAIDES y GORDON-SMITH, 1975; KAKKAR, 1978; WU, 1986) o cuando ésta se encuentra ya adsorbida en la red de fibrina, como ocurre en la trombosis ya declarada (HIRSH y BRAIN, 1983).

La importancia del factor X se confirma a la vista de que ciertas fracciones de heparina de bajo peso molecular y algunos heparinoides, con un marcado efecto anti-factor X, consiguen evitar eficazmente el desarrollo de la trombosis venosa (THOMAS, 1982; BUCHANAN y cols., 1985; VERSTRAETE, 1985).

KAKKAR (1978) destaca que el fracaso de la HBD para prevenir la ETV en pacientes con fractura de cadera se debe en parte a que cuando se inicia la heparinización ya se ha activado considerablemente la coagulación más allá de la fase de activación de la trombina por lo que la heparina a estas dosis profilácticas resulta ineficaz.

A raíz de las investigaciones de ROSENBERG y cols. (1975), se sabe que la heparina es capaz -por medio de

su cofactor, la antitrombina- de bloquear otras proteasas que intervienen en fases más precoces de la vía intrínseca de la coagulación como los factores XII, IX y XI. Así pues, la HBD podría frenar la hipercoagulabilidad a estos niveles, aunque esto está por demostrar.

Ya se ha comentado anteriormente que a dosis muy bajas, la heparina reduce la adhesividad plaquetaria (NEGUS, PINTO y SLACK, 1971). También podría corregir la reducción de la flexibilidad de los hematíes que parece ocurrir después de un traumatismo quirúrgico y de esta forma, disminuir la viscosidad de la sangre (ERDI et al, 1976).

Para KAKKAR (1982), no se ha definido aún el modo exacto por el que la HBD ejerce su acción, pero los datos de que se dispone sugieren que puede intervenir a distintos niveles del sistema general de la hemostasia y de una forma más acusada, de la coagulación.

5.2.- REPERCUSIONES DE LA HBD EN LAS PRUEBAS DE COAGULACION

El efecto que la HBD produce sobre diferentes parámetros de la coagulación ha sido investigado por numerosos autores con objeto de poder conocer mejor la farmacocinética de la heparina administrada de esta forma y de evaluar el riesgo de aparición de complicaciones hemorrágicas en relación con dicho efecto.

En lo referente a tiempos de coagulación, la mayoría de los autores han estudiado el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), no encontrando modificaciones significativas tras la inyección subcutánea de 5.000 UI (HEDLUND y BLOMBACK, 1979) o bien detectando una ligera prolongación (LAHNBORG y BERGSTROM, 1975). GUREWICH y cols (1978) refieren haber encontrado una discreta prolongación de este tiempo a las 2 horas de la inyección, que se corregía parcialmente a las 4 horas. Destacan estos autores que el 15% de los pacientes (especialmente las mujeres) reaccionaron más acusadamente a la heparina con prolongaciones del TPTa de hasta el doble del valor basal, denominándose a éstos, *hiperreactores* a la heparina.

GALLUS y HIRSH (1975) han encontrado una prolongación media significativa del TPTa durante 5 horas tras la inyección subcutánea de 5.000 UI de heparina sódica y en algunos de los pacientes la modificación fue casi equiparable a la que se presenta con dosis terapéuticas. Siguiendo esta línea, LUNDQUIST y SWEDENBORG (1981) han comparado la hipercoagulabilidad postoperatoria en pacientes colecistectomizados con y sin HBD. Han valorado ésta mediante una modificación del tiempo de recalcificación, haciendo un control basal y a las 1, 3 y 5 horas de administrar la heparina. Los resultados obtenidos indican que la hipercoagulabilidad manifiesta de los pacientes controles se consigue evitar en el grupo hepa-

rinizado.

Más sensible que el TPTa parece ser la determinación de la actividad de la heparina mediante su efecto anti-factor Xa, desarrollada por DENSON y BONNAR (1973). Utilizando este método, NICOLAIDES (1978a) ha demostrado que la actividad heparínica varía mucho en su intensidad de unos pacientes a otros, rebasándose las 0,2 UI/ml en el 35% de los pacientes estudiados. Fué precisamente este grupo de pacientes el que sufrió un mayor porcentaje de hematomas en la herida operatoria (47%), a diferencia de los que mostraron niveles menores de actividad heparínica (11%). Para este autor sería interesante ajustar las dosis de heparina para evitar rebasar ese nivel de actividad. Anteriormente COOKE y cols. (1976) habían encontrado resultados similares en pacientes que iban a sufrir cirugía de cadera. El 45% de estos pacientes presentaban a las 2 horas de administrar la heparina prooperatoria, niveles de heparinemia superiores a 0,2 UI/ml.

En 1980, KRUSE-BLINKENBERG y cols. refieren que la HBD podría facilitar la fibrinólisis, al detectar una menor elevación postoperatoria del título de antiplasmina en estos pacientes que en los controles. Aunque estos autores apreciaron un descenso postoperatorio más acusado de antitrombina en los pacientes que recibieron HBD, estos resultados no coinciden con los de HEDLUND y BLOMBACK (1979).

La heparina a bajas dosis no parece modificar el tiempo de sangría (GUREWICH et al, 1978), la actividad de protrombina, ni los niveles de fibrinógeno o de factor VIII (HEDLUND y BLOMBACK, 1979).

5.3.- EXPERIENCIA OBTENIDA CON LA HBD EN LA PREVENCIÓN DE LA ETV POSTOPERATORIA EN CIRUGÍA.

5.3.1. Frente a las trombosis venosas postoperatorias.

La mayoría de los estudios prospectivos llevados a cabo para valorar la eficacia de la HBD se han realizado en pacientes sometidos a cirugía general y en menor número, cirugía ortopédica y traumatológica, urología o neurocirugía. A continuación resumimos los resultados obtenidos en las más investigaciones más importantes.

5.3.1.1 Cirugía general

Los resultados de los estudios que incluían un mayor número de pacientes sometidos a este tipo de cirugía y que recibieron HBD, así como el grado de significación estadística de la reducción de la incidencia de TVP detectada mediante fibrinógeno marcado aparecen detallados en la TABLA 7. En la gran mayoría de estos estudios se demostró una reducción estadísticamente significativa de la frecuencia de esta complicación con la utilización de la heparina a dosis profilácticas. Solamente en dos de ellos no hubo tal significación estadística (ABERNETHY y HARSTUK, 1974; COVEY, SHERMAN y BAUE, 1975), pero hay que destacar el escaso número de pacientes incluidos en ellos, así como la escasa incidencia de TVP encontrada en los pacientes del grupo control.

En algunos trabajos se ha determinado el porcen-

AUTORES	NºCASOS	PORCENTAJE CONTROL	TVP HBD	SIGNIFICACION
ABERNNATHY Y HARSTUK (1974)	125	5	5	N.S.
BERGGVIST Y HALLBOK (1980)	97	27	13	p<0,05
COVEY y cols. (1975)	105	10	8	N.S.
GALLUS y cols. (1975)	782	16	4	p<0,05
GORDON-SMITH y cols. (1972)	150	42	14	p<0,003
GRUBER y cols. (1977)	196	36	13	p<0,05
IMMELMAN y cols. (1979)	199	27	12	p<0,007
KAKKAR y cols. (1972)	78	42	8	p<0,001
KETTUNEN y cols. (1972)	200	41	8	p<0,001
LAWRENCE y cols. (1977)	242	17	7	p<0,05
MULTICENTRICO (1975)	1292	25	8	p<0,005
NICOLAIDES y cols. (1972)	251	24	1	p<0,0000003
ROSENBERG y cols. (1975)	154	44	7	p<0,001
TORNGREN y FORSBERG (1978)	124	33	16	p<0,05
WU y cols. (1977)	88	14	0	p<0,01

TABLA 7: Resultados obtenidos en diversos estudios llevados a cabo para valorar la eficacia de la HBD en la prevención de la ETV postoperatoria detectada mediante el test de fibrinógeno marcado, en pacientes sometidos a cirugía general (modificada de BERGGVIST, 1983).

taje de casos que sufrieron extensión proximal de la trombosis, inicialmente localizada en la pantorrilla. Así, se demostró que la heparina reduce la probabilidad de tal extensión en las series de NICOLAIDES y cols. (1972), GALLUS y cols. (1973) y en el "INTERNATIONAL MULTICENTER TRIAL" dirigido por Kakkar y publicado en 1975 (KAKKAR, CORRIGAN y FOSSARD, 1975). Por el contrario, IMMELMAN y cols. (1979), utilizando test de fibrinógeno marcado, flebografía y ultrasonidos, no encontraron tal reducción y llamaron la atención sobre el hecho de que en su experiencia, el fibrinógeno marcado solo detectó 5 casos de TVP proximal, de los 9 que registró la flebografía convencional.

El análisis de los resultados obtenidos con la HBD en pacientes oncológicos, revela que es eficaz también en este grupo de pacientes, reduciendo la incidencia media de TVP postoperatoria de 49% en los no tratados a 13% en los heparinizados (KAKKAR, 1983).

5.3.1.2.- Traumatología y ortopedia

La experiencia acumulada con HBD en este tipo de pacientes es más escasa y sus resultados menos satisfactorios que en cirugía general. Además, éstos están condicionados al tipo de metodología diagnóstica empleada. Mientras que la frecuencia media de TVP postoperatoria (detectada mediante el fibrinógeno marcado) en pacientes sometidos a cirugía electiva por prótesis total de cadera, que no recibieron HBD es de 50%, ésta se

redujo a porcentajes cuyo valor medio fué del 20% en los operados con profilaxis heparínica (KAKKAR, 1980; SCHÖNDORF y WEBER, 1980).

En una excelente revisión de la literatura al respecto, SALZMAN y HARRIS (1976) consideran desalentadores los resultados conseguidos en este tipo de pacientes, por lo que recomiendan que la HBD no debe ser utilizada como única medida profiláctica en ellos. Discrepan así de los favorables resultados obtenidos por MORRIS, HENRY y PRESTON en 1974.

Para KAKKAR (1980), una de las razones de la ineficacia de este método profiláctico en este tipo de cirugía, sería que la torsión que sufre la vena femoral durante las intervenciones de cadera puede provocar lesiones de la íntima endotelial. Esto condicionaría la exposición del colágeno subendotelial, capaz de estimular la adhesión y agregación plaquetarias con la subsiguiente trombosis venosa, no siendo capaz la heparina a tan bajas dosis de evitar esto último. El elevado porcentaje de trombosis en el miembro intervenido, en comparación con el contralateral sugiere que los factores locales desempeñan un papel importante en la patogenia de estas trombosis, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes sometidos a cirugía general (KAKKAR, 1978).

En pacientes con fractura de cadera los resultados

son también bastante decepcionantes para MORRIS y MITCHELL (1977) y para SCHÖNDORF y WEBER (1980). Ajustando la dosis de la heparina de acuerdo a la modificación de un test de coagulometría, SHARNOFF y cols. (1976) consiguieron una reducción significativa de TVP en este tipo de pacientes.

Para BERGQVIST (1983), el efecto tromboproláctico de la HBD en los pacientes traumatológicos y ortopédicos es dudoso, y en cualquier caso menos marcado que en los sometidos a cirugía general.

5.3.1.3.- Otros tipos de cirugía

Los resultados recogidos en pacientes urológicos son conflictivos. Algunos autores refieren una reducción significativa de TVP postoperatorias en cirugía prostática abierta. Utilizando la HBD, HEDLUND y BLOMBACK (1981) lograron una reducción de 46% a 21% en el porcentaje de trombosis detectadas con fibrinógeno marcado. Sin embargo, la mayoría de los autores que han estudiado este grupo de pacientes no han confirmado la eficacia de este método de profilaxis, particularmente en los casos sometidos a prostatectomía suprapúbica (COE y cols., 1978) y en cistectomías (ROSENBERG y cols., 1975).

Otro aspecto a destacar es el elevado porcentaje de complicaciones hemorrágicas que presentan estos pacientes cuando son heparinizados, aunque sea a dosis tan bajas (ALLEN, JENKINS y SMART, 1978).

Es muy escasa la experiencia obtenida con la HBD en pacientes neuroquirúrgicos, aunque se han referido buenos resultados en algunos estudios comparativos (CERRATO, ARIANO y FIACCINO, 1978). Sin embargo, la mayoría de los autores son reacios a utilizar heparina, dadas las graves consecuencias que se derivan de la aparición de complicaciones hemorrágicas en los pacientes con lesiones intracraneales o espinales, por lo que se prefieren los métodos físicos (HIRSK, 1981; EDITORIAL, 1986).

En pacientes sometidas a cirugía ginecológica se han referido buenos resultados, sobre todo en casos no oncológicos (CRANDON y cols., 1980b; HOHL et al, 1980; EDITORIAL, 1986).

5.3.2.- Frente al embolismo pulmonar

Probablemente sea este el aspecto más interesante y controvertido en relación a la heparinización profiláctica en cirugía. Puesto que el embolismo pulmonar representa la complicación más grave de la ETV, un buen método tromboprolifáctico debería ser capaz de evitar también este proceso. ¿ Logra la HBD prevenir el embolismo pulmonar con eficacia? La respuesta a esta interrogante no es fácil con los datos disponibles, a pesar de la amplia experiencia acumulada con el uso de la heparina. Esto es en parte debido a que la relativa-

mente escasa incidencia de esta complicación en los pacientes sometidos a cirugía general, hace necesarias series muy numerosas de pacientes para poder obtener resultados con significación estadística. Así, por ejemplo, si se estima que 5 de cada 1.000 adultos operados fallecen por embolismo pulmonar, sería necesario estudiar al menos 10.000 pacientes para obtener con un 80% de probabilidad una diferencia estadística con un nivel de confianza del 5% (KAKKAR, CORRIGAN y FOSSARD, 1975). Estas cifras son prácticamente imposibles de reunir en un solo servicio e incluso hospital, por lo que se han diseñado algunos estudios multicéntricos, cuyos resultados se comentan más adelante.

5.3.2.1.- Embolismo pulmonar no fatal

Los estudios encaminados a valorar la eficacia de la HBD frente a este problema suelen incluir un número relativamente pequeño de pacientes, ya que utilizan técnicas diagnósticas objetivas costosas y que requieren personal especializado para su realización.

En 1974 LAHNBORG y cols. estudiaron de forma prospectiva 112 pacientes sometidos a cirugía electiva a los que se realizó gammagrafía pulmonar de perfusión en el tercer día postoperatorio. Los pacientes se dividieron de forma randomizada en un grupo control y otro heparinizado. Se detectaron signos gammagráficos de embolismo pulmonar en el 56% de los controles y en el 19% de los que recibieron heparina. Posteriormente, en un estudio

doble ciego, KIIL y JENSEN (1978) investigan las imágenes aportadas por gammagrafías combinadas de ventilación y perfusión hechas en 50 pacientes quirúrgicos. De 15 casos con defectos de perfusión, solo en 4 se pudo considerar el diagnóstico de embolismo pulmonar de acuerdo con los resultados de la gammagrafía de ventilación. Tres de estos cuatro pacientes no recibieron heparina y uno sí. Basándose en la poca fiabilidad de la gammagrafía de perfusión aislada, KAKKAR (1983) pone en duda los malos resultados obtenidos por IMMELMAN y cols. (1979) recurriendo al diagnóstico del embolismo pulmonar solo mediante este tipo de gammagrafía y radiología convencional. Teniendo en cuenta que en algunas investigaciones se han utilizado técnicas exploratorias insuficientes, y que en las publicaciones con metodología apropiada -como el trabajo de KIIL y JENSEN (1978)- el número de pacientes estudiados es muy reducido, no es posible valorar actualmente la efectividad de la HBD en la prevención del embolismo pulmonar no fatal.

5.3.2.2.- Embolismo pulmonar fatal

El primer estudio diseñado para valorar la eficacia de la HBD para prevenir el embolismo pulmonar fatal postoperatorio fué el multicéntrico dirigido por Kakkar y publicado en 1975 (KAKKAR, CORRIGAN y FOSSARD, 1975). Inicialmente estaba previsto que incluyera unos 10.000 pacientes sometidos a distintos tipos de intervención

quirúrgica, reunidos entre los 28 centros hospitalarios participantes. Cuando se habían estudiado 4.121 pacientes (2.076 tratados y 2.045 controles) se consideró que estaba suficientemente probada la eficacia profiláctica de la HBD y que no era ético continuar dejando a pacientes sin heparinizar. Hasta el momento de esta interrupción habían fallecido 100 pacientes del grupo control y 80 del grupo HBD, siendo autopsiados el 70% y 66% de estos pacientes, respectivamente. Los patólogos responsables de estos estudios estimaron que el embolismo pulmonar fué la causa directa de la muerte en 16 casos del grupo control (0,76% del total) y en 2 del grupo heparinizado (0,09%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0,05$. La validez de estos resultados ha sido cuestionada por considerar que la tasa de autopsias era escasa y que el periodo de seguimiento de los pacientes no estaba bien definido, así como que el estudio fué prematuramente finalizado (SCHOLZ y cols., 1980; MITCHELL, 1979).

Especialmente crítico con los resultados del estudio multicéntrico ha sido precisamente uno de los grupos participantes (GRUBER y cols., 1977). Los componentes de este grupo Suizo afirman que solo se aceptaron 2 de los 6 casos que ellos encontraron de embolismo pulmonar fatal y opinan que se debían de haber contabilizado los casos de embolismo múltiple periférico y no limitarse a valorar los émbolos frescos masivos situa-

dos en los troncos principales de la arteria pulmonar. Ante estas discrepancias de criterio con los responsables de este estudio, GRUBER decidió emprender, bajo su dirección (GRUBER y cols., 1980), un nuevo estudio multicéntrico en el que participaron 8 centros. Este estudio incluyó 3.894 pacientes, de los que 1991 recibieron HBD y 1993 dextrano 70. Tras 30 días de seguimiento fallecieron 37 pacientes del primer grupo y 38 del segundo. Se autopsió a prácticamente todos los casos, encontrando 5 casos en el grupo dextrano y 3 en el heparinizado, con embolismo pulmonar como causa única del fallecimiento, así como 2 y 3 casos -respectivamente- en que éste se consideró que había contribuido a la muerte del paciente. Los 6 casos de embolismo del grupo HBD representan un 0,3%, cifra similar a la encontrada en el multicéntrico (0,2%).

En un grupo de 500 pacientes, SAGAR, MASSEY y SANDERSON (1975) obtuvieron resultados muy favorables, encontrando en la autopsia 8 casos de embolia pulmonar fatal en el grupo control y ninguna en los heparinizados. La elevada frecuencia con que esta complicación se presentó en el grupo control (3,4%), en relación con otras grandes series de cirugía general (0,5%) es atribuida por los autores a la considerable proporción de pacientes con "alto riesgo" en este grupo.

A pesar de los favorables resultados obtenidos en

estos estudios, algunos autores expresan serias dudas acerca de la eficacia de la HBD para prevenir el embolismo pulmonar fatal. Así, RILES y PACHTER (1983) analizan los datos aportados por 11 estudios prospectivos que incluyen un total de 2.826 pacientes y en los que se encontraron 7 embolias pulmonares fatales en 1.393 controles y 6 en 1.443 heparinizados, no apreciándose diferencias estadísticamente significativas. Para estos autores, el único estudio en el que se ha demostrado hasta la fecha la eficacia de la HBD a este respecto, ha sido el controvertido multicéntrico dirigido por Kakkar, al que nos hemos referido anteriormente.

Para STRANDNESS (1978), la eficacia de la HBD no está en absoluto demostrada en lo que se refiere al embolismo pulmonar fatal, siendo éste el criterio predominante en la actualidad, por lo que resulta evidente la necesidad de realizar ulteriores estudios prospectivos multicéntricos, más extensos, para poder valorar su eficacia.

5.4.- ASPECTOS PRACTICOS DE LA HEPARINIZACION SUBCUTANEA A BAJAS DOSIS

5.4.1.- Tipo de sal heparínica

La gran mayoría de las heparinas disponibles para su uso clínico en Europa se preparan a partir de la mucosa intestinal bovina, o menos frecuentemente porcina. Respecto al tipo de sal, las más utilizadas son las

sales cálcicas y con menor frecuencia las sódicas. ¿ Qué diferencias presentan en cuanto a su eficacia tromboprolifáctica, comportamiento anticoagulante y efectos secundarios ?

En relación con su eficacia frente a la ETV postoperatoria, no parece haber grandes diferencias entre ambas sales, puesto que se han referido buenos resultados tanto con la sal sódica (GALLUS, HIRSH y GENT, 1973), como con la cálcica (KAKKAR, CORRIGAN y FOSSARD, 1975; GRUBER y cols., 1977). Se han llevado a cabo algunos ensayos comparativos, no encontrando ventajas de una sobre la otra, en este sentido (TÖRNGREN, 1979; BERGQVIST y HALLBÖÖK, 1978).

Respecto a su actividad anticoagulante y farmacocinética tras su administración subcutánea, BENDER y cols. (1980) refieren una mayor prolongación de los tiempos de trombina, tromboplastina parcial activada y de Lee-White con la heparina sódica, pero sin significación estadística. No obstante, LOW y BIGGS (1978) sí encontraron diferencias significativas al demostrar concentraciones máximas de heparina plasmática más elevadas y de aparición más precoz en los pacientes que recibieron heparina sódica. Similares resultados refieren LAHNBORG y BERGSTROM (1975) y CELLA y cols. (1979).

THOMAS, BARROWCLIFFE y JOHNSON (1980) destacan que estas diferencias entre las dos sales solo se ponen de

manifiesto tras la administración subcutánea, pero no cuando se aporta la heparina por vía intravenosa. Esto sería debido, para estos autores a que la presencia del calcio o sodio influiría en la absorción de la heparina desde el tejido adiposo subcutáneo.

Algunos autores (TORNGREN, 1979) han encontrado un porcentaje más elevado de aparición de equimosis en el sitio de inyección de la heparina tras la administración de la sal sódica, lo que puede estar en relación con los niveles de heparinemia más elevados alcanzados con ésta. En cambio, ALLEN, ARENDRUP y LINDEGAAD (1979) no encuentran diferencias en el porcentaje de aparición de estas equimosis, al igual que BERGQVIST y HALLBÖÖK, 1978).

En general, y a igual volumen administrado, resultan más dolorosas las sales sódicas en un porcentaje significativo de pacientes (LOW y BIGGS, 1978; ALLEN, ARENDRUP y LINDEGAARD, 1979; BENDER y cols., 1980).

Para BERGQVIST (1983) no hay diferencias significativas desde el punto de vista de su utilización clínica entre ambas sales. Es de la misma opinión NICOLAIDES (1978c), quien considera que la única diferencia radica en el mayor precio que tienen las sales cálcicas.

5.4.2.- Dosis y pautas de administración

La pauta más aceptada de heparinización a bajas dosis consiste en administrar 5.000 UI por vía subcutánea profunda dos horas antes de la intervención,

siguiendo con la misma dosis durante el postoperatorio cada 8 ó 12 horas. En los primeros estudios acerca de la HBD se utilizaba la pauta que aporta 10.000 UI diarias, pero a medida que se fué conociendo mejor la farmacocinética de la heparina administrada por vía subcutánea, varios autores consideraron preferible aumentar la dosis a 15.000 UI diarias, con buenos resultados clínicos (KAKKAR, CORRIGAN y FOSSARD, 1975; GRUBER y cols., 1980). Sin embargo, también se han conseguido favorables resultados con la otra pauta (BERGQVIST y HALLBÖCK, 1980; WIJNJA y cols., 1980).

Con objeto de determinar que pauta es más eficaz y segura, TORNGREN (1979) realizó un estudio comparativo en pacientes sometidos a cirugía digestiva, no apreciando diferencias significativas. Para este autor, estarían indicadas 15.000 UI diarias en casos de especial alto riesgo (enfermos de más de 60 años de edad o con patología neoplásica), siendo suficiente con la pauta bidiaaria para casos con patología benigna; coinciden con esta opinión KAKKAR (1978) y HIRSH (1981).

No parece influir marcadamente en los niveles de heparinemia alcanzados tras la inyección de 5.000 UI, la edad, el sexo ni el peso del paciente (KAKKAR, 1983).

Para BERGQVIST (1983) no hay diferencia en cuanto a la eficacia tromboprolifáctica, pero sí en el porcentaje de complicaciones hemorrágicas con la administra-

ción de la heparina a dosis de 15.000 UI diarias. Por ello, considera que no hay razones suficientes que justifiquen más de 10.000 UI diarias.

En general, la heparinización profiláctica debe mantenerse al menos durante una semana en el periodo postoperatorio o hasta que el paciente deambule con normalidad (KAKKAR, 1978; BERGQVIST, 1983). Si se suspende antes de la plena movilización del enfermo , se presentan un porcentaje importante de TVP, algunas de ellas de localización proximal (GALLUS y cols, 1973; KIIL y JENSEN, 1978).

Clásicamente se ha estimado que no se precisa monitorización alguna en los pacientes que reciben HBD (KAKKAR, 1983). Sin embargo, dada la diferente respuesta o tolerancia a la heparina de cada persona, hay autores que se muestran partidarios de llevar a cabo algún tipo de monitorización, con objeto de modificar las dosis según la respuesta, para así conseguir una mejor relación dosis-eficacia con el menor porcentaje de complicaciones hemorrágicas (SHARNOFF y cols., 1973). Así, aparte de la cuidadosa valoración preoperatoria de las pruebas habituales de coagulación (hematocrito, recuento plaquetario, actividad de protrombina, TPTa, etc.), obligatoria en todos los casos que reciben HBD, hay autores que ajustan la dosificación de acuerdo a las modificaciones experimentadas por diferentes pruebas. Ya

SHARNOFF (1966) evaluaba el efecto de la heparinización profiláctica mediante coagulometría. Más recientemente, LEYVRAZ y cols. (1983), POLLER y cols. (1982) y SALZMAN (1983) han demostrado en pacientes sometidos a prótesis de cadera, que las dosis de heparina ajustadas para mantener el TPTa dentro de unos valores en el rango alto de la normalidad, son más seguras y efectivas que las dosis fijas. Probablemente esta actitud tendente a individualizar las dosis según la respuesta de cada paciente esté justificada en casos de alto riesgo hemorrágico o con alta probabilidad de presentar ETV. LOW y BIGGS (1978) proponen realizar dicha monitorización por medio de la determinación de la actividad anti-factor Xa, nosotros estamos realizando actualmente un estudio sobre las aplicaciones de la tromboelastografía a este respecto.

5.4.3.- Técnica de administración de la HBD.

Para la administración subcutánea de la heparina se debe seguir una técnica cuidadosa con objeto de evitar la aparición de equimosis y hematomas en el sitio de la inyección. Según GRIFFITH y BOGGS (1974) conviene utilizar agujas de calibre 26 y media pulgada de longitud e inyectar la heparina en un pliegue que se levanta con los dedos pulgar e índice de una mano, en la pared abdominal anterior, cerca de la espina iliaca anterosuperior. Se inserta entonces con la otra mano la aguja, en ángulo recto y sin brusquedad, manteniendo

firmemente la aguja mientras se introduce el contenido con suavidad. Posteriormente se retira ésta en el mismo ángulo en que se introdujo, aplicando durante 2-5 minutos compresión sobre la zona. En ocasiones no es posible recurrir a esta localización porque la presencia de apósitos o la proximidad de la herida operatoria lo impiden. Esto es frecuente en pacientes sometidos a herniorrafia inguinal; en estos casos se puede recurrir a inyectar la heparina en la cara anterolateral del muslo (WIJNJA y cols., 1980).

Con objeto de evitar complicaciones hemorrágicas, es muy importante administrar la dosis exacta. En la mayoría de los hospitales se utiliza para la profilaxis heparina a una concentración de 25.000 UI por ml, por lo que se deben inyectar 0,2 ml del preparado para aportar 5.000 UI. Algunos autores prefieren preparados menos concentrados como los que contienen 10.000 UI/ml (GALLUS y cols., 1973; LAHNBORG y cols., 1974; BERGQVIST y HALLBÖCK, 1980), 5.000 UI/ml (TORNGREN, 1979) y hasta 1.000 UI/ml (COVEY, SHERMAN y BAUE, 1975). Esta preferencia ha sido motivada porque se ha sugerido que las heparinas muy concentradas son de difícil manejo dada su viscosidad; además con éstas es más probable dar una dosis inferior a la deseada, al quedar un porcentaje apreciable contenido en la jeringa y aguja (WIJNJA, 1976; ALLEN, ARENDRUP y LINDEGAARD, 1979). En un reciente estudio efectuado en el hospital de San Pablo, en

Barcelona, BONAL y GARCIA (1987) estiman que las pérdidas de medicamento por volumen residual son de hasta 35,3% cuando se inyectan 0,2 ml de preparado.

En un estudio comparativo prospectivo, TORNGREN y FORSBERG (1978) han demostrado que la heparina "diluida" (5.000 UI/ml) es más eficaz para prevenir la ETV que la "concentrada" (25.000 UI/ml) y que con ella se alcanzan niveles más elevados de heparinemia. Por el contrario, LOW y BIGGS (1978) no encontraron diferencias en los niveles plasmáticos alcanzados tras inyectar heparina a las referidas concentraciones ni tampoco aumentó la incidencia de equimosis en la zona en que se inyectaron 0,5 ml en comparación a la encontrada cuando se inyectaron 0,2 ml. Iguales resultados refieren ALLEN, ARENDRUP y LINDEGAARD (1979).

5.5.- CONTRAINDICACIONES DE LA HBD

Se consideran contraindicaciones absolutas de la HBD las diátesis hemorrágicas, endocarditis infecciosa, las lesiones ulcerosas en órganos internos, traumatismos de parénquima renal y la hipertensión arterial severa (KAKKAR, 1983).

Hay otras posibles contraindicaciones, como la cirugía que requiere la disección de grandes superficies (NICOLAIDES, 1978d) o las intervenciones por tumores irresecables del tracto gastrointestinal, así como la cirugía por diverticulitis (WIJNJA y cols., 1980).

Para algunos autores como KAKKAR (1983) la HBD estaría contraindicada en las intervenciones sobre el sistema nervioso central, mientras que para otros con más experiencia neuroquirúrgica no hay tal contraindicación (CERRATO, ARIANO y FIACCINO, 1978). Este criterio parece cuestionable, si se tienen en cuenta las desastrosas consecuencias de una posible hemorragia intradural en las intervenciones neuroquirúrgicas sobre el sistema nervioso central, por lo que consideramos aconsejable incluir entre las contraindicaciones de la HBD a este tipo de operaciones. Por los mismos motivos, estimamos que la HBD podría estar contraindicada cuando se va a realizar anestesia intradural, aunque hay autores que la han utilizado en pacientes que recibieron este tipo de anestesia (TORNGREN, 1979).

5.6.- COMPLICACIONES DE LA HEPARINIZACION PROFILACTICA

5.6.1.- Complicaciones hemorrágicas

Es esta la complicación a la que se ha prestado más atención, ya que por la naturaleza anticoagulante de la heparina, es la que se presenta con más frecuencia. Las complicaciones hemorrágicas secundarias a esta heparinización pueden variar en su intensidad desde una mínima equimosis en la zona de inyección de la heparina o discreta hematuria, hasta graves sangrados en el campo operatorio o drenajes del mismo, que requiere una reintervención.

La frecuencia de estas complicaciones es muy variable, oscilando entre 0 y 27% según los datos publicados (RILES y PACHTER, 1983).

En general, nunca alcanzan la frecuencia y gravedad que se observa durante la heparinización terapéutica (SALZMAN y cols., 1975; MANT y cols., 1977).

La mayoría de los autores refieren en sus estudios el porcentaje de hematomas aparecidos en la herida operatoria, por ser ésta una complicación fácil de diagnosticar y de cuantificar. En algunos algunos estudios no se ha encontrado aumento alguno en la frecuencia de complicaciones hemorrágicas en pacientes quirúrgicos (ABERNETHY y HARSTUK, 1974; COVEY, SHERMAN y BAUE, 1975; IMMELMAN y cols., 1979). Por el contrario, en otros sí han aumentado significativamente éstas. En la TABLA 8 se presenta la incidencia de aparición de hematomas de la herida operatoria en varias series publicadas.

Aparte de los hematomas, se han referido un mayor sangrado intra (GALLUS y cols., 1973) y postoperatorio (PACHTER y RILES, 1977; ALLEN, JENKINS y SMART, 1978).

En general estas complicaciones ocurridas durante la HBD no son graves y no requieren una reintervención ni un número significativamente mayor de transfusiones sanguíneas (KAKKAR, CORRIGAN y FOSSARD, 1975; SAGAR, MASSEY y SANDERSON, 1975). Excepcionalmente esto no ha sido así y se han presentado graves complicaciones hemorrágicas que han puesto en peligro la vida del pacien-

AUTORES	CONTROL	HBD	SIGNIFICACION
MULTICENTRICO (1975)	6	7,7	p<0,01
GALLUS y HIRSH (1976)	0,4	2,5	p<0,01
PACHTER y RILES (1977)	1,4	22	p<0,005
KIIL y cols. (1978)	0,9	0,6	N.S.
VAN OIJEN (1986)	14,7	32	p<0,05
JIMENEZ y cols. (1987)	1,2	4	p<0,05

TABLA 8: Incidencia de presentación (expresada en porcentajes) de hematomas de la herida operatoria encontrada en diversos estudios prospectivos llevados a cabo en pacientes sometidos a cirugía general.

te, como ocurrió en tres casos de unos 2.000 sometidos a HBD en la experiencia de BRITTON, FINCH y GILL (1977).

Comparando los datos de diferentes estudios publicados, BERGQVIST (1983) destaca que de 25 series que utilizaron 10.000 UI diarias, solo en 3 se apreció una clara tendencia hemorrágica. En cambio ésta se observó en 7 de 22 estudios que administraron 15.000 UI diarias. Por ello, para este autor, la pauta de 5.000 UI cada 8 horas supone un mayor riesgo hemorrágico para el paciente.

Es apreciable, según KAKKAR (1983) un mayor porcentaje de este tipo de complicaciones en los estudios norteamericanos en relación a los europeos. Esto podría obedecer a que la unidad USP ha sido durante mucho tiempo un 15% más potente que la Unidad Internacional (UI) establecida por la OMS y utilizada en Europa. Actualmente se han reducido estas diferencias y la unidad USP es solo un 6-7% más potente.

Es conocido desde hace tiempo que los niveles de heparina plasmática que se alcanzan tras inyectar una determinada dosis de heparina por vía subcutánea, varían considerablemente de unos paciente a otros e incluso en un mismo paciente en diferentes días (COOKE y cols., 1976). Se ha demostrado que cuando la heparina ejerce un efecto anti-factor Xa superior a 0,2 UI/ml, el número de complicaciones hemorrágicas es significativamente mayor (NICOLAIDES, HARBOURNE y RUSSELL, 1984). En la

experiencia de BRITTON y cols (1977), la mayoría de los pacientes que sufrieron formas graves de esta complicación, presentaban una prolongación marcada del tiempo de trombina inducida por la heparina. No coinciden con éstos, los resultados de HEDLUND y BLOMBACK (1979), ya que no encontraron correlación entre la incidencia de complicaciones hemorrágicas postoperatorias y los niveles de heparina plasmática.

Para NICOLAIDES (1978), *"es preciso desarrollar una prueba simple, posible de llevar a cabo a la cabecera de la cama y que permita determinar la tolerancia del paciente a la heparina y de acuerdo a ésta, ajustar la dosis"*. Se ha intentado conseguir esto con el TPTa (POLLER y cols., 1982; LEYVRAZ et al, 1983) o ajustando la dosis según la respuesta del ensayo de actividad anti-factor Xa (LOW y BIGGS, 1978).

5.6.2.- Trombocitopenia y oclusión arterial

Durante los últimos años se han comunicado un número relativamente importante de casos de trombocitopenia observados en pacientes que recibían heparina a dosis terapéuticas por vía intravenosa. La reducción en el recuento plaquetario ha llegado a ser importante en algunos casos, llegando a 31% en la serie de BELL y cols (1976), mientras que no pasó del 4% en otras (POWERS, CUTHBERT y HIRSH, 1979).

Según CARRERAS (1980), hay dos tipos de trombocitopenia inducida por la heparina. La primera, leve (has-

ta de 100.000 plaquetas por ml), es de frecuente observación y afecta al 25% de los pacientes que reciben heparina a dosis terapéuticas (O'REILLY, 1982). Predomina entre el 2º y 4º día de heparinización y se normaliza espontáneamente tras suspender el tratamiento y no suele plantear problemas hemorrágicos o trombóticos. La segunda, menos frecuente, cursa con una importante reducción del número de plaquetas y es apreciable después de varios días de tratamiento heparínico, alcanzando su máxima gravedad entre los días 7º y undécimo. En estos casos puede desarrollarse un cuadro de coagulación intravascular diseminada (VAN AKEN, 1980) o más frecuentemente episodios trombóticos que pueden ocasionar oclusiones arteriales o venosas en los miembros, infartos de miocardio e incluso embolias pulmonares. El examen microscópico de estos trombos revela un predominio de agregados de fibrina y plaquetas, con muy escasos leucocitos y hematíes, por lo que se ha denominado a este cuadro, el síndrome del coágulo blanco (TOWNE et al, 1979). Ante esta situación es imprescindible suspender la heparina y recurrir a la administración de anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios (KAPSCH et al, 1979). Recientemente se han comunicado buenos resultados con el uso de fibrinolíticos (GREISSLER et al, 1981) y con la heparina de bajo peso molecular (LEROY et al, 1981).

La forma leve de trombocitopenia parece deberse a

la agregación inducida por la heparina, ya discutida con anterioridad. La forma grave puede estar relacionada con la aparición de anticuerpos (fundamentalmente IgG e IgM) heparin-dependientes que atacarían la membrana plaquetaria, induciendo su agregación (KAPSCH et al, 1979).

Ha sido escaso el número de trombocitopenias descritos en pacientes que recibían HBD, por lo que probablemente no se precise realizar recuentos plaquetarios frecuentes en estos casos (BELL et al, 1976; HRUSHESKY (1978).

5.6.3.- Otras complicaciones

Se han referido pocos casos de reacciones de hipersensibilidad a la heparina, consistentes en cuadros de intensidad variable, desde un simple enrojecimiento cutáneo a graves crisis anafilácticas. TORNGREN (1979) solo refiere 2 casos en 219 pacientes heparinizados (0,9%).

Ocasionalmente se ha descrito la aparición de necrosis cutánea en la zona de inyección de la heparina, que podría ser debida a una reacción local al fármaco, sin intervención de las plaquetas (ALEGRE et al, 1987).

Algunos pacientes que recibían más de 15.000 UI diarias de heparina durante varios días, han sufrido cuadros de osteoporosis con fracturas espontáneas de costillas y vértebras (SQUIRES y PIN, 1979).

Por último, se han presentado algunos casos excep-

cionales de alopecia, dolor y palidez de los dedos de los piés, así como retardo en la cicatrización de las heridas (THOMPSON, LUDERWIG y WAGESTEEN, 1972).

5.7.- NEUTRALIZACION DEL EFFCTO DE LA HEPARINA

Cuando el efecto anticoagulante de la heparina es excesivo, se debe interrumpir su administración. Si se presenta una complicación hemorrágica que no cesa tras suspender el aporte heparínico, hay que recurrir a los antagonistas específicos de la heparina. Se dispone para ello de la protamina, una proteína de bajo peso molecular fuertemente básica, con una fracción que se une a la heparina formando un complejo estable desprovisto de actividad anticoagulante (O'REILLY, 1982).

El sulfato de protamina solo puede administrarse por vía intravenosa muy lenta (no más de 20 mg por minuto), ya que de lo contrario puede provocar reacciones de hipotensión, disnea e incluso bradicardia y parada cardíaca.

La cantidad de este fármaco apropiada para neutralizar el efecto de la heparina depende de la dosis de ésta, así como del tiempo que hace que se administró y por la vía por la que se hizo. A los pocos minutos de una inyección intravenosa de heparina, la dosis de protamina plenamente neutralizante es de 1 mg por cada 100 UI de heparina. Teniendo en cuenta que esta equivalencia

se refiere a la cantidad de heparina que permanece en la circulación, y que la vida media de la heparina cuando se inyecta por vía intravenosa es de unos 60 minutos, rara vez se requieren dosis de protamina superiores a 50 mg. En ocasiones debe repetirse la dosis, ya que la vida media de la protamina es más corta que la de la heparina. Esto es aplicable a la heparinización subcutánea, al absorberse más lentamente la heparina. En este caso la dosis de protamina es la equivalente a aproximadamente el 50% de la última dosis de heparina (JAY y HULL, 1984).

DEXTRANO

1.- ESTRUCTURA QUIMICA Y FARMACOCINETICA

El dextrano fué introducido en los años 40 por Grönwall e Ingelman como agente sustitutivo del plasma. Es un polisacárido ramificado, con unas 200.000 unidades de glucosa, que se aisló por vez primera de soluciones de azúcar de remolacha. Allí se forma bajo la acción de una bacteria contaminante de la familia de los estrepto-cocos, el *leuconostoc mesenteroides* B512, que actúa sobre la sacarosa por medio del enzima dextrano sucrasa.

Mediante hidrólisis parcial y técnicas de fraccionamiento, el dextrano nativo puede convertirse en polisacáridos de peso molecular variable. Así, se consiguió aislar una molécula de un tamaño similar a la albúmina, que por ser inerte y no tóxica podía servir como agente expansor del plasma en humanos. Con tal fin se empezó a utilizar clínicamente por Bohmansson y cols. en 1946.

Las propiedades antitrombóticas del dextrano fueron descubiertas por KOEKENBERG (1962), cuando trataba de demostrar experimentalmente que el reemplazamiento de la sangre perdida durante la intervención quirúrgica, con sustitutos del plasma, podía reducir la incidencia

de complicaciones tromboembólicas postoperatorias al reducir la viscosidad sanguínea.

Dependiendo del peso molecular, hay dos tipos de dextrano disponibles para uso clínico habitual, el dextrano 70, con un peso molecular medio de 70.000 y el dextrano 40, cuyo peso molecular es 40.000. En algunos países nórdicos se utiliza también el dextrano 60 y el dextrano 75 (BERGENTZ, 1978b).

El grado de ramificación del dextrano debe ser el más bajo posible, con objeto de reducir la posibilidad de aparición de efectos secundarios (BERGQVIST, 1983).

Para conseguir un efecto oncótico apreciable, el dextrano 70 se utiliza a una concentración del 6%, siendo isooncótico con el plasma al 3,5%. El dextrano 40 es isooncótico al 2,5% y habitualmente se utiliza al 10%, por lo que ejerce un efecto de expansión del plasma más acusado que el dextrano 70.

Al no ejercer el dextrano prácticamente efecto osmótico alguno, se debe infundir en una solución salina al 0,9% o glucosada al 5%, es decir soluciones isotónicas.

La farmacocinética del dextrano depende del peso molecular. Al ser rápidamente eliminadas por la orina las moléculas de peso menor a 40-50.000, el dextrano 40 se elimina por esta vía en un 60% en las primeras 6

horas desde el momento de su administración intravenosa. En cambio, el dextrano 70 se elimina solamente en un 30% pasado ese tiempo (BERGENTZ, 1978).

El dextrano no eliminado por el riñón atraviesa la pared capilar y es metabolizado enzimáticamente en los tejidos por medio de una dextranasa, siendo convertido en glucosa, anhídrido carbónico y agua.

Este fármaco no atraviesa la barrera placentaria y una pequeña proporción del dextrano de bajo peso molecular puede recircular por el sistema linfático.

2.- PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

El dextrano ejerce una serie de acciones sobre diferentes sistemas fisiológicos, que se revisan a continuación, estudiándose con más detalle aquellas que se relacionan con sus efectos antitrombóticos.

2.1.- EFECTO ONCOTICO

Las propiedades coloidales del dextrano le permiten ejercer un efecto expansor del plasma equiparable al del almidón o la albúmina y de hecho, cada gramo de dextrano puede captar 20-25 ml de agua (MAIER y CARRICO, 1986). Al absorber agua desde el espacio intersticial al intravascular, provoca una hemodilución con la consiguiente reducción de la viscosidad sanguínea y mejoría de la microcirculación. Esto puede evitar la aparición del "embarramiento" o *sludging* de la sangre, habitual durante los estados de bajo flujo existentes en situa-

ciones de hipovolemia. De esta forma, el dextrano además de mejorar la microcirculación, acelera el flujo sanguíneo venoso en las extremidades inferiores (MESSMER, 1975). Esta hemodilución moderada conseguida por el dextrano consigue mejorar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, que es máxima cuando el hematocrito se acerca al 30% (BERGENTZ, 1978).

2.2.- EFECTO SOBRE LA AGREGACION ERITROCITARIA

Se ha demostrado experimentalmente que el dextrano de alto peso molecular (superior a 150.000) -al igual que ciertas proteínas- puede favorecer la agregación de los hematíes, dificultando así la microcirculación y provocando hipoxia tisular. Por el contrario, el dextrano de bajo peso molecular ejerce el efecto contrario -desagregante sobre los hematíes- que se traduce en una reducción de la viscosidad sanguínea. No está claro si este efecto es ejercido directamente por el dextrano o secundario a la hemodilución por él inducida (MAIER y CARRICO, 1986). Este efecto puede ser debido a una alteración de la electronegatividad de la superficie de los hematíes.

2.3.- EFECTOS HEMODINAMICOS

En virtud de los efectos ya mencionados de expansión del volumen plasmático, disminución de la viscosidad sanguínea, hemodilución y dilatación capilar secundaria a su efecto oncótico, el dextrano mejora la hemo-

dinámica en individuos normales, lo que se traduce en una elevación del gasto cardiaco y de la diuresis (MUDGE, 1982).

2.4 RECUBRIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR Y ELEMENTOS FORMES DE LA SANGRE"

Otro efecto atribuido al dextrano es el de su capacidad de "recubrir" la superficie endotelial vascular y los elementos formes de la sangre, reduciendo la posibilidad de liberación de ADP por parte del endotelio y repeliendo los elementos formes entre sí y del endotelio. Este efecto podría influir en la acción tromboprolifáctica del dextrano (ATIK, 1967; MONCRIEF et al, 1963).

2.5.- INFLUENCIA SOBRE LA HEMOSTASIA

Desde su introducción en clínica humana, se han descrito complicaciones hemorrágicas, así como prolongación del tiempo de sangría en pacientes que recibían dextrano. Esta prolongación del tiempo de sangría es máxima horas después de administrar este fármaco y no se presenta a dosis menores de 1,5 g de dextrano 70, ó 2 g de dextrano 40 por Kg de peso y día. A dosis mayores se aprecia en algunos casos un sangrado capilar excesivo (BERGENTZ, 1978).

Diversos autores han estudiado el efecto del dextrano sobre la función plaquetaria, demostrando muchos de ellos una reducción significativa de la adhesividad

plaquetaria horas después de su infusión intravenosa (ATIK, HARKESS y WICHMAN, 1970; ABERG, HEDNER y BERGENTZ, 1979). Este efecto solo se puede demostrar "in vivo", lo que parece indicar que no se debe a un efecto directo del dextrano sobre las plaquetas. Otra prueba a favor de esta hipótesis es que la agregación plaquetaria inducida por ristocetina se reduce considerablemente tras la administración de dextrano (ABERG, HEDNER y BERGENTZ, 1979). También se ha demostrado en diferentes modelos experimentales animales una inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP "in vivo" (BERGQVIST, 1982).

La concentración de los diferentes factores de la coagulación no se afecta más de lo que cabría esperar por la hemodilución inducida por el dextrano (BERGENTZ, 1978). Sin embargo el factor VIII es una excepción, ya que sus niveles plasmáticos se reducen desproporcionadamente a dicha dilución. Recientemente se ha despertado un gran interés por la estructura y función de este factor. La molécula del factor VIII tiene dos componentes con diferentes funciones. Uno de ellos es el clásico factor antihemofílico (F VIII:c) -necesario para la activación del factor X por el factor IXa- que no es afectado por el dextrano. El otro corresponde al factor von Willebrand (F VIII:VW) -también denominado factor VIII relacionado con antígeno (F VIII:R:AG)- y que es un gran polímero proteico, necesario para la adhesión nor-

mal de las plaquetas al colágeno subendotelial, al actuar a modo de puente entre éste y un receptor glicoproteico presente en la superficie plaquetaria (BERGQVIST, 1982; HIRSH y BRAIN, 1983). Este componente del factor VIII -que se altera cuantitativa y cualitativamente en los pacientes afectos de la enfermedad de von Willebrand- se reduce significativamente en lo que a su actividad se refiere, tras la infusión de dextrano "in vivo". ABERG, HEDNER y BERGENTZ (1978) analizaron el efecto del dextrano sobre los distintos componentes del factor VIII y demostraron que a las 4 horas de su infusión intravenosa, se aprecia la citada reducción de la actividad de la fracción von Willebrand de este factor. Dado que esto solo ocurre "in vivo", se cree que este fármaco interfiere de alguna manera no bien conocida el metabolismo del factor VIII.

El dextrano parece influir también en la cinética de formación de la fibrina. Se ha demostrado "in vitro" que el dextrano puede acelerar la conversión del fibrinógeno en fibrina, conociéndose este efecto como *acción tromboplástica del dextrano* (BERGQVIST, 1982). Por medio de esta acción se forma un precipitado de fibrina más grosero y de tamaño menor al normal (ESQUIVEL et al, 1982) que es más susceptible a la acción de los agentes fibrinolíticos, según han demostrado por métodos morfológicos TANGEN, WIK y ALMQUIST (1972). También estudian ABERG, BERGETZ y HEDNER (1975) la

lisabilidad de los trombos "ex vivo" formados en presencia de dextrano, y demuestran que entre 2 y 4 horas después de administrar dextrano 70 se eleva significativamente la lisabilidad del trombo en relación con un grupo control al que no se administró este fármaco. No se apreció en este estudio una reducción de la actividad del factor XIII (estabilizador de la fibrina), ni modificación directa de la actividad fibrinolítica.

Para CARLIN y cols. (1980) el dextrano evitaría la reducción de actividad fibrinolítica demostrable durante el periodo postoperatorio.

Lo que parece estar fuera de toda duda es que el dextrano no actúa como agente anticoagulante en sentido estricto (BROWSE, 1977; BERGENTZ, 1978), ejerciendo su actividad antitrombótica por medio de sus efectos sobre el flujo sanguíneo, así como la reducción de la adhesividad plaquetaria y facilitación de la lisis del trombo. Estos efectos son dependientes del peso molecular del dextrano, así como de la dosis administrada (BERGQVIST, 1982).

A pesar de los efectos del dextrano sobre la hemostasia que acabamos de exponer, a las dosis apropiadas y no superando los 1.000 ml de este preparado diarios, no hay riesgo importante de presentación de complicaciones hemorrágicas (ATIK, HARKESS y WICHMAN, 1970; LINBLAD et al, 1984; MAIER y CARRICO, 1986).

3.- EXPERIENCIA CLINICA EN LA PREVENCIÓN DE LA ETV POSTOPERATORIA

3.1.- FRENTE A LA TVP POSTOPERATORIA

Después de los estudios de KOEKENBERG (1962), en los que demostró una reducción en el porcentaje de TVP postoperatorias detectadas clínicamente, de 21% a 4% con la utilización de dextrano, se confirmó experimentalmente la eficacia antitrombótica de este fármaco (MONCRIEF et al, 1963). Más adelante, JANSEN (1972) lleva a cabo un estudio doble ciego con 91 pacientes, en el que encuentra una reducción significativa del número de trombosis, tanto con dextrano 70 como con dextrano 40.

Con posterioridad se han realizado numerosos estudios prospectivos en los que se utilizaron métodos diagnósticos objetivos.

Cuando se emplea la flebografía de contraste se constata una reducción significativa en el porcentaje de TVP postoperatorias en diversos tipos de cirugía (AHLBERG et al, 1968; BONNAR y WALSH, 1972; HARRIS et al, 1974; FREDIN et al, 1985). En cambio, cuando se recurre al test de captación de fibrinógeno marcado, los resultados parecen menos favorables. En la TABLA 9 se recogen los resultados de algunos de estos estudios que utilizan esta técnica de diagnóstico isotópica, en pacientes sometidos a cirugía general.

AUTORES	Nº	porcentaje TVP		SIGNIFICACION
		CONTROL	DEXTRANO	
BECKER y SCHAMPI (1973)	77	31	31	N.S.
BERGQVIST y HALLBOOK (1980)	103	27	29	N.S.
CARTER y EBAN (1973)	207	10	0,4	p<0,02
HUTTUNEN y cols. (1977)	150	33	27	N.S.
KLINE y cols. (1975)	198	26	21	N.S.
RUCKLEY (1974)	258	37	25	N.S.
SECHAS y cols. (1977)	85	23	2	p<0,05

TABLA 9: Resultados obtenidos con la utilización profiláctica del dextrano en cirugía general respecto a la reducción de la incidencia de TVP detectadas mediante el test de captación de fibrinógeno marcado.

Esta aparente discordancia entre los resultados según el método diagnóstico utilizado, podría explicarse según BERGENTZ (1978b) porque el test de captación de fibrinógeno marcado detecta los trombos en una fase muy precoz de su formación, en la que suelen ser de pequeño tamaño y localizarse distalmente, y sobre los que el dextrano sea probablemente menos eficaz. Estos trombos, cuando se forman en pacientes que recibían dextrano, puede que sean más fácilmente lisados, como demuestran TANGEN (1972) y ABERG y cols. (1975). En este sentido, BECKER y SCHAMPI (1973) observaron que casi un tercio de los pacientes que desarrollaban test de captación positivo, no tenían trombosis detectable flebográficamente de 4 a 14 días después. Estos autores sugirieron que los trombos formados en presencia de dextrano son más fácilmente lisados y por ello no se identifican en las flebografías hechas más tardíamente durante el periodo postoperatorio. Por el mismo motivo, el riesgo de aparición de embolismo pulmonar es también menor.

En algunos estudios recientes se ha referido una eficacia tromboprolifáctica del dextrano 40 ó 70, equiparable a la de la HBD e incluso a la heparina-dihidroergotamina, tanto en cirugía general (GRUBER et al, 1977), como en cirugía de cadera (BERGQVIST et al, 1980). Por otra parte, el dextrano se ha mostrado superior a la compresión neumática intermitente en cuanto a su eficacia tromboprolifáctica en cirugía general (SMITH

et al, 1978).

Han encontrado peores resultados con el dextrano que con la HBD, RUCKLEY (1974) en cirugía general, y HOHL y cols (1980), en pacientes ginecológicas.

En relación con las trombosis que acarrearán más complicaciones tromboembólicas -como son las de localización proximal y las bilaterales- el dextrano parece ser muy eficaz en su prevención, casi tanto como los anticoagulantes orales (HARRIS et al, 1976) y superior a la HBD (BERGQVIST et al, 1979).

3.2.- FRENTE AL EMBOLISMO PULMONAR

Este aspecto ha sido menos estudiado que el anterior, dadas las dificultades que entraña el diagnóstico de esta complicación, sobre todo en lo que se refiere a sus formas no fatales.

En el estudio doble ciego y "randomizado" más amplio llevado a cabo hasta la fecha, KLINE y cols. (1975) investigaron la incidencia autopsica de embolismo pulmonar fatal en más de 800 pacientes incluidos aleatoriamente en dos grupos, uno control y otro que recibía dextrano 70 intra y postoperatoriamente. Encontraron 7 casos en el primer grupo y solamente uno en el segundo, lo que representa una diferencia estadísticamente significativa.

Posteriormente, LJUNGSTRÖM (1983) realizó un es-

tudio similar, en el que comparó también la incidencia de embolismo pulmonar fatal en pacientes sometidos a diferentes intervenciones quirúrgicas durante 4 periodos de 2 años cada uno. En el primero y tercero se administró dextrano y se detectó esta complicación en el 0,2% de los casos, mientras que en los restantes no se recurrió a profilaxis medicamentosa alguna, aumentando a 0,69% este porcentaje. Estas diferencias tiene significación estadística con una $p < 0,001$.

En una revisión de 23 series publicadas que comprenden más de 3.000 pacientes entre controles y tratados con dextrano, LJUNGSTROM (1983b) encuentra una incidencia media de embolismo pulmonar fatal de 1,53% y 0,38%, respectivamente ($p < 0,01\%$).

Se ha comparado en algunos estudios el dextrano con la HBD, demostrándose una eficacia similar en lo que se refiere a la prevención del embolismo pulmonar fatal postoperatorio (GRUBER et al, 1980). Asimismo, en otros estudios se han obtenido resultados similares con el dextrano y la asociación de heparina-dihidroergotamina en cirugía ortopédica (GRUBER, 1982), así como con los anticoagulantes orales utilizados en fracturas de cadera (GRUBER, 1985).

De todo lo expuesto anteriormente, puede deducirse de acuerdo con BERGENTZ (1978b), que el dextrano parece ser más efectivo para la prevención del embolismo pulmo-

nar fatal y probablemente no fatal, que en la reducción de la incidencia de presentación de TVP postoperatorias, especialmente las detectadas mediante test de captación de fibrinógeno.

Para BROWSE (1977), la explicación a esta aparente discordancia en los resultados radica en que el dextrano, al no poseer una actividad anticoagulante intrínseca, no evita la trombosis inicial. Sin embargo, gracias a su efecto de transformación de la fibrina en una variedad más accesible a la fibrinolisis, evita el desarrollo de grandes trombos y reduce el porcentaje y gravedad de los cuadros de embolismo pulmonar.

En la actualidad es muy utilizado en cirugía ortopédica y traumatológica, siendo una alternativa válida a los anticoagulantes orales en estos casos (HIRSH, 1981). En cuanto a los pacientes sometidos a cirugía general, el dextrano es el método más utilizado en los países nórdicos (BERGQVIST, 1985), pero no lo es tanto en el resto de los países, en los que se ha impuesto la HBD para la prevención de la ETV en este tipo de pacientes. En cualquier caso, autores anglosajones con gran experiencia en este campo lo consideran una alternativa válida a la HBD, sobre todo en pacientes de riesgo trombótico moderado o alto (HIRSH, 1981; SALZMAN, 1983; RUCKLEY, 1985).

4.- ASPECTOS PRACTICOS DE LA UTILIZACION DEL DEXTRANO PARA LA PREVENCIÓN DE LA ETV POSTOPERATORIA

4.1- PREPARADOS Y DOSIS

Los preparados comercializados para su uso clínico en nuestro país son el *Macrodex*[®] (dextrano 70) y el *Rheomacrodex*[®] (dextrano 40), el primero a una concentración de 6% y el segundo, de 10%. Ambos se presentan en envases de 500 ml de solución glucosada al 5% o salina al 0,9%, dispuestos para su infusión intravenosa.

Hay mayor experiencia con el dextrano 70 en lo que se refiere a prevención de ETV postoperatoria; sin embargo, JANSEN (1972) no ha apreciado diferencias significativas en su eficacia tromboprolifáctica en comparación con el dextrano 40, a igual volumen administrado.

Las dosis de dextrano y pautas de administración utilizadas para la profilaxis de las trombosis venosas postoperatorias son muy variadas. Hay unanimidad en cuanto que la infusión intravenosa debe comenzar con la inducción anestésica o incluso antes, continuando durante la intervención. De esta forma se obtiene un efecto antitrombótico precoz en una fase en la que comienzan a producirse muchas de la trombosis y además, con el dextrano se beneficia al paciente por el efecto expansor del plasma, gracias al cual se pueden reducir las necesidades de transfusión sanguínea intraoperatorias (BERGENTZ, 1978b).

En nuestro país, VARA-THÖRBECK y cols. (1986) han demostrado, que mediante la "hemodilución moderada normovolémica" realizada con dextrano, se reduce la cantidad de sangre a transfundir en pacientes sometidos a cirugía de la cadera.

La mayoría de los autores recomiendan administrar estos primeros 500 ml de preparado en unas 2-6 horas, dependiendo de las condiciones hemodinámicas y situación de funcionalismo cardíaco del paciente (ATIK et al, 1970; LJUNGSTRÖM, 1983a).

Algunos autores son partidarios de aportar otros 500 ml durante el periodo postoperatorio inmediato, con lo que la cantidad total recibida por el paciente en el día de la intervención sería de 1.000 ml (SMITH et al, 1978; GRUBER et al, 1980; FREDIN et al, 1984). Esta dosis inicial se sigue de otros 500 ml el primer día postintervención, siguiendo con la misma cantidad a días alternos mientras el paciente permanezca inmobilizado (BERGENTZ, 1978b; BERGQVIST, 1983).

4.2.- PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Se consideran contraindicaciones absolutas para la administración del dextrano, las diátesis hemorrágicas ,como la trombocitopenia severa y la enfermedad de von Willebrand. Tampoco debiera utilizarse en pacientes con tratamiento heparínico -ya que se potencian sus efectos

(BLOOM y BREWER, 1968)- ni en situaciones de uremia severa. En este último grupo se podría ajustar la dosis según el grado de insuficiencia renal, pero nunca se administrará dextrano en caso de anuria.

En cardiópatas se ajustará la dosis mediante monitorización de la presión venosa central y gasto urinario, para evitar una descompensación de la precarga que provoque una insuficiencia cardíaca congestiva.

Para reducir la posibilidad de reacciones anafilácticas inducidas por el dextrano, es prudente evitar su administración a pacientes con historia previa de alergias o asma broquial (FANOUS, GRAY y FELMINGHAN, 1977; RUCKLEY, 1978) y en cualquier caso, recurrir a la inhibición hapténica propuesta por MESSMER y cols. (1980).

El dextrano puede inducir una aglutinación de hematíes "in vitro" que altere las pruebas de compatibilidad sanguínea cruzada (MAIER y CARRICO, 1986).

5.- EFECTOS ADVERSOS DEL DEXTRANO

5.1.- COMPLICACIONES HEMORRAGICAS

En los primeros estudios clínicos en los que se utilizó el dextrano no se refirieron complicaciones hemorrágicas destacables. JANSEN (1972) no apreció un aumento significativo de las pérdidas hemáticas operativas en comparación con la administración de suero

glucosado. Tampoco hubo un mayor sangrado intraoperatorio en los pacientes estudiados por SMITH y cols. (1978), aunque sí aumentó el porcentaje de hematomas de la herida y pérdidas por los drenajes. En un estudio similar a este, BERGGQVIST y HALLBÖÖK (1980) no apreciaron tales diferencias entre el grupo tratado y el control.

En general, la mayoría de los autores que han comparado el dextrano con la heparina a dosis profilácticas, han referido más complicaciones hemorrágicas con la heparina (GRUBER et al, 1977; BERGGQVIST y HALLBÖÖK, 1980). En el reciente estudio multicéntrico de GRUBER y cols. (1980) se obtuvieron resultados similares a los referidos, pero el grupo que recibió dextrano precisó mayor número de transfusiones que los heparinizados; aunque esto es atribuido por BERGGQVIST (1982) a la reducción en el hematocrito secundaria a la hemodilución inducida por el dextrano, lo cual aumentó el porcentaje de casos en los que se indicó la transfusión, aunque la necesidad real de la misma fuera cuestionable.

Recientemente, FREDIN y cols. (1984) refieren un 7% de complicaciones hemorrágicas en pacientes que recibían heparina y dihidroergotamina, frente a ningún caso entre los que recibieron dextrano. Comparando los mismos fármacos, GRUBER (1982) refiere un porcentaje de este tipo de complicación de 5,1% y 7,4%, respectivamente.

En un análisis retrospectivo, este mismo autor (GRUBER, 1985) encuentra diferencias significativas entre el dextrano y los cumarínicos en cuanto a complicaciones hemorrágicas leves se refiere (7,5% y 20%, respectivamente), pero no en las formas graves (3,5% y 4%).

Se considera que a dosis menores de 1,5 g por KG de peso y día de dextrano 70 y de 2 g de dextrano 40, no se aprecia un aumento significativo en la incidencia de complicaciones hemorrágicas.

Para LJUNGSTRÖM (1983), a las dosis recomendadas es menos frecuente encontrar este tipo de problemas que con fármacos con actividad directamente anticoagulante.

5.2.- REACCIONES ALERGICAS

Conocidas desde que se iniciara su utilización clínica, las reacciones alérgicas al dextrano pueden ser de intensidad y características muy variables. Con objeto de permitir su cuantificación, RING y MESSMER (1977) han establecido una escala de severidad para las denominadas *reacciones anafilactoides inducidas por el dextrano*, cuyos grados son los siguientes:

I.- Reacción cutánea y/o leve elevación de la temperatura.

II.- Reacción cardiovascular evidente, pero sin riesgo para la vida del paciente (taquicardia,

hipotensión). Transtornos gastrointestinales.

III.- Shock, espasmo de la musculatura lisa con riesgo para la vida.

IV.- Parada cardíaca y/o respiratoria.

Característicamente, esta reacción anafilactoide se presenta al poco tiempo de comenzar a administrar el dextrano y cuando se ha infundido una pequeña cantidad (BERGENTZ, 1978b), siendo tanto más grave cuanto más precoz sea su aparición (BERGQVIST, 1983).

Parecen ser especialmente propensos los asmáticos (FANOUS, GRAY y FELMINGHAN, 1977) y los varones de edad avanzada con patología cardiopulmonar o procesos inflamatorios crónicos (LJUNGSTRÖM, 1983).

La incidencia de este cuadro es variable según los criterios diagnósticos utilizados. En un estudio prospectivo, RING y MESSMER (1977) encontraron una incidencia de 0,008% para el dextrano, frente a un 0,003% para las soluciones protéicas. En este estudio se apreció un porcentaje significativamente mayor de reacciones con el dextrano 70 respecto al dextrano 40, en discrepancia con los resultados de LJUNGSTRÖM (1983) que no encontró tales diferencias. En cualquier caso, estas complicaciones se presentan con menos frecuencia con el dextrano que con las transfusiones sanguíneas, aunque pueden presentar mayor gravedad.

El mecanismo por el que se desencadenan estas reacciones parece estar relacionado con la presencia de anticuerpos circulantes reactivos frente al dextrano. Estos suelen ser inmunoglobulinas G y menos frecuentemente A y M, que forman inmunocomplejos, con la liberación ulterior de mediadores vasoactivos y activación de la cascada del complemento (MESSMER et al, 1980).

No siempre hay antecedentes de haber recibido dextrano, aunque en ocasiones puede producirse un contacto previo con el dextrano existente en el azúcar ingerido o contenido en ciertos aditivos alimenticios. Incluso se puede formar dextrano en la placa dental y a nivel intestinal, por acción bacteriana (MUDGE, 1982).

Se ha propuesto recurrir a la denominada inhibición hapténica para disminuir el riesgo de presentación de estas reacciones. Consiste ésta en la inyección previa al tratamiento con el dextrano 40 ó 70 (2 minutos antes), de 10-20 ml de una solución de dextrano monovalente con un peso molecular 1.000 (dextrano 1). El fundamento de esta técnica es conseguir que el hapteno monovalente ocupe las zonas reactivas de los anticuerpos, evitando la formación de inmunocomplejos peligrosos con las macromoléculas del dextrano de uso clínico. Se han referido muy buenos resultados hasta la fecha con esta sencilla medida, carente de efectos secundarios, reduciéndose hasta 15-20 veces la incidencia de apari-

ción de reacciones anafilactoides severas (LJUNGSTRÖM, 1983). En estudios recientes en los que se ha aplicado a todos los enfermos, no se ha referido ninguna reacción alérgica al dextrano 70 (FREDIN, et al, 1984).

Cuando se presenta una reacción anafilactóide inducida por el dextrano, se debe interrumpir la infusión de éste inmediatamente y suministrar oxígeno al paciente, así como soluciones cristaloides para restablecer la tensión arterial. Según la severidad del cuadro se puede recurrir a inyectar por vía intravenosa corticoides (0,3-1 g de prednisolona), adrenalina (0,05-0,1 mg e incluso teofilina, si fuese necesario (BERGENTZ, 1978b; BERGQVIST, 1983).

5.3.- SOBRECARGA CARDIACA

Debido al efecto expansor del plasma que ejerce el dextrano durante su infusión, puede haber riesgo de provocar una sobrecarga cardiaca, especialmente en pacientes de edad avanzada con una insuficiencia cardiaca latente. Para prevenir esta complicación y dado que la acción antitrombótica del dextrano no depende directamente del ritmo de infusión, se ajustará éste a la situación hemodinámica del paciente (BERGENTZ, 1978b).

5.4.- INSUFICIENCIA RENAL

En algunos casos, la infusión del dextrano (particularmente del de peso molecular inferior a 60.000) se sigue de un cuadro de insuficiencia renal. Esta se debe

a que las moléculas del dextrano, al ser fácilmente filtradas a través del glomérulo, pueden "taponar" la luz tubular y provocar una vacuolización reversible (nefrosis osmótica) del citoplasma de las células tubulares proximales (BERGQVIST, 1983), sobre todo en pacientes deshidratados que reciben dextrano 40.

Es importante evitar que el dextrano se concentre en la luz tubular, manteniendo para ello una elevada diuresis y suficiente flujo arterial renal, mediante el suficiente aporte hídrico al paciente (MAIER y CARRICO, 1986).

OTRAS ALTERNATIVAS ACTUALES A LA HEPARINIZACION PROFILACTICA CONVENCIONAL

1.- HEPARINOIDES Y ANALOGOS SEMISINTETICOS A LA HEPARINA

Además de la heparina, hay otros glucosaminos endógenos en el organismo con actividad anticoagulante, concretamente el heparán sulfato y el dermatán sulfato, que son polisacáridos sulfatados a los que se ha denominado *heparinoides*. Estas sustancias no han recibido en el pasado mucha atención en cuanto a su posible utilidad tromboprolifática, ya que presentan una escasa potencia anticoagulante "in vitro" en comparación con la heparina. No obstante, THOMAS y cols. (1977) demostraron que su potencial anticoagulante "in vivo" expresado mediante el ensayo anti-factor Xa, es al menos tan intenso como el de la heparina convencional.

Al parecer, estos glucosaminos aceleran la acción de la antitrombina. Así por ejemplo, el heparán sulfato está presente en la superficie de las células endoteliales vasculares y algunas de sus fracciones se pueden unir a la antitrombina y ejercer una potente acción inhibitoria sobre el factor Xa (THOMAS y cols., 1979). Esta biodisponibilidad de sustancias heparinoides cerca de la interfase sangre-endotelio puede permitir que la antitrombina se active en los sitios en que es más

necesaria, protegiendo así al vaso contra la formación de trombos.

El aumento de actividad de la antitrombina inducida por los heparinoides es la base teórica en la que se fundamenta la utilización de estas sustancias para la prevención de la ETV (THOMAS, 1982).

Recientemente BUCHANAN y cols. (1985) han demostrado experimentalmente que el dermatán sulfato inhibe eficazmente la formación de trombos venosos en las venas yugulares del conejo, sin afectar apenas al tiempo de trombina.

Se han podido detectar mediante espectroscopia por resonancia magnética nuclear (RNM) niveles considerables de dermatán sulfato en los preparados comerciales de heparina, que varían mucho en su cuantía entre diversos fabricantes, e incluso en los preparados del mismo laboratorio (PERLIN y cols., 1987).

La posibilidad de disponer de un fármaco que favorece los mecanismos naturales de defensa del organismo frente a las trombosis (antitrombina), sin afectar apreciablemente los resultados de las pruebas clásicas de coagulación, ha estimulado la investigación en este sentido, con objeto de poder conseguir heparinoides semisintéticos para su uso clínico. Así pues, han aparecido gran número de análogos semisintéticos a la hepari-

na, más homogéneos que ésta y con mayor actividad frente al factor Xa. Uno de ellos, conocido como SSHA-A 73025 y aislado del tracto respiratorio vacuno, ha sido comparado con la heparina convencional. Este compuesto, con un peso molecular de 7.000, podría actuar "in vivo" liberando el heparán sulfato presente en la superficie de las células endoteliales. En un estudio prospectivo y randomizado, KAKKAR y cols. (1978) han comparado este heparinoide con la HBD en 200 pacientes sometidos a cirugía general electiva, detectando mediante fibrinógeno marcado un 6,3% de TVP en el grupo que recibió el análogo frente a un 12% en el heparinizado, no siendo ésta una diferencia estadísticamente significativa. El porcentaje de complicaciones hemorrágicas fué similar en ambos grupos. Estos mismos autores han investigado también los efectos de ambos compuestos sobre diversos parámetros de coagulación, demostrando que el análogo consigue niveles de actividad plasmática anti-factor Xa y antitrombina significativamente mayores a los obtenidos con la heparina. Por el contrario, no hay diferencia en la prolongación del TPTa.

Con objeto de poder evaluar a gran escala la seguridad y eficacia de este análogo frente al embolismo pulmonar, se ha organizado un estudio multicéntrico que incluirá 6.000 pacientes, que se repartirán de forma aleatoria en tres grupos, que recibirán heparina sódica, heparina cálcica o el heparinoide semisintético (KAKKAR,

1983).

El pentosano polisulfato es otro heparinoide que parece ser tan efectivo como la HBD y que tiene la ventaja adicional de que puede ser administrado por vía oral (JOFFE, 1976).

La investigación de este tipo de sustancias está aún en una fase preliminar, pero probablemente se produzca en los años venideros una rápida expansión de los heparinoides en el campo de la prevención de la ETV.

2.- COMBINACION DE HEPARINA Y DIHIDROERGOTAMINA

2.1.- FUNDAMENTOS

Dado que la tendencia hipercoagulable y el éstasis venoso asociado al daño de la pared vascular, son los factores más importantes que intervienen en la patogenia de la ETV. Se han desarrollado numerosos métodos farmacológicos dirigidos a contrarrestar dicha hipercoagulabilidad, así como métodos físicos que intentan reducir el éstasis. A principios de los años setenta, varios autores alemanes investigan la dihidroergotamina, un alcaloide natural de la ergotina, y demuestran que ejerce una potente acción vasoconstrictora, más marcada sobre los vasos de capacitancia de los miembros, es decir, sobre el sistema venoso profundo, pero ejerciendo una mínima influencia -a ciertas dosis- sobre la filtración capilar y la resistencia arterial periférica (ME-

LLANDER y NORDENFELT, 1970). Ante estos efectos, BUTTERMAN (1975) estudia la utilidad de este fármaco frente a la ETV, demostrando su eficacia frente a un grupo control. Simultáneamente, HÖR y cols. (1976) lo asocian a la heparina subcutánea a dosis profilácticas y obtienen unos resultados muy favorables, que atribuyen al sinergismo que la asociación de estos dos fármacos ejerce, al corregir conjuntamente la hipercoagulabilidad y el estasis venoso.

Se ha demostrado experimentalmente que la dihidroergotamina logra evitar la aparición de microfisuras en el endotelio venoso. Estas han podido ser observadas mediante microscopía de barrido electrónico en las venas yugulares y femorales de perros sometidos a prótesis de cadera, y tienen un tamaño proporcional al grado de dilatación venosa. Pues bien, estas zonas de lesión endotelial, cuya aparición previene la dihidroergotamina, sirven de estímulo a la adhesión plaquetaria y con ello, al inicio de una trombosis (COMEROTA, STEWART y WHITE, 1985).

En 1976, SAGAR y cols. y posteriormente KAKKAR y cols. (1979), supusieron que al evitar el estasis venoso, la dihidroergotamina reduciría la generación de trombina y con ello la neutralización de un porcentaje importante de la heparina administrada. Demostraron estos autores que con esta asociación medicamentosa se

alcanzaban niveles más altos de heparinemia que con la misma dosis de heparina por sí sola, lo que podría influir favorablemente en su eficacia profiláctica. Mas recientemente, otros autores no han confirmado estos resultados, al no apreciar diferencias significativas en los niveles plasmáticos de heparina cuando se asocia la dihidroergotamina (BEERMANN y LAHNBORG, 1981; SCHRAN y cols., 1983).

2.2.- ESTRUCTURA Y FARMACOCINETICA

La dihidroergotamina es un derivado semisintético de la ergotamina -un alcaloide natural obtenido del cornezuelo de centeno- que se consigue preparar mediante hidrogenación catalítica y que posee propiedades farmacológicas algo diferentes a su alcaloide natural. Así, mientras la ergotamina ejerce un intenso efecto vasoconstrictor sobre arterias y venas, la dihidroergotamina -que se comporta como agonista parcial de los receptores alfa-adrenérgicos de las venas- lleva a cabo esta acción solamente sobre estos vasos. Además actúa como antagonista de los receptores triptaminérgicos y dopaminérgicos (RALL y SCHLEIFER, 1982).

Después de una hora de la inyección subcutánea de 1,5 mg de dihidroergotamina y 15.000 UI de heparina, los niveles plasmáticos máximos son de 0,3 UI/ml para la heparina y de 2,1 nanogramos/ml para la dihidroergotamina.

La dihidroergotamina se absorbe completamente cuando se administra por vía subcutánea, su acción comienza aproximadamente a los 15 minutos de su inyección, y dura unas 12 horas; aunque la vida media biológica es de 3-5 horas. Es metabolizada principalmente en el hígado y sus metabolitos se eliminan en su mayor parte por las heces (EDITORIAL, 1985).

2.3.- PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

La dihidroergotamina administrada a bajas dosis por vía subcutánea incrementa el tono venoso sin afectar al músculo liso arteriolar.

En situaciones de marcado aumento del tono simpático, como ocurre en el shock séptico o en el hipovolémico, la dihidroergotamina puede -incluso a dosis profilácticas (0,5-0,7mg)- provocar una vasoconstricción arterial que podría ocasionar una isquemia peligrosa.

El aumento del tono venoso se traduce en una reducción del calibre de las principales venas de los miembros inferiores, demostrado flebográficamente por KAKKAR y cols. (1985). En relación directamente proporcional a este efecto, STAMATAKIS y cols. (1977) demuestran una aceleración significativa del flujo sanguíneo en las pantorrillas, utilizando para ello la técnica de aclaramiento de ¹³³Xe.

Se han propuesto otras acciones de la dihidroergo-

tamina que podrían contribuir a su efecto tromboprolifáctico. Algunos autores han demostrado que este fármaco, por sí solo es capaz de prolongar significativamente el TPT, así como elevar la acción antitrombina plasmática, en comparación con pacientes que no reciben este tratamiento (SVANBERG y cols., 1980; KAKKAR y cols., 1985).

Según SVANBERG y cols. (1980), la dihidroergotamina puede prevenir la supresión de la actividad fibrinolítica de la pared venosa -habitual durante el periodo postoperatorio- así como reducir los niveles de beta-tromboglobulina y fibrinopéptido A, elevados durante la intervención en los pacientes controles, como demostraron KAKKAR y cols. (1985). Estos mismos autores han podido comprobar que la dihidroergotamina reduce a la mitad la agregación plaquetaria inducida por ADP o adrenalina, y que asimismo logra inhibir de forma apreciable la producción plaquetaria de tromboxano B tras estos estímulos.

Para COMEROTA y cols. (1985) la dihidroergotamina es eficaz frente a la ETV al actuar sinérgicamente con la heparina, no solo reduciendo el éstasis venoso, sino también contrarrestando de forma significativa la hipercoagulabilidad a nivel local y probablemente general.

2.4.- EXPERIENCIA CLINICA COMO METODO PREVENTIVO DE LA ETV POSTOPERATORIA

Los primeros estudios prospectivos llevados a cabo en series amplias de pacientes sometidos a cirugía general se realizan en Alemania, demostrándose en ellos que la dihidroergotamina es eficaz para prevenir la ETV postoperatoria (BUTTERMAN, 1975; HOR y cols., 1976).

Posteriormente, en el Reino Unido, EAKKAR y cols. (1979) refieren mejores resultados con la heparina a bajas dosis que con la dihidroergotamina sola.

Recientemente, PEDERSEN y CHRISTIANSEN (1983) refieren un 18% de TVP postoperatorias en los pacientes que reciben heparina (5.000 UI) y dihidroergotamina (0,5mg) cada 12 horas, frente a 12% en los que solo reciben 5.000 UI de heparina cada 8 horas, no siendo significativas tales diferencias.

Con objeto de poder estudiar con amplitud la eficacia tromboprolifáctica de esta asociación, se ha desarrollado un importante estudio multicéntrico en los Estados Unidos, en el que participaron 15 hospitales (MULTICENTER TRIAL COMMITTEE, 1984). Se incluyen en dicho estudio 625 pacientes sometidos a cirugía abdominal y que se reparten en los grupos siguientes de forma aleatoria: un grupo placebo y otros cuatro que reciben 2 horas antes de la intervención y luego cada 12 horas durante al menos 5 días: 1) 0,5 mg de dihidroergotamina; 2) 5.000 UI de heparina sódica; 3) una asociación de las dos anteriores y por último, 4) otro grupo que recibe

2.500 UI de heparina y 0,5 mg de dihidroergotamina. Mediante el test de fibrinógeno marcado se detecta una incidencia de TVP postoperatoria de 24,1% en el grupo placebo, 19,2% en el que solo recibe dihidroergotamina, 17,3% en el grupo HBD, 17,1 en los que asocian dihidroergotamina con 2.500 UI de heparina y 9,2% en los que asocian 5.000 UI. Es este último grupo el que muestra diferencias estadísticamente significativas con el resto de los grupos tratados ($p < 0,05$) y más acusadamente, con el grupo placebo ($p < 0,0003$). En este estudio no se observaron diferencias significativas entre los distintos grupos en cuanto a las pérdidas hemáticas intra o postoperatorias. Sí es de destacar que en el grupo heparina-dihidroergotamina falleció un paciente a causa de una necrosis intestinal, en la que pudo influir el efecto vasoconstrictor de la dihidroergotamina.

Un resultado que llama la atención en este estudio es la escasa eficacia que demuestra la HBD administrada aisladamente. Aunque los autores han pretendido justificar esto atribuyendo tal incidencia al alto riesgo trombótico de los pacientes investigados, los porcentajes de TVP del grupo placebo no avalan tal explicación.

Los mismos autores han llevado a cabo otro ensayo multicentrico, en el que añaden al estudio anterior un centenar de casos sometidos a cirugía pélvica y torácica (DISERIO y SASAHARA, 1985). Los resultados son superpo-

nibles a los del anterior, aunque un hallazgo interesante de éste último, es la escasa proporción de pacientes que sufren TVP de localización proximal en el grupo que recibe 5.000 UI de heparina y 0,5 mg de dihidroergotamina (5,5%), en comparación con el grupo placebo (10%).

Ante los resultados obtenidos, los autores norteamericanos antes citados recomiendan esta asociación en pacientes de riesgo tromboembólico sometidos a cirugía general.

También se ha ensayado esta asociación en cirugía electiva de cadera, con resultados menos favorables que en cirugía general, aunque se ha mostrado superior a la heparina sola e incluso al dextrano, siendo los resultados más discutibles en lo que se refiere a las fracturas de cadera. En la TABLA 10 se recogen los resultados de varios estudios llevados a cabo en cirugía general y de cadera.

En relación con la prevención del embolismo pulmonar, HOR y cols (1976) realizaron gammagrafía de perfusión a los pacientes con TVP demostrada, encontrando signos de embolismo en el 50% de los controles y en el 30% de los que recibieron heparina-dihidroergotamina. Con la misma finalidad, GRUBER (1982) ha encabezado otro estudio multicéntrico en el que se han incluido 8.000 pacientes sometidos a cirugía urgente y electiva de cadera, que se dividieron en dos grupos, uno que recibió

AUTORES	Nº	Incidencia de presentación de TVP			
		CONTROL	DHE	HBD	HDE-5.000
<u>CIRUGIA GENERAL:</u>					
BUTTERMAN (1975)	106	35	9*	-	-
HOR y cols. (1976)	632	36	13*	16*	8,8*
KAKKAR y cols. (1979)	100	-	20	4*	-
PEDERSEN y CHRISTIANSEN (1983)	100	-	-	18	12
DISERIO y SASAHARA (1985)	744	24,5	19,8	16,8	9,4*
VETH y cols. (1985)	229	-	-	12,3	8,7
<u>CIRUGIA ELECTIVA DE CADERA:</u>					
STAMATAKIS y cols. (1977)	100	-	-	52	20*
SCHONDORF y WEBER (1980)	162	-	-	14,5	3,8
MORRIS y HARDY (1981)	81	-	56	22	4*
BERGQVIST y cols. (1980)	168	39	-	-	10*
			DEXTRANO	DEXTRANO-DHE	HDE-5.000
<u>CIRUGIA ELECTIVA DE CADERA:</u>					
FREDIN y cols. (1984)#	116	50	-	-	46
<u>FRACTURAS DE CADERA</u>					
BERGQVIST y cols. (1984)	68	30	3*	-	-
FREDIN y cols. (1985)#	65	18,5	35	-	-

* incidencia menor con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$)
 # diagnóstico realizado mediante flebografía

TABLA 10: Resultados obtenidos por diferentes autores con la utilización de dihidroergotamina (DHE) administrada aisladamente o asociando 5.000 UI de heparina (HDE-5.000) o dextrano 70 en diferentes tipos de cirugía.

esta combinación y otro, al que se administró dextrano 70. Se ha investigado el nº de casos de embolismo pulmonar fatal, sin apreciar diferencia significativas entre ambos grupos.

En conclusión, la asociación de heparina y dihidroergotamina parece ser más eficaz frente a las TVP postoperatorias que la heparina por sí sola, sobre todo en pacientes con riesgo trombótico elevado, aunque está por demostrar si es también preferible para evitar el embolismo pulmonar fatal.

2.5.- ASPECTOS PRACTICOS DE LA UTILIZACION PROFILACTICA DE LA HEPARINA-DIHIDROERGOTAMINA

2.5.1.- Preparados y pautas de administración

El único preparado disponible que contiene ambos principios activos en el mismo vial, es el comercializado por el laboratorio Sandoz, con el nombre de *Embolex*[®] en Estados Unidos y *Heparin-dihydergot*[®] en los países europeos. Se presenta en ampollas monodosis que contienen 0,7 ml de una solución estéril con 0,5 mg de mesilato de dihidroergotamina, 5.000 UI de heparina sódica y 7,46 mg de lidocaína. Hay también ampollas que se diferencian únicamente en que contienen la mitad de la heparina, es decir 2.500 UI.

La pauta de administración recomendada para este compuesto consiste -al igual que con la HBD- en inyectar

uno de los viales (con 2.500 ó 5.000 UI de heparina), por vía subcutánea dos horas antes de la intervención, seguida de la misma dosis por la misma vía cada 12 horas, durante 5-7 días.

En general son mejores los resultados con las ampollas que contienen 5.000 UI de heparina. Los resultados obtenidos con la asociación de heparina más dihidroergotamina cada 12 horas son superponibles, e incluso mejores que los conseguidos con heparina sola cada 8 horas, con menor riesgo hemorrágico al ser menor la cantidad de anticoagulante que recibe el paciente (KAKKAR y cols., 1979).

2.5.2.- Contraindicaciones y precauciones

Debido a los efectos de la heparina y la dihidroergotamina, esta asociación se considera contraindicada en pacientes que sufren algunas de las circunstancias que se detallan a continuación:

- Patología arterial periférica.
- Insuficiencia coronaria (antecedentes de angina o infarto de miocardio).
- Hipertensión arterial severa.
- Insuficiencia renal o hepática.
- Sepsis.
- Trombocitopenia o coagulopatías hemorrágicas.

Aparte de estas contraindicaciones absolutas, se debe evitar su administración a pacientes embarazadas, dado el efecto oxitócico de los alcaloides de la ergotina (EDITORIAL, 1985a). Asimismo, conviene evitar su utilización cuando el paciente ha recibido en los últimos 7-10 días, medicación antiagregante plaquetaria (acetilsalicílico, fenilbutazona, etc.) o que interfiere la coagulación sanguínea (dextrano, anticoagulantes orales, etc.).

Se ha demostrado que hay una interacción entre los alcaloides de la ergotina y los antibióticos macrólidos, que resulta en una elevación de los niveles plasmáticos de dihidroergotamina.

El empleo simultáneo de dihidroergotamina con agentes beta-bloqueantes y con dopamina puede aumentar la toxicidad de aquella (EDITORIAL, 1985b).

2.6.- EFECTOS ADVERSOS

La hemorragia es la complicación más frecuentemente observada cuando se utiliza la asociación de heparina (5.000 UI) y dihidroergotamina (0,5 mg). Sin embargo, los autores con gran experiencia con esta asociación no refieren un aumento estadísticamente significativo de hemorragias intra o postoperatorias (KAKKAR y cols., 1979; DISERIO y SASAHARA (1985). Incluso hay autores que han encontrado menos pérdidas hemáticas en los pacientes tratados que en los controles (MORRIS y

HARDY, 1981).

En general, estas complicaciones son evitables si se comprueba la normalidad de las pruebas de coagulación antes de la intervención.

Ocasionalmente la inyección de este preparado puede producir escozor local, así como sensación nauseosa, taquicardia o bradicardia, todas ellas transitorias

Debido a un anormalmente acusado efecto vasoconstrictor de la dihidroergotamina sobre las arterias, muy raras veces se han referido casos de intenso vasoespasmo que conduce a una situación de isquemia tisular. Esta se traduce clínicamente las más de las veces por una sensación de entumecimiento y hormigueo en los dedos de las manos o los pies, dolor muscular, e incluso dolor precordial. Excepcionalmente la situación es más grave y se llega a la necrosis y amputación de parte de un miembro (CUNNINGHAM y cols., 1984; GATTERER, 1986) y hasta a la muerte del paciente por surgir gangrenas viscerales (VAN DEN BERG y cols., 1982; DISERIO y SASAHARA, 1985). Asimismo se han descrito casos de fallecimiento por infarto agudo de miocardio sin que se haya podido demostrar una oclusión de las coronarias en el estudio necrótico, en estos casos la causa parece ser el espasmo de estas arterias (REM, 1987).

Afortunadamente, la frecuencia de estas complicaciones es mínima, habiéndose publicado alrededor

de una veintena de casos en la literatura mundial entre muchos millones de pacientes que recibieron esta combinación medicamentosa. Se supone que la incidencia de aparición de estos cuadros isquémicos graves no supera el 0,001%. Es de destacar que son frecuentes en pacientes jóvenes, de menos de 40 años, que sufren gran inestabilidad hemodinámica (CUNNINGHAM y cols., 1984).

El tratamiento indicado ante un cuadro de vasoespasmo inducido por la dihidroergotamina, consiste en la inmediata suspensión del fármaco -manteniendo la heparina- aplicar abrigo al miembro afecto y hasta recurrir a la administración intraarterial de vasodilatadores como nitritos (y preferiblemente nitro-prusiato). Las prostaciclinas pueden ser muy eficaces, pero la experiencia es aún escasa en estas situaciones.

3.- HEPARINA A DOSIS ULTRABAJAS

Tras demostrar que la heparina administrada por vía intravenosa a dosis de 1 UI por Kg de peso es capaz de reducir la adhesividad plaquetaria (NEGUS, PINTO y SLACK, 1971), NEGUS y cols.(1980) llevaron a cabo un estudio randomizado y prospectivo en 105 pacientes quirúrgicos, divididos en un grupo placebo, al que se administró suero salino isotónico, y otro que recibió desde el momento de la inducción anestésica, una infusión continua de heparina a dosis de 1 UI por Kg de peso y hora, con un volumen total de líquido administrado

igual al grupo placebo. Esta infusión se mantuvo, según los requerimientos de fluidoterapia de los paciente, entre 48 horas y 5 días. Pues bien, mediante test de captación de fibrinógeno marcado se detectaron TVP postoperatorias en el 22% de los casos del grupo placebo y en el 4 % de los heparinizados, lo que representa una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Para estos autores esta pauta de dosificación es altamente eficaz, reduciendo en un 80% la incidencia de ETV postoperatoria sin riesgo hemorrágico alguno, por lo que proponen que se realicen estudios en este sentido con series que incluyan mayor número de pacientes.

4.- HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

En una reciente reunión organizada en Washington por el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos y dedicada a la prevención de la ETV, se llegó a la conclusión de que la heparina, adecuadamente utilizada, representa la medida profiláctica más eficaz frente a este problema (EDITORIAL, 1986; ROBERTS, 1987)). Sin embargo, son todavía muchos los médicos y sobre todo, los cirujanos, que se muestran reacios a su empleo por miedo a las complicaciones hemorrágicas.

Intentando conseguir heparinas eficaces, pero a su vez carentes de efectos secundarios desfavorables, desde hace 10 años se viene investigando con fracciones hepa-

rínicas de bajo peso molecular. Estas se obtienen mediante cromatografía de afinidad sobre una matriz que lleva unida antitrombina. Así se consiguen aislar fracciones que representan aproximadamente el 10% de la molécula original de la heparina, con elevada afinidad por la antitrombina III. Dichas fracciones, de peso molecular entre 4.000 y 6.000, modifican escasamente los tests globales de coagulación (TPTa y tiempo de trombina), pero mantienen una elevada actividad contra el factor Xa. Así, mientras la heparina no fraccionada presenta una relación en su potencia anti Xa/ anti TPTa de aproximadamente 1, las de bajo peso molecular alcanzan cifras de hasta 4 o más (THOMAS, 1986).

4.1.-VENTAJAS TEORICAS DE LA HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

Se supone que la heparina de bajo peso molecular, al no modificar las pruebas convencionales de coagulación, manteniendo no obstante la acción inhibidora sobre el factor Xa, puede resultar más segura que la heparina convencional, manteniendo su eficacia tromboprolifática (THOMAS, BARROWCLIFFE y JOHNSON, 1980; HOLMER, 1980; VERSTRAETE, 1985).

Estas heparinas fraccionadas parecen presentar una mejor biodisponibilidad que la molécula original de heparina, ya que tras administrar dosis equivalentes por vía subcutánea, se alcanzan niveles más elevados en

plasma y que se mantienen durante más tiempo (medidos en concentración de glicosaminoglicanos). Esto permitiría administrar menores dosis y más distanciadas, incluso una dosis única diaria (VERSTRAETE, 1985).

La heparina de bajo peso molecular actúa menos sobre las plaquetas y ejerce menos influencia en la acción lipoproteínlipasa del plasma que la heparina no fraccionada. Además es neutralizada en mucho menor grado por los inhibidores plasmáticos de la heparina, como el factor plaquetario 4 (HOLMER, 1980).

4,2.- EXPERIENCIA OBTENIDA FRENTE A LA ETV

Se han llevado a cabo en los últimos años numerosos estudios experimentales y clínicos, encaminados a comprobar si estas nuevas heparinas son realmente más eficaces y seguras.

En 1985, BUCHANAN y cols. demuestran en la Universidad canadiense de Hamilton, que una fracción octosacárida de heparina con actividad casi exclusiva anti factor Xa, ejerce una acción antitrombótica en los conejos menos eficaz que la heparina convencional. Esta falta de correlación entre la actividad anti factor Xa y el efecto real antitrombótico ha sido referida por otros autores con anterioridad (THOMAS y MERTON, 1982) y puede hacer pensar que quizás sea necesaria alguna secuencia oligosacárida adicional, no existente en estas cadenas tan cortas, para conseguir un efecto antitrombótico

eficaz (VERSTRAETE, 1985).

En otro modelo animal, DINESS y cols (1986) no encuentran diferencias significativas en cuanto a la prevención de trombosis, entre la heparina convencional y una de bajo peso molecular (LHN-1), si bien ésta modificó en menor grado el TPTa. Similares resultados obtuvieron BERGQVIST y NILSSON (1987) comparando la heparina convencional y una asociación de heparina de bajo peso molecular y dihidroergotamina.

La experiencia clínica con estas heparinas es muy escasa aún. Recientemente, KOLLER y cols (1986) han llevado a cabo un estudio comparativo en pacientes quirúrgicos en el que no se ha demostrado una mayor eficacia antitrombótica de la heparina de bajo peso molecular (KABI 2165) respecto a la no fraccionada. En este estudio se utilizó al principio una dosis de 7.500 UI diarias (medidas por la actividad anti-factor Xa), pero se presentó un porcentaje tan elevado de complicaciones hemorrágicas, que se tuvo que reducir dicha dosis a 2.500 UI. Tampoco han encontrado diferencias significativas -en cuanto a la eficacia trombofiláctica se refiere- SAMAMA y cols. (1988), comparando la heparina no fraccionada (5.000 UI cada 8 horas) y la enoxaparina, a diferentes dosis.

En una serie de cerca de 2.000 pacientes, KAKKAR y MURRAY (1985) han detectado mediante fibrinógeno marca-

do, un porcentaje de TVP postoperatorias de 7,5% en los que recibieron heparina no fraccionada y de 2,5% en los que recibieron una heparina de bajo peso molecular (CY216); esta diferencia es significativa para $p < 0,05$. En este estudio no se apreciaron diferencias en el porcentaje de complicaciones hemorrágicas entre ambos grupos.

Para THOMAS (1986), el hecho de que las heparinas de bajo peso molecular no se hayan mostrado tan seguras como se preveía, puede deberse a la dificultad que plantea su dosificación, al no existir un patrón internacional "standar" y no tener en cuenta la mayor biodisponibilidad -antes comentada- de este tipo de heparinas, que les hace tener una vida media más prolongada.

En conclusión, la experiencia acumulada hasta la fecha, aunque todavía corta, indica que la heparina de bajo peso molecular se muestra igualmente efectiva para la prevención de la ETV postoperatoria que la no fraccionada. Sin embargo, no se ha podido demostrar que sea más segura, por lo que la única ventaja evidente de este preparado es su dosificación más espaciada, que permite utilizarla con solo una dosis diaria. En palabras de SALZMAN (1986), *la heparina de bajo peso molecular representa una innovación importante en el tratamiento antitrombótico, pero que ha de ser todavía evaluada.*

FARMACOS QUE ALTERAN LA FUNCION PLAQUETARIA

La trombosis venosa es un fenómeno multifactorial en cuya patogenia intervienen elementos plasmáticos, celulares y vasculares, aceptándose que su génesis varía en los diferentes tramos vasculares, arteriales o venosos, e incluso dependiendo del nivel, proximal o distal.

En relación con las plaquetas, su relevancia parece ser mayor en las trombosis arteriales que en las venosas. En apoyo de este concepto hay recientes datos experimentales demostrando que la inducción de una trombocitopenia importante en el ratón, mediante la administración de suero antiplaquetario, protege a este animal del desarrollo de una trombosis arterial mientras que no previene la trombosis venosa (DE GAETANO, 1984).

Aunque la mayor parte del trombo venoso está constituido por hematíes englobados por redes de fibrina, hay evidencia histológica de que la agregación plaquetaria también juega algún papel -cuya importancia no está todavía bien determinada- en fases relativamente precoces de la trombosis. Por otra parte, se ha demostrado que se produce un consumo acelerado de plaquetas en pacientes con TVP demostradas (HARKER y SLICHTER, 1972).

Ante estos hallazgos, se ha supuesto que los fármacos que interfieren la función plaquetaria pueden ejercer un papel tromboprolifáctico en ciertos pacientes

de riesgo. Dada la buena tolerancia de estos agentes antiplaquetarios, así como la posibilidad de su administración oral, se han estudiado algunos de ellos de forma prospectiva y aleatoria. Así, se ha evaluado la eficacia tromboprolifáctica del ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfinpirazona, hidroxiclороquina y ticlopidina. Aunque en general los resultados han sido decepcionantes en cirugía general en lo que a eficacia profiláctica de la ETV se refiere, parecen reducir su incidencia (fundamentalmente el ácido acetilsalicílico) en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera (JAY y HULL, 1984).

1.- ACIDO ACETILSALICILICO

El ácido acetilsalicílico (*aspirina*) ha demostrado experimentalmente que es capaz de inhibir la liberación plaquetaria de sustancias como el adenosindifosfato (ADP), factor plaquetario 4 y ATP, normalmente inducida por el colágeno y la adrenalina. Esta inhibición es solo parcial cuando la inducción la ejerce la trombina (BERGQVIST, 1983). Al evitar la liberación del ADP, se inhibe a su vez la agregación plaquetaria y esto repercute en una prolongación del tiempo de sangría, dependiente de las dosis de aspirina administradas.

La aspirina -a bajas concentraciones- reduce la actividad ciclooxigenasa de las plaquetas al acetilar

este enzima. Esto ocurre de forma irreversible en el 90% de las plaquetas, puesto que al no poseer estos corpúsculos núcleo, no tienen capacidad de sintetizar de nuevo enzimas y el efecto antiagregante inducido por la aspirina dura toda la vida de la plaqueta afecta. Esto es detectable por una prolongación del tiempo de sangría que persiste de 2 a 7 días. Aunque el 10% de las plaquetas circulantes se renuevan cada día, y este porcentaje es suficiente para mantener el tiempo de sangría dentro de límites normales, parece que la aspirina podría bloquear también la actividad ciclooxygenasa de los megacariocitos, por lo que se producirían plaquetas ya acetiladas en la médula ósea, lo que justifica la referida modificación del tiempo de sangría (DE GAETANO, 1984).

La acetilación de la ciclooxygenasa inducida por bajas dosis de aspirina inhibe la conversión del ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos (PGG₂ y PGH₂), así como la acción del enzima tromboxanosintetasa, responsable de la síntesis del tromboxano A₂. Este último actúa como mediador de la liberación de ADP, estimulando así la agregación plaquetaria (FIGURA 16).

A dosis más altas, la aspirina acetila la ciclooxygenasa endotelial, lo que se traduce en una menor síntesis de la prostaciclina (PGI₂), potente inhibidor de la agregación plaquetaria. Este efecto es transitorio en el endotelio a diferencia de lo que ocurre en la

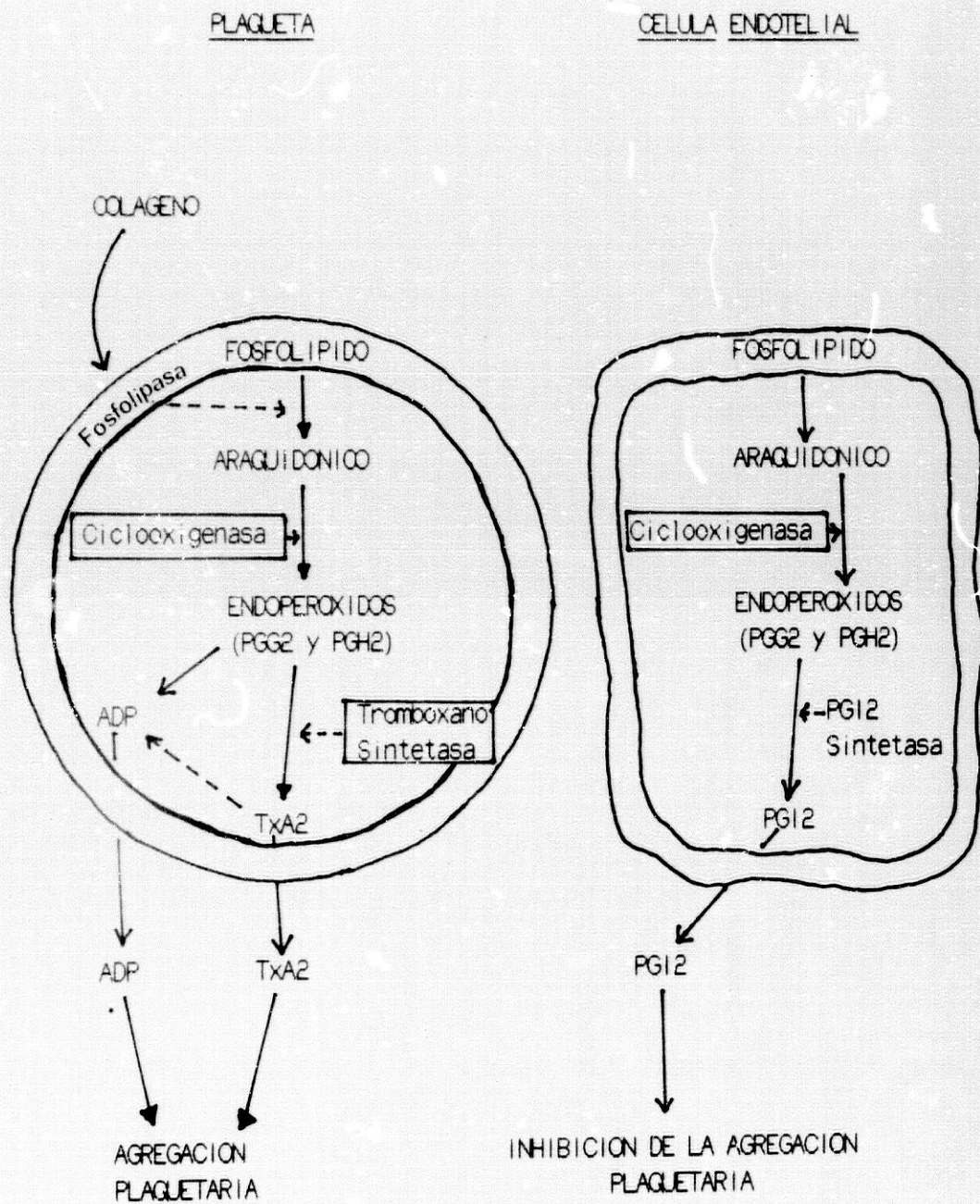


FIGURA 16: Mecanismo de acción de la ciclooxigenasa y tromboxano sintetasa a nivel de la plaqueta y célula endotelial (explicación en el texto).

plaqueta, ya que las células endoteliales son nucleadas y por tanto pueden sintetizar enzimas.

Parece ser que la ciclooxigenasa plaquetaria es mucho más sensible a la acción de la aspirina que el correspondiente enzima endotelial (BURCH y cols., 1978). Este hecho justificaría que la aspirina se administre a las dosis mínimas suficientes para inhibir la ciclooxigenasa plaquetaria, pero no la endotelial, puesto que se ha demostrado experimentalmente que a altas dosis, este fármaco ejerce una acción trombogénica (KELTON y cols., 1978). Para DE GAETANO (1984), no se ha podido obtener en el humano una disociación satisfactoria del efecto de la aspirina sobre plaquetas y endotelio.

La aspirina en general se tolera bien y provoca pocas complicaciones hemorrágicas (HARRIS y cols., 1977); sin embargo se debe evitar su asociación con medicamentos anticoagulantes como a heparina, por la posible potenciación de sus efectos (YETT, SKILLMAN y SALZMAN, 1978). En ocasiones puede provocar cuadros de dispepsia y pirosis e incluso hemorragia digestiva, por lo que es conveniente restringir su uso en pacientes afectos de patología ulcerosa gastroduodenal.

El primer ensayo clínico que obtuvo buenos resultados con la aspirina en la prevención de la ETV postoperatoria fué llevado a cabo por SALZMAN y cols. (1971) en pacientes sometidos a implantación de prótesis total

de cadera. Posteriormente, estos mismos autores refieren que la aspirina es casi tan eficaz como el dextrano y los anticoagulantes orales para prevenir la aparición de TVP proximales en este tipo de pacientes; aunque no observaron una reducción significativa en la incidencia de trombosis localizadas en las pantorrillas (HARRIS y cols., 1974). Este mismo grupo de trabajo de Boston destacó que los resultados son más favorables en los varones que en las hembras (HARRIS y cols., 1977) y recientemente han comparado la incidencia de TVP postoperatoria cuando se administran 1,2 ó 3 gramos de aspirina diarios, no apreciando diferencias significativas entre ambas pautas (HARRIS y cols., 1985).

En 1980, McKENNA y cols. demuestran que la aspirina es igualmente efectiva que la compresión neumática intermitente en cirugía protésica de cadera.

En un estudio prospectivo que incluyó 528 pacientes sometidos a esta intervención, JENNINGS y cols. (1976) no encontraron ningún caso de embolismo pulmonar fatal y sí 7 casos no fatales (1,3%).

Otros autores no han podido confirmar estos favorables resultados en el mismo tipo de pacientes utilizando dosis de aspirina de 1,2 g (STAMATAKIS y cols., 1978) ni de 2 g diarios (SOREFF y cols., 1975).

En cirugía general es muy escasa la experiencia con aspirina, pero en los pocos que se ha realizado no

se ha demostrado que este fármaco sea capaz de reducir la incidencia de la ETV postoperatoria de una forma significativa (MEDICAL RESEARCH COUNCIL, 1972; CLAGGET y cols., 1975).

Ante los resultados expuestos, no parece aconsejable recurrir a la aspirina como agente profiláctico de la ETV postoperatoria, con la posible excepción de los pacientes varones sometidos a cirugía electiva protésica de cadera (BERGQVIST, 1983; JAY y HULL, 1984).

2.- DIPIRIDAMOL

Este agente, que fué utilizado inicialmente como vasodilatador, ejerce un efecto inhibitor de la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno, adrenalina y trombina, que es reversible y dependiente de la dosis. Tal efecto parece deberse a su acción inhibitor de la fosofodiesterasa plaquetaria, lo que se traduce en un aumento en la concentración de adenosinmonofosfato (AMP) cíclico plaquetario que inhibe la función plaquetaria.

El dipiridamol además potencia la acción de la prostaciclina, activador del enzima adenilciclase, con lo que también se eleva el nivel de AMP cíclico. Esta interacción entre dipiridamol y prostaciclina podría explicar que un fármaco como éste, con escasa actividad antiagregante intrínseca, pueda poseer actividad anti-trombótica "in vivo" (DE GAETANO, 1984).

A grandes dosis reduce la producción de tromboxano A₂, pero no parece influir en la adhesividad plaquetaria (BERGQVIST, 1983).

Este fármaco se absorbe rápidamente por vía oral y posee una vida media plasmática de 2-3 horas.

Se ha investigado poco su eficacia preventiva de la ETV y los resultados conseguidos no han sido favorables (BROWSE y HALL, 1969; SALZMAN y cols., 1971).

Dado que la aspirina y el dipiridamol actúan a distintos niveles del metabolismo plaquetario, se han llevado a cabo estudios asociando ambos fármacos para conseguir un efecto sinérgico. Se ha demostrado que con un gramo de aspirina diario y 100 mg de dipiridamol cada 4 horas, se prolonga la supervivencia media plaquetaria, reducida en caso de trombosis por el elevado consumo plaquetario existente (KAKKAR, 1982).

La experiencia clínica obtenida con esta asociación ha sido positiva en algunos estudios que incluían pacientes sometidos a cirugía general (RENNEY, O'SULLIVAN y BURKE, 1976). Por el contrario los resultados han sido peores en cirugía de cadera (SILVERGLEID y cols., 1977).

Aunque el dipiridamol por sí solo sea inefectivo frente a la ETV postoperatoria, asociado a la aspirina puede ser más eficaz, aunque es todavía insuficiente la experiencia clínica disponible (SALZMAN, 1978; BERG-

QVIST, 1983).

3.- SULFINPIRAZONA

Es éste un agente antiinflamatorio no esteroideo, de estructura química similar a la fenilbutazona y que ejerce un efecto reductor en los niveles plasmáticos de ácido úrico.

A raíz de que se demostró que la sulfinpirazona prolonga la supervivencia plaquetaria y bloquea la agregación inducida por diversos estímulos, se estudió su mecanismo de acción sobre las plaquetas, llegándose a la conclusión de que este fármaco, o alguno de sus metabolitos, inhibe la acción de la ciclooxigenasa plaquetaria. A diferencia de la aspirina, la sulfinpirazona ejerce esta acción de forma reversible y no afecta, ni a grandes dosis, la síntesis de prostacina endotelial (DE GAETANO, 1984).

Es muy escasa la experiencia clínica respecto a su eficacia tromboprolifática. En un estudio comparativo, GRUBER y cols. (1977) demostraron que la sulfinpirazona es inferior en este sentido que la heparina o el dextrano. Para BERGQVIST (1983) no hay ninguna razón que justifique la utilización de la sulfinpirazona para prevenir la ETV.

4.- HIDROXICLOROQUINA

Este agente, utilizado como antipalúdico y antirreumático, se comporta como un eficaz antiagregante plaquetario "in vitro". Aunque se desconoce cual es el mecanismo por el que efectúa esta acción, se sospecha que pueda inhibir al enzima fosfolipasa A, responsable de la liberación del ácido araquidónico desde la membrana plaquetaria.

Se han referido buenos resultados en la prevención de la ETV en cirugía general (CARTER, EBAN y PERRET, 1971) y ortopédica (CHRISMAN y cols., 1976), aunque en este último grupo de pacientes, COCKE y cols. (1977) no confirmaron estos resultados.

5.- TICLOPIDINA

Este nuevo fármaco inhibe irreversiblemente la agregación plaquetaria inducida por el colágeno y ADP, así como la adhesividad plaquetaria. Prolonga significativamente el tiempo de sangría sin afectar al de coagulación. Podría ejercer estos efectos mediante un aumento de la concentración de AMP cíclico intraplaquetario, así como evitar la unión del fibrinógeno a la membrana de las plaquetas (DE GAETANO, 1984). En pacientes urológicos BROMMER (1981) ha obtenido mejores resultados con la ticlopidina que con los anticoagulantes orales en la prevención de la ETV postoperatoria.

OTROS METODOS PROFILACTICOS FARMACOLOGICOS

1.- ANCROD

Esta sustancia es un componente del veneno de la víbora malaya "*Agkistrodon rhodostoma*", que produce un cuadro de coagulopatía en un tercio de los pacientes a los que es inoculado. Se ha demostrado que el ancrod, de forma similar a la trombina, actúa también sobre el fibrinógeno, pero en vez de escindir los fibrinopéptidos A y B como hace aquella, el ancrod solo libera fibrinopéptido A. Como resultado de esta acción, la fibrina formada a partir de este fibrinógeno de estructura modificada es lisada más fácilmente por el sistema fibrinolítico. También a diferencia de la trombina, el ancrod no estimula el factor XIII, cuya función consiste en estabilizar a la fibrina polimerizada.

Tras la administración del ancrod se produce una rápida reducción en la concentración plasmática de fibrinógeno y aumenta la de fibrina y productos de degradación del fibrinógeno. Esta desfibrinogenización reduce la viscosidad plasmática y así mejora el flujo sanguíneo (GUSTAFFSON, APPELGREN y MYRVOLD, 1977).

Mediante una infusión continua intravenosa de ancrod, que comenzaba 4-12 horas antes de la intervención quirúrgica, BARRIE y cols. (1974) no pudieron demostrar efecto tromboprolifáctico alguno en pacientes con fractura de cadera. Por el contrario, LOWE y cols. (1979)

encontraron una reducción significativa en el porcentaje de TVP proximales detectadas mediante flebografía en un grupo similar de pacientes, utilizando ancrod por vía subcutánea.

Este preparado presenta las mismas contraindicaciones que los fármacos con actividad anticoagulante y además debe ser evitada su utilización en caso de patología del sistema fibrinolítico y en el embarazo.

Actualmente se considera muy inferior a la heparina como agente tromboprolifáctico, aunque todavía no se ha estudiado en detalle cual es su pauta óptima de dosificación (BERGQVIST, 1983).

2.- FARMACOS QUE ESTIMULAN LA ACTIVIDAD FIBRINOLITICA

Se ha demostrado que pacientes que sufren trombosis idiopáticas de repetición presentan reducida su actividad fibrinolítica plasmática como consecuencia de un bajo nivel de activador del plasminógeno en las paredes venosas (ISACSON y NILSSON, 1972). Por ello, se han investigado ciertos fármacos que estimulan la actividad fibrinolítica, con objeto de determinar su utilidad como agentes tromboprolifácticos.

Una diguanida -la fenformina- que se utiliza desde hace muchos años como hipoglucemiante oral y un esteroide anabólico, el etilestrenol, han demostrado experimentalmente que son capaces de estimular la capacidad

fibrinolítica del plasma (NILSSON, NILSSON y HEDNER, 1981). Así se han utilizado en combinación como profilaxis de la ETV postoperatoria, pero con resultados decepcionantes. Por ello, y por la necesidad de administrar estos fármacos desde varias semanas antes de la intervención para conseguir modificar la actividad fibrinolítica, se ha abandonado su uso con este fin.

Otro esteroide anabólico, el estanozolol, también en combinación con la fenformina, ha conseguido algunos resultados favorables frente a las flebitis superficiales idiopáticas por déficit de síntesis de activador del plasminógeno (JARRET, MORLAND y BROWSE, 1977); pero presenta las mismas desventajas que la sociación antes comentada, por lo que no se considera una alternativa eficaz a la heparina. Recientemente se ha referido que este esteroide eleva los niveles de antitrombina III, así como la actividad de la proteína C, tanto en voluntarios sanos, como en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal (PRESTON y cols., 1984).

3.- OTROS FARMACOS

La vitamina C corrige la fragilidad vascular y por ello se ha investigado como agente tromboprolifáctico, aunque sin que se haya mostrado efectiva (TAYLOR y cols., 1979).

La lidocaína previene la adhesión leucocitaria a

la pared venosa sin afectar directamente a la coagulación ni a la fibrinólisis (O'BRIEN, 1977). Mediante la infusión intravenosa preoperatoria de 1 mg por KG de peso , seguida de 2 mg por minuto durante 6 días, COOKE y cols. (1977) obtuvieron una reducción en la incidencia de TVP en cirugía de cadera, en comparación con un grupo control.

En la actualidad se está ensayando la antitrombina III, ya que sus niveles están reducidos en un porcentaje mal determinado de los pacientes que sufren ETV postoperatoria. La experiencia es todavía muy escasa con este fármaco, de muy difícil obtención, pero podría resultar un muy eficaz método tromboprolifáctico, sobre todo en pacientes con déficit congénito de esta proteína (MEDENBRITTH y TEIEN, 1979).

OBJETIVOS

En los capítulos previos hemos podido constatar que la ETV postoperatoria en cirugía general sigue constituyendo un importante problema, a pesar de los avances experimentados en las dos últimas décadas en relación a su prevención y diagnóstico precoz.

Aunque en un principio se tuvo la esperanza de que la heparinización profiláctica a bajas dosis podía reducir la incidencia de este proceso y especialmente de su complicación más grave -la embolia pulmonar-, lo cierto es que su utilización no se ha extendido entre los cirujanos generales tanto como cabría esperar. Las razones de esto son múltiples, aunque destacan las dudas respecto de su eficacia tromboprolifáctica y -sobre todo- el temor a las complicaciones hemorrágicas que la heparina pueda provocar en el paciente operado. Incluso, en algunas encuestas se ha demostrado que un porcentaje no despreciable de cirujanos estima que la frecuencia de la ETV postoperatoria (basada en los datos clínicos) no justifica la adopción de medidas preventivas farmacológicas (MORRIS, 1980; CONTI y DASBACH, 1982; BERGQVIST, 1985). Pero en realidad -como señalan COMEROTA y cols. (1985)- el diagnóstico basado solo en datos clínicos, subestima considerablemente la incidencia real de la ETV.

En la actualidad se están investigando otros fármacos que se proponen como una alternativa a la heparina convencional, como son las heparinas de bajo peso molecular, los heparinoides y la asociación de heparina

y dihidroergotamina, entre otros.

El método farmacológico preferido sigue siendo la heparinización a bajas dosis. No obstante, en los países nórdicos es el dextrano el agente más utilizado, al parecer con buenos resultados. Recientemente se ha propuesto la sustitución de la heparinización clásica por la asociación de heparina-dihidroergotamina, ya que ésta parece ser más eficaz y provoca menor número de complicaciones hemorrágicas, según se deduce de algunos estudios prospectivos multicéntricos (HÖR y cols., 1976; MULTICENTER TRIAL COMMITTEE, 1984; DISERIO y SASAHARA, 1985).

En nuestro país no está todavía comercializado el *Heparin-dihydergot*[®], único preparado disponible en el mercado europeo que incluye en la misma presentación la heparina y la dihidroergotamina.

No hemos encontrado en la revisión de la literatura ningún estudio llevado a cabo en pacientes sometidos a cirugía general en el que se comparen la eficacia tromboprolifáctica y tolerancia a la heparina a bajas dosis, dextrano y la asociación heparina-dihidroergotamina.

Así pues, nos proponemos en el presente trabajo comparar los tres métodos farmacológicos señalados, valorando, en comparación con un grupo control -que no recibe

profilaxis medicamentosa-, su eficacia en relación con la reducción en la incidencia de la ETV postoperatoria, recurriendo para ello a dos métodos diagnósticos objetivos y no invasivos como son los ultrasonidos y el test de captación del fibrinógeno marcado con ¹²⁵I. De esta forma podremos detectar la presencia de un trombo a cualquier nivel del árbol venoso profundo de los miembros inferiores.

También es nuestro objetivo valorar la frecuencia de complicaciones -fundamentalmente hemorrágicas- inducidas por los preparados antes citados.

Ya se ha referido en capítulos anteriores que en el periodo postoperatorio se presenta un estado de hipercoagulabilidad, demostrable por diversos métodos. Probablemente uno de los que más información global proporciona respecto a las situaciones de hiper e hipocoagulabilidad sea la tromboelastografía, técnica que está teniendo un auge notable en los últimos años, sobre todo en Norteamérica.

Son escasos los estudios llevados a cabo para cuantificar las modificaciones que sobre la hipercoagulabilidad postoperatoria inducen la heparina a bajas dosis o el dextrano. No hemos encontrado en la literatura ningún estudio en el que se investigue mediante la tromboelastografía el efecto de la heparina-dihidroergotamina sobre la referida hipercoagulabilidad. Por

ello, a un grupo representativo de pacientes del grupo control y de cada uno de los tres grupos tratados, se les realizará un estudio tromboelastográfico preoperatorio y durante distintas fases del postoperatorio para poder comparar -además de la eficacia tromboprolifáctica- la influencia que la heparina, dextrano y heparina-dihidroergotamina ejercen sobre las constantes tromboelastográficas.

Pensamos que los resultados de este estudio podrán aportar datos de interés para conocer mejor la incidencia real de la ETV postoperatoria en cirugía general en nuestro medio, así como para poder adoptar medidas profilácticas más racionales, eficaces y seguras.

MATERIAL Y METODOS

1.- MATERIAL HUMANO

Para la realización del presente trabajo han sido incluidos -inicialmente- 462 pacientes de al menos 40 años de edad, que iban a ser sometidos a una intervención de cirugía general y del aparato digestivo, de más de una hora de duración en la primera Cátedra de Patología y Clínica Quirúrgicas del Hospital Clínico Universitario de Granada, bajo la dirección del Prof. Dr. D. Ignacio M^a Arcelus Imaz.

La investigación motivo de esta Tesis Doctoral se ha llevado a cabo durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 1985 y el 31 de diciembre de 1987.

Los pacientes inicialmente admitidos se distribuyeron en alguno de los grupos siguientes:

- Grupo I: CONTROL, que no recibió profilaxis medicamentosa.
- GRUPO II: HEPARINA, que recibió heparina sódica subcutánea.
- GRUPO III: DEXTRANO, al que se administró dextrano 70 por vía intravenosa.
- GRUPO IV: HEPARINA-DIHIDROERGOTAMINA (HDE), que recibió una asociación de heparina y dihidroergotamina por vía subcutánea (*Heparin-dihydegot*[®]).

No se admitieron en el presente estudio los pacientes que presentaran alguna de las siguientes carac-

terísticas:

- Haber recibido en los últimos 10 días algún tipo de medicación anticoagulante o que interfiera con el mecanismo normal de la coagulación (aspirina, etc.).
- Presentar historia previa de diátesis hemorrágica o alteración en tal sentido de las pruebas preoperatorias de coagulación y sangría.
- Sufrir lesión ulcerosa gastroduodenal activa.
- Los pacientes con hipertensión arterial severa.
- Insuficiencia cardíaca congestiva o patología coronaria.
- Tener hipersensibilidad conocida a algunos de los fármacos empleados en este trabajo.
- Insuficiencia renal.
- Pacientes embarazadas
- Aquellos pacientes que sufrían arteriopatías obstructivas.

Dado que este estudio es del tipo prospectivo, controlado y randomizado, la distribución de los pacientes en cada uno de los grupos mencionados se llevó a cabo utilizando dos tablas de números aleatorios, de tal manera que, aquellos pacientes cuyo número de historia clínica era par eran asignados a la tabla I, mientras que aquellos cuyo número era impar, fueron asignados a la tabla II. Ambas tablas fueron suministradas por el Departamento de Bioestadística de la Facultad de Medici-

na de nuestra Universidad.

Si los pacientes eran asignados a la tabla I, iban recibiendo, por orden correlativo el número correspondiente de dicha tabla. Cuando un paciente recibía un número par, era incluido en el grupo I (control), mientras que si le correspondía un impar, lo hacía en el grupo II (heparina). Se siguió idéntico procedimiento con los pacientes asignados a la tabla II, de manera que los que recibieron un número par fueron incluidos en el grupo III (dextrano), y los impares en el grupo IV (heparina- dihidroergotamina).

Mediantes estos criterios de randomización, los 464 pacientes quedaron distribuidos como sigue:

- GRUPO I (CONTROL).....	121
- GRUPO II (HEPARINA).....	117
- GRUPO III (DEXTRANO).....	114
- GRUPO IV (HDE).....	112

A todos estos pacientes se les fué asignando un protocolo en el que se recogieron los datos de filiación, estatura y peso, así como los antecedentes de interés en relación con el riesgo tromboembólico. También se detallaron en este protocolo el diagnóstico de la enfermedad por la que se operaba el paciente, y el tipo de intervención practicada, duración y técnica anestésica utilizada durante la misma.

En la misma hoja de protocolo se recogieron los datos referentes a los efectos secundarios de la profilaxis utilizada, así como los resultados de la exploración clínica y pruebas diagnósticas objetivas utilizadas en este estudio para la detección de la ETV postoperatoria.

Del grupo inicialmente seleccionado -formado por 464 pacientes- fueron excluidos 58, lo que representa un 12,5%, quedando así 406 casos que completaron el protocolo previsto. Por grupos, el número de excluidos es el siguiente:

- Grupo I (CONTROL)..... 6 (4,9%)
- Grupo II (HEPARINA)..... 16 (13,6%)
- GRUPO III (DEXTRANO)..... 17 (14,9%)
- GRUPO IV (HDE)..... 19 (16,9%)

En la TABLA 11, se recogen las causas de exclusión para cada grupo.

La distribución de los pacientes según sexo y edad en los distintos grupos se detalla en la TABLA 12.

El tipo de patología que requirió la intervención practicada se detalla en la TABLA 13, y el porcentaje de pacientes que sufrían patología maligna se recoge en la TABLA 15.

Los 369 pacientes intervenidos bajo anestesia general (90,8%) fueron sometidos a neuroleptoanalgesia

GRUPOS:	I	II	III	IV
- Problemas con la administración de la profilaxis.....	1	4	4	4
- Efectos secundarios de la profilaxis.....	0	2	3	2
- Falta de seguimiento del protocolo.....	3	5	4	4
- Problemas en la realización del TEG.....	2	3	2	2
Total:	6	16	17	19

TABLA 11: Razones para la exclusión de los pacientes en los diferentes grupos del estudio

	CONTROL	HEPARINA	DEXTRANO	HDE
NUMERO: (%)				
Varones	54 (47)	44 (43)	37 (38)	48 (52)
Hembras	61 (53)	57 (57)	60 (62)	45 (48)
EDAD MEDIA	58,6+11	59,4+10	57,6+7	58,8+11
(rango)	(40-83)	(40-81)	(40-75)	(40-80)

TABLA 12 : Distribución por sexo y edad en los diferentes grupos de este estudio.

	Número (%)			
	CONTROL	HEPARINA	DEXTRANO	HDE
PARED ABDOMINAL:	20 (17,3)	10 (9,9)	13 (13,4)	10 (10,7)
HERNIA INGUINAL	14 (12,1)	6 (5,9)	8 (8,2)	4 (4,3)
EVENTRACIONES	6 (5,2)	4 (3,9)	5 (5,1)	6 (6,4)
ESOFAGOGASTRICA	14 (12,1)	14 (13,8)	11 (11,3)	13 (13,4)
BILIAR O HEPATICA	51 (44,3)	53 (52,4)	42 (43,2)	40 (43,1)
INTESTINO, COLON Y RECTO	20 (17,3)	16 (15,8)	21 (21,6)	16 (17,2)
OTRAS PATOLOGIAS	10 (8,7)	8 (7,9)	10 (10,3)	15 (15,1)

TABLA 13: Patología por la que fueron intervenidos los pacientes de los diferentes grupos.

tipo II, con respiración mecánica asistida e intubación orotraqueal , en todos los casos. En los 37 pacientes que recibieron otro tipo de anestesia (9,1%) , ésta fué epidural en 29 casos (7,1%) e intradural en 8 (1,9%). La mayoría de estos casos se intervinieron por sufrir patología inguinal o urológica no prostática (TABLA 14).

La duración media -en minutos- de la anestesia llevada a cabo en las intervenciones practicadas en cada grupo, así como su desviación típica y valores mínimo y máximo, son las que se detallan a continuación:

- GRUPO I (CONTROL)..... 169+68 (60-330)
- GRUPO II (HEPARINA)..... 152+62 (60-360)
- GRUPO III (DEXTRANO)..... 145+60 (60-300)
- GRUPO IV (HDE)..... 141+59 (60-315)

Además de la edad, padecimiento de patología meoplásica maligna y tipo de la intervención practicada - ya reseñados en la TABLAS 12, 13, 14 y 15, repectivamente-, hay otros factores que aumentan el riesgo tromboembólico de un determinado paciente, como el antecedente de haber sufrido una ETV, las varices, la obesidad y la patología cardiorrespiratoria crónica, que se detallan en la TABLA 16. Se consideró que un paciente era obeso cuando rebasaba en más de un 20% su peso ideal, estimado según su estatura y complexión de acuerdo con las tablas DOCUMENTA-GEIGY (7ª edición). Asimismo, se valoraron las varices de los miembros infe-

	Número (%)			
	CONTROL	HEPARINA	DEXTRANO	HDE
ANESTESIA:				
GENERAL	100 (86,9)	94 (93,1)	89 (91,7)	86 (92,4)
EPI-INTRADURAL	15 (13,1)	7 (6,93)	8 (8,2)	7 (7,5)

TABLA 14: Tipo de anestesia utilizado en los pacientes integrantes de los distintos grupos.

	Número (%)			
	CONTROL	HEPARINA	DEXTRANO	HDE
PAT. BENIGNA	84 (73)	71 (70,2)	65 (67)	67 (72)
PAT. MALIGNA	31 (27)	30 (29,7)	32 (33)	26 (28)

TABLA 15: Distribución de los pacientes de los diferentes grupos, según sufrieran patología benigna o maligna.

	Número (%)			
	CONTROL	HEPARINA	DEXTRANO	HDE
FACTORES DE RIESGO:				
ETV PREVIA	4 (3,4)	6 (5,2)	3 (3)	4 (4,3)
VARICES	21 (18,2)	22 (21,7)	25 (25,7)	24 (25,8)
OBESIDAD	32 (27,8)	30 (29,7)	27 (27,8)	22 (23,6)
PAT. CARDIORRESP.	18 (15,6)	13 (12,8)	19 (19,5)	13 (13,9)

TABLA 16: Incidencia en los distintos grupos de ciertos factores de riesgo tromboembólico como los antecedentes de ETV, venas varicosas en los miembros inferiores, obesidad superior al 20% y patología cardiorrespiratoria crónica.

riores que fueran fácilmente evidenciables en bipedestación, no incluyéndose en la valoración de estos factores de riesgo las pequeñas varículas superficiales.

Respecto al antecedente de haber sufrido una ETV, solamente se tuvieron en cuenta los casos en los que tal diagnóstico hubiese sido confirmado, habiendo recibido los pacientes un tratamiento específico. Este punto lo destacamos, dadas las dificultades que encontramos en la valoración de posibles TVP previas, bien por no recordar los pacientes el diagnóstico o el tratamiento entonces practicados, o porque no se hubieran llevado a cabo.

La mayoría de los casos consignados como portadores de patología cardio-respiratoria, son aquellos que sufrían insuficiencia cardíaca sintomática y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Del total inicial de 464 pacientes con los que se comenzó el estudio, fueron seleccionados 120 (30 por grupo) para , además de valorar en ellos la incidencia de ETV postoperatoria, ser sometidos, a seguimiento tromboelastográfico. Por diversas causas, incluidas en las de la TABLA 11, 18 pacientes (15%) hubieron de ser excluidos de esta segunda parte del estudio, quedando los 102 restantes repartidos como sigue en los diferentes grupos:

- GRUPO I (CONTROL).....	28
- GRUPO II (HEPARINA).....	25

- GRUPO III (DEXTRANO).....	26
- GRUPO IV (HDE).....	23

Las características, en relación con la edad y sexo, de los 102 pacientes que completaron el seguimiento tromboelastográfico se recogen en la TABLA 17.

La patología por la que fueron intervenidos los pacientes seguidos tromboelastográficamente se detalla en la TABLA 18. Asimismo, en la TABLA 19, se muestra la distribución de los pacientes según sufrieran patología benigna o maligna.

	CONTROL	HEPARINA	DEXTRANO	HDE
NUMERO: (%)				
Varones	12 (43)	9 (36)	11 (42)	8 (35)
Hembras	16 (57)	16 (64)	15 (58)	15 (65)
EDAD MEDIA:	60,5±11	61,2±10	58,3±9	57,9±9
(Rango)	(43-79)	(40-75)	(45-74)	(40-80)

TABLA 17: Distribución por sexo y edad de los pacientes sometidos a seguimiento tromboelastográfico.

	Número (%)			
	CONTROL	HEPARINA	DEXTRANO	HDE
PARED ABDOMINAL	4 (14,2)	3 (12%)	2 (7,6%)	2 (8,6)
ESOFAGOGASTRICA	3 (10,7)	4 (16)	3 (11,59)	4 (17,4)
BILIAR Y HEPATICA	13 (46,4)	12 (48)	12 (46,1)	10 (43,4)
COLON Y RECTO	6 (21,4)	3 (12)	5 (19,2)	3 (13)
OTRAS	2 (7,1)	3 (12)	4 (15,3)	3 (13)

TABLA 18: Patología por la que se indicó la intervención en los pacientes de los distintos grupos que fueron seguidos tromboelastográficamente.

	CONTROL	HEPARINA	DEXTRANO	HDE
PAT. BENIGNA	20 (71)	17 (68)	16 (61,5)	18 (78,3)
PAT. MALIGNA	8 (29)	8 (32)	10 (38,5)	5 (21,7)

TABLA 19: Distribución de los pacientes con seguimiento tromboelastográfico según sufrieran patología benigna o maligna.

2.- METODOS

2.1.- PAUTAS DE PROFILAXIS

Grupo I (Control)

La profilaxis utilizada en los pacientes de este grupo fué la habitual en todos los pacientes que son intervenidos en nuestro Servicio, consistente en ejercicios de flexoextensión activa repetida de los piés, así como deambulaci3n precoz. Estas medidas se aplicaron, igualmente, a los pacientes incluidos en los otros grupos, que recibieron profilaxis medicamentosa.

Grupo II (Heparina)

Estos pacientes recibieron entre una y tres horas antes de la intervenci3n, una inyecci3n por vía subcutánea -en la pared abdominal anterior, próxima a la cresta ilíaca-, de 0,2 ml de una soluci3n conteniendo 5.000 UI de heparina s3dica (*Liquemine*[®] Roche). Para ello se utilizaron unos viales que contienen la referida dosis precargada. Para la inyecci3n se utilizaron jeringuillas desechables de 1 ml con aguja hipodérmica, de las habitualmente utilizadas para la insulinoterapia, ya que provocan mínimas molestias al paciente.

Para la inyecci3n de la heparina se seguía la técnica habitual en estos casos, que consiste en tomar un pliegue de piel y tejido celular subcutáneo entre los dedos índice y pulgar de una mano, introduciendo con la otra la aguja verticalmente, sin brusquedad e inyectando

con lentitud el contenido, retirándola en el mismo ángulo. Posteriormente se ejercía sobre la zona una suave compresión con una torunda empapada en *armil*[®] durante 5 minutos.

Después de la intervención y, empezando en la misma noche del día en que ésta se realizó, se administró la misma dosis -por la misma vía-, cada 12 horas y durante al menos 7 días. Si pasado este tiempo el paciente permanecía encamado o parcialmente inmovilizado, se prolongaba la heparinización subcutánea a estas bajas dosis (10.000 UI diarias), hasta que alcanzase la plena deambulacion.

Grupo III (Dextrano)

Coincidiendo con la inducción anestésica, a estos pacientes se les comenzó a infundir por vía intravenosa 500 ml de una solución de dextrano 70 al 6% en solución salina isotónica (*Macrodex 6% salino*[®] Ibys). Este volumen era administrado en un tiempo variable -entre 4 y 6 horas- según criterio del anestesiólogo, y dependiendo de las condiciones hemodinámicas del paciente.

Se repitió la misma dosis, también por vía intravenosa y con un ritmo de infusión similar, los días primero y tercero del postoperatorio. Si pasado este tiempo no había alcanzado el paciente una deambulacion plena, se repetía la dosis a días alternos hasta que así lo hiciera.

Grupo IV (Heparina-dihidroergotamina)

Los pacientes de este grupo recibieron una pauta de profilaxis similar a la del grupo I (heparina) -empezando 1-3 horas antes de la intervención y continuando cada 12 horas-, pero en vez de *Liquemine*[®], les fué inyectada por la misma vía que al grupo I, una asociación de 5.000 UI de heparina sódica y 0,5 mg de mesilato de dihidroergotamina, presentada en viales monodosis de 0,7 ml (*Heparin-dihydergot*[®] Sandoz). Dado que este preparado no está comercializado en España, ni ninguno de iguales características que contenga solubilizados en un mismo vial ambos principios activos, fué preciso conseguir su importación -por vez primera en nuestro país-, gracias a las gestiones llevadas a cabo por la Comisión de Investigación y Ensayos Clínicos de nuestro Hospital, para conseguir el oportuno permiso del Departamento de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad.

2.2.- VALORACION DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS PROVOCADOS POR LA PROFILAXIS MEDICAMENTOSA

Sangrado durante la intervención

Con objeto de poder valorar la influencia de los distintos fármacos utilizados en este estudio, sobre el sangrado ocurrido durante la intervención, se planteó un cuestionario al cirujano que intervenía a algún paciente incluido en cualquiera de los cuatro grupos estudiados. Así, se preguntaba al cirujano -que desconocía si el

paciente había recibido profilaxis- si el sangrado durante la intervención había sido, a su juicio, el esperado para la intervención realizada, discretamente mayor, o marcadamente aumentado.

Sangrado postoperatorio

Se midieron las cantidades totales de contenido hemático o serohemático, obtenidos por cualquier tipo de drenaje colocado en la zona intervenida, en todos los pacientes estudiados. En los drenajes tipo *penrose* se adaptó una bolsa de plástico de colostomías para dicha recogida. Cuando se consideró subjetivamente que en un paciente se recogía por los drenajes un excesivo volumen hemático, para la intervención practicada, se hacía constar en el apartado previsto a tal efecto en el protocolo de recogida de resultados. Se apuntó en el apartado correspondiente del protocolo, cualquier complicación hemorrágica que presentase el paciente, tal como la aparición de un hematoma en la herida operatoria, hematuria, melenas, vómitos en "posos de café", etc.

Otras complicaciones

En todos los casos -y muy especialmente en los que recibieron dextrano- se vigiló estrechamente la posible aparición de síntomas y signos sugerentes de la existencia de una reacción de hipersensibilidad a alguno de los fármacos administrados.

A los pacientes que recibían *heparin-dihydergot*[®] se les preguntaba diariamente acerca de si sentían frialdad en los dedos de las extremidades inferiores y se les palpaban los pulsos pedio y tibial posterior.

2.3.- METODOS DIAGNOSTICOS

Detección de la aparición de una trombosis venosa profunda

Todos los pacientes incluidos en el estudio que nos ocupa fueron sometidos a un estrecho seguimiento diagnóstico, clínico, isotópico y ultrasónico, con objeto de detectar precozmente la aparición de una TVP postoperatoria.

Diariamente se llevó a cabo un interrogatorio y exploración física minuciosa, con palpación de los miembros inferiores sobre los trayectos venosos profundos. Asimismo se midieron con cinta métrica los diámetros máximos y mínimos de las pantorrillas.

Se sometió a todos los pacientes a un rastreo isotópico mediante la realización del test de captación del fibrinógeno marcado con ¹²⁵I. Para ello se bloqueó la glándula tiroides desde dos días antes de la intervención y durante las dos primeras semanas del postoperatorio, administrando 100 mg diarios de yoduro potásico, por vía oral o intravenosa, según las condiciones de tolerancia oral del paciente. Este bloqueo tiene por objeto evitar la fijación del yodo radioactivo a esta

glándula, con el consiguiente riesgo de irradiación.

En la tarde-noche del día de la intervención se inyectaban por vía intravenosa 1,1 mg de fibrinógeno marcado con 100-110 microCi de ^{125}I , disueltos en 1,3 ml de agua estéril destilada. Esta dosis de fibrinógeno marcado estaba liofilizada en unos viales preparados por el "Radiochemical Centre of Amersham", del Reino Unido. La obtención del isótopo fué gestionada por el Servicio de Medicina Nuclear de nuestro Hospital. El isótopo mantenía una actividad detectable durante 3 semanas, desde que llegaba a nuestro Servicio.

Para registrar la emisión radioactiva del isótopo se utilizó una sonda de centelleo de 5 cm de diámetro, con un cristal sólido de ioduro de sodio, marca *Legsa*[®], especialmente diseñada para detectar la emisión producida por el ^{125}I . Esta sonda se conecta mediante un cable a una unidad de registro que lleva incorporado un rotímetro digital, en el que se muestran el número de cuentas recogidas durante un periodo de tiempo preseleccionado (en nuestro caso, de un minuto por punto explorado) . La unidad registradora y la sonda de centelleo reposaban sobre una mesa con ruedas, lo que permitió realizar todas las captaciones en la habitación de cada paciente (FIGURA 17).

Esta prueba isotópica se llevó a cabo a días alternos, comenzando el primer día del postoperatorio y

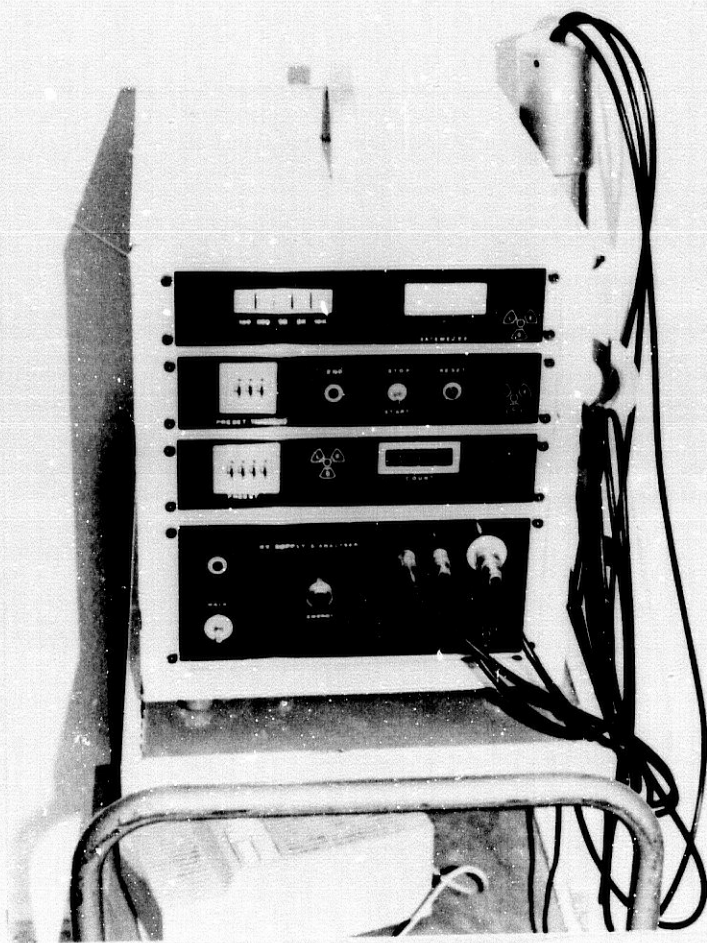


FIGURA 17: Unidad registradora y sonda de centelleo utilizadas en nuestro estudio para la realización del test de captación de fibrinógeno marcado.

hasta el 7º día, a no ser que el paciente precisase continuar la profilaxis, siguiese en situación de riesgo por su escasa movilización, o se hubiese detectado una trombosis. En tales casos se continuaba realizando la prueba -a diario si había indicios de la presencia de una trombosis-, el tiempo que se considerase necesario. Si la actividad del isótopo se reducía en una proporción que dificultaba su captación, se administraba otra dosis igual a la anteriormente descrita.

Para llevar a cabo el test de captación el paciente permanecía en decúbito supino y con los miembros inferiores elevados unos 30º sobre la horizontal y totalmente descubiertos. En pacientes con varices se procedía a aplicar un vendaje compresivo con venda elástica, para evitar que el relleno de éstas pudiera proporcionar resultados falsamente positivos.

Dado que la prueba debía ser repetida varias veces durante el curso postoperatorio, se marcaban unos puntos en la piel de los miembros inferiores con rotulador dermográfico. Esto permitía que las captaciones se hicieran siempre sobre los mismos puntos. Uno de estos puntos se marcaba en el área precordial, a 2,5 cm del borde izquierdo del esternón y sobre el 4º espacio intercostal izquierdo. El resto se marcaron -en número de seis- sobre la cara antero-interna de los miembros inferiores, desde el tercio medio del muslo hasta 5 cm por

encima del maleólo tibial (FIGURA 8).

La sonda era aplicada sobre los referidos puntos, lo que permitía detectar el número de cuentas por minuto a ese nivel. Las cifras absolutas recogidas en cada punto de los miembros inferiores eran divididas por la obtenida en el área precordial, y así se calculaba el porcentaje de actividad de cada punto de los miembros inferiores respecto de la del corazón, que representaba el 100%.

Se consideró que un test era positivo (y con ello, se estableció la sospecha de la existencia de una TVP) cuando no había circunstancias que pudieran ocasionar falsos positivos y se cumplían alguno o varios de los siguientes criterios, al menos en dos captaciones separadas no menos de 24 horas:

a) Captación en un punto determinado de un miembro, un 20% mayor que la obtenida en el mismo punto del miembro contralateral.

b) Captación en un punto determinado de los miembros, un 20% superior a las obtenidas en los puntos supra- y sbyacentes del mismo miembro.

c) Captación en un determinado punto de los miembros, un 20% superior a la actividad registrada en dicho punto en el test anterior