

Unos años después, McLACHLIN y colaboradores (1960) comprueban que la eliminación de un contraste radiológico inyectado en el sistema venoso profundo de los miembros inferiores se acelera con esta posición, en tanto que permanece durante horas en los senos venosos y en las válvulas de las venas de la pantorrilla si el paciente se encuentra en decúbito supino.

Ante estas observaciones se propone la elevación de los miembros inferiores ó la posición de Trendelenburg como método idóneo para reducir el éstasis venoso, comenzando durante la intervención quirúrgica y mantenida en el postoperatorio, sobre todo en el precoz.

BROWSE (1978) ha demostrado que la inclinación óptima con este objeto es de 20°.

Otro posible mecanismo por el que este método pasivo podría disminuir la incidencia de ETV es la reducción de la tensión a la que se ven sometidos los troncos vasculares, siendo menor el éstasis venoso en el miembro izquierdo al no ser comprimida la vena ilíaca de este lado por la arteria homónima derecha en el punto en que ambas se cruzan.

Se han llevado a cabo escasos estudios para comprobar la real utilidad de este método profiláctico, siendo los resultados variables.

Su aplicación en cirugía general no ha resultado en una reducción de la incidencia de TVP (BROWSE y cols., 1974). Por el contrario, sí se ha mostrado útil en este sentido en cirugía ortopédica (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

Con autores como SCHOLZ y colaboradores (1980) resurge esta forma de profilaxis, tras mostrarse en su experiencia superior a las medias elásticas y al ácido acetil salicílico.

En general, su aplicación aislada no permite concluir que sea un método útil pero, dadas las discrepancias, se requieren posteriores estudios (RUSSELL, 1983).

2.1.2.- Vendajes y medias elásticas

Con ambos métodos se intenta incrementar la velocidad del flujo venoso mediante la reducción del diámetro de las venas de los miembros inferiores, comprobándose experimentalmente que aquélla es máxima cuando la presión ejercida se aproxima a los 15 mm de mercurio.

A pesar de que los estudios con este tipo de profilaxis han sido escasos y en su mayoría con "test" de captación del fibrinógeno marcado (TCF), es muy aplicado en algunos países -como en Estados Unidos-, hecho que se explica por la facilidad de uso y la ausencia de efectos adversos (CONTI y DASCHBACH, 1982).

El mayor problema con cualquier tipo de media elástica utilizada es la adaptabilidad. Si están muy apretadas serán peligrosas por el efecto torniquete; si lo están poco son inefectivas (BYARS y cols., 1977).

Frente a las "clásicas" de compresión uniforme, se han diseñado las de compresión gradual decreciente en sentido proximal, que se ajustan mejor al contorno de la pierna soslayando este inconveniente. Como su propio nombre indica, la presión es máxima en el tobillo -16 mm de mercurio- y mínima en la ingle -7 mm de mercurio-.

En lo referente a la incidencia de trombosis de localización distal a la articulación de la rodilla, los resultados preliminares son buenos, tanto en cirugía general (ALLAN y cols., 1983) como en pacientes de bajo riesgo tromboembólico sometidas a una intervención por patología ginecológica, si bien más estudios son requeridos (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

En cirugía ortopédica, los resultados son contradictorios. Así, BARNES y colaboradores (1978) demuestran su eficacia en pacientes sometidos a prótesis total de cadera, realizando el diagnóstico de TVP con ultrasonidos. NILSEN y colaboradores (1984) coinciden en esta conclusión pero únicamente en el miembro sano, no ejerciendo efecto en el operado. Quizás uno de los mejores resultados fué publicado por ISHAK y MORLEY (1981), que confirmaron las TVP con flebografía; no obstante, la asociación de dextrano-70 de forma no controlada resta el valor a este estudio.

No hay suficientes datos para estimar la influencia de este método en la incidencia de trombosis de localización proximal a la articulación de la rodilla y embolismo pulmonar, así como su utilidad en enfermos portadores de neoplasias y otros pacientes de alto riesgo.

Aunque requiere ser confirmado, la compresión elástica gradual se vislumbra como una prometedora alternativa a los métodos farmacológicos de probada eficacia.

Sería importante diseñar ensayos clínicos en los que se contraste con ellos, dado que es una técnica de fácil uso, relativamente económica, exenta de complicaciones y que puede combinarse con otras formas de profilaxis. En este sentido, en cirugía abdominal se han comunicado muy buenos resultados asociándola a dextrano-70 (BERGQVIST y LINDBLAD, 1984) y a heparina (WILLE-JORGENSEN y cols., 1985).

2.1.3.- Flexo-extensión mecánica pasiva del tobillo

Para algunos autores, este tipo de profilaxis es eficaz siempre que se inicie su aplicación de forma peroperatoria (BROWSE, 1972; RUSSELL, 1983).

Se trata de una serie de dispositivos mecánicos que ejercen un movimiento de flexo-extensión de los tobillos, intermitentemente.

A pesar de que autores como SCURR y colaboradores (1981) demostraron una reducción muy significativa en la incidencia de TVP tras cirugía general electiva, en la actualidad ha sido abandonado por las molestias que ocasiona al cirujano durante la intervención (BROWSE, 1978).

2.2/ *Métodos activos*

2.2.1.- *Deambulacion precoz*

Revisando la literatura apreciamos el papel central que algunos autores le han asignado a este método profiláctico desde la introducción del concepto de prevención del tromboembolismo (WETTERDAL, 1955; BRENNEMAN, 1965). Otros, como LEITHAUSER y colaboradores (1951) y BROWSE y colaboradores (1974), discrepan a este respecto.

Salvo estos estudios aislados, no se ha valorado el papel de la *deambulacion precoz*.

Es importante establecer la diferencia desde el punto de vista profiláctico entre *deambulacion precoz* y *levantamiento precoz*.

Si el paciente se levanta pero permanece sentado e inmóvil junto a la cama no sólo se pierde el efecto beneficioso del *levantamiento precoz*, también puede ser perjudicial por la doble acodadura a la que se vé expuesto el sistema venoso profundo (a nivel de rodilla y cadera). Frente a ello, un paciente encamado pero con las extremidades inferiores elevadas sobre el plano de

la cama unos 20º y realizando frecuentes ejercicios de flexo-extensión activa de los pies se encuentra mejor protegido -en cuanto al factor éstasis-.

Por consiguiente, el *levantamiento precoz* debe asociarse siempre a dichos ejercicios activos de los pies, practicados intermitentemente 10-12 veces cada media hora, así como a cortos y repetidos paseos -*deambulaci3n precoz*- en cuanto el paciente esté en condiciones de realizarlos.

2.2.2.- Ejercicios de flexo-extensi3n activa de ambos pies

Al igual que en el anterior, los estudios son aislados.

FLANC y colaboradores (1969) no observaron efecto tromboprotector cuando el paciente realizaba estos ejercicios con la ayuda del fisioterapeuta.

En contraposici3n, MOSER y colaboradores (1981) destacan los excelentes resultados obtenidos en cirugía abdominal electiva con la asociaci3n de los movimientos de flexo-extensi3n y rotaci3n de ambos pies junto a la compresi3n neumática intermitente; sin embargo, no discriminan el papel de cada uno de ellos.

Por otra parte, ROSKAM y HUGUES (1955) hacen hincapié en que la profilaxis con anticoagulantes vé incrementada su eficacia cuando se asocian estas medidas, por lo que proponen su utilizaci3n conjunta.

2.2.3.- Estimulación eléctrica de los músculos de la pantorrilla

En 1964 DORAN y colaboradores demuestran el beneficioso efecto que la estimulación eléctrica de los músculos de la pantorrilla ejerce sobre el flujo venoso.

Su posible influencia sobre el sistema de la coagulación-fibrinólisis es aún desconocido, aunque pudiese existir (BERGQVIST, 1983).

Los estudios al respecto, al igual que en los restantes métodos expuestos, son escasos y, asimismo, no existe unanimidad entre autores. En este caso, probablemente los diferentes resultados sean debidos a la metodología de aplicación de la técnica, variando en la frecuencia de las contracciones realizadas.

Para su inductor, la estimulación única es menos eficaz que aquella que provoca cortos períodos de tetania, opinión que se ha comprobado posteriormente en trabajos similares (NICOLAIDES y cols., 1972).

En el 50% de los estudios recopilados por BERGQVIST (1983) el método no mostró eficacia, afirmación con la que discrepa BROWSE (1972).

Se considera que los trabajos son muy pocos para aceptar cualquier tipo de conclusión al respecto.

Por lo demás, no encuentra aplicación clínica tras la intervención ya que el enfermo, consciente, difícilmente soporta los calambres así producidos.

2.2.4.- Compresión neumática intermitente

Introducido por BRUSH y colaboradores (1959) y BRENNAN (1963), ha sido, sin duda, el método mecánico más estudiado, si bien no tanto como los farmacológicos.

ROBERTS y colaboradores (1972) han demostrado su actuación frente al éstasis ya que, al incrementar la pulsatilidad del flujo venoso, remeda la acción de bombeo característica de los músculos de la pantorrilla. Por su parte, ALLENBY y colaboradores (1973) han comprobado su actuación sobre el sistema fibrinolítico, que ha sido confirmada en otros estudios (WEITZ y cols., 1985; SUMMARIÁ y cols., 1985).

La compresión neumática externa intermitente se ha mostrado altamente efectiva. Su uso fué limitado en el pasado por la incomodidad de los diseños; sin embargo, los nuevos modelos son confortables y bien tolerados por el paciente, incluso en largos periodos del postoperatorio. Para TURPIE y colaboradores (1977) ésto es importante, ya que pierde eficacia si cesa su aplicación antes de la deambulación plena.

Los más sencillos consisten en una doble bota que llega hasta la rodilla, presentando como inconveniente que la presión ejercida se reparte uniformemente por toda la pierna. Otros modelos más sofisticados tienen en el manguito distintas cámaras independientes, permitiendo ejercer una compresión inicialmente distal que progresa en sentido proximal de forma pues segmentaria

y secuencial, estimulando en esta dirección el flujo venoso (TURPIE y cols., 1979).

Se ejerce una compresión rítmica externa de unos diez segundos por minuto, a unos 35-40 mm de mercurio, comenzando antes, durante ó inmediatamente tras la intervención y manteniéndola, como hemos indicado, hasta que el paciente deambule plenamente (HIRSH, 1981).

Se ha estudiado en diversos tipos de cirugía y, como en los restantes métodos, la mayoría de los autores han utilizado el "test" de captación.

En cirugía general se ha mostrado efectivo en la reducción de la incidencia de trombosis localizadas distalmente a la articulación de la rodilla (HILLS y cols., 1972) y en pacientes de muy alto riesgo, como los portadores de procesos neoplásicos (ROBERTS y COTTON, 1974).

También en cirugía urológica (COE y cols., 1978), cirugía de rodilla (HULL y cols., 1979) y cirugía ginecológica, incluso en el puerperio (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

Los resultados de los estudios en cirugía ortopédica de cadera no son unánimes. GALLUS y DARDY (1981) encontraron una reducción significativa en la incidencia de TVP de localización distal a la articulación de la rodilla, no así en las proximales.

Por su parte, HARRIS y colaboradores (1976) comprueban con flebografía convencional que su eficacia es equiparable a la de la warfarina. Frente a ellos, BERGQVIST (1983) concluye -tras la revisión de los diferentes trabajos de otros autores- que es ineficaz en este tipo de cirugía.

Recientemente, CAPRINI y colaboradores (1987) refieren haber obtenido unos óptimos resultados tras cirugía de cadera asociando este método a la compresión elástica gradual. Objetivaron, con ultrasonidos, pletismografía y "test" de captación, una reducción al 3.8% de las TVP, de las que un 75% fueron proximales.

Presenta como ventaja obvia la no producción de efectos adversos, que lo convierte en método idóneo para la cirugía neurológica y en los traumatismos craneales (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

Tan solo algunos pacientes rechazan su aplicación refiriendo molestias leves como calor y discreto dolor (BOROW y GOLDSON, 1981).

Lógicamente, en la cirugía realizada sobre los miembros inferiores encuentra otra limitación.

Como en el caso de los métodos mecánicos pasivos, puede ser asociada a otras formas de profilaxis, habiéndose llevado a cabo algunos estudios en esta línea que al ser escasos, no permiten extraer conclusiones (CLAGETT y REISCH, 1988).

Aunque sea propuesta como alternativa válida a los métodos farmacológicos en cirugía general, indicada por procesos benignos, sus aplicaciones se circunscriben, fundamentalmente, a cirugía urológica y neurológica, donde el riesgo de hemorragia es importante.

3.1.- ANTICOAGULANTES ORALES

3.1.1.- *Historia*

En 1924, SCHOFIELD describió un fenómeno hemorrágico en el ganado vacuno, hasta entonces desconocido, debido a la ingestión de trébol dulce de desecho. Quince años después, CAMPBELL y LINK (1939) identifican el agente hemorrágico como bishidroxycumarina (dicumarol).

Desde entonces, muchos análogos del dicumarol fueron sintetizados, siendo el más útil de ellos la warfarina racémica, preparada por IKAWA y colaboradores en 1944 -Warfarina es un acrónimo del titular de la patente: "Wisconsin Alumni Research Foundation", más el sufijo derivado de cumarina-.

En principio se le consideró demasiado tóxica para el hombre, convirtiéndose en el mejor rodenticida.

En 1951 comienzan los ensayos clínicos al sobrevivir un individuo tras la ingesta de importantes y repetidas cantidades de warfarina, en un intento de suicidio con aquella sustancia.

El gran ensayo clínico multicéntrico que generaliza su uso fué llevado a cabo por la "American Heart Association" que, en 1954, redactó un informe en el que recoge las respuestas favora-

bles al dicumarol en pacientes con infarto de miocardio. Según O'REILLY (1982), esto provocó el uso excesivo del fármaco.

El primer estudio de la era moderna sobre la utilización de los anticoagulantes orales en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa fué publicado por SEVITT y GALLAGHER en 1959, en el que demostraron una reducción de la incidencia de embolismo pulmonar tras cirugía traumatológica por fractura de cadera en pacientes que recibieron dicha medicación, comparados con un grupo no tratado.

3.1.2.- *Farmacología*

3.1.2.1.- Estructura química

Las moléculas madres de las que derivan los anticoagulantes orales son la 4-hidroxicumarina y la indan-1,3-diona.

Las características químicas esenciales de los derivados de la primera -cumarínicos- en cuanto a su actividad anticoagulante son un resto intacto de la molécula madre con un sustituyente de carbono en la posición 3 (KRAIT y CLAASSEN, 1972). Dichos derivados son el dicumarol, la warfarina sódica, el fenprocumon y el acenocumarol. Los derivados de la indan-1,3-diona -fenindiona, difenadiona y anisindiona- han sido de uso limitado.

La warfarina es el fármaco prototipo y, con mucho, el más utilizado en EEUU (HULL y cols., 1978). Sin embargo, en Europa se

prefiere el acenocumarol (Sintrom®), siendo también bastante utilizado el fenprocumón (Marcumar®) (O' REILLY, 1982).

3.1.2.2.- Mecanismo de acción

Los anticoagulantes orales son antagonistas de la vitamina K, siendo su principal efecto farmacológico la inhibición de la coagulación sanguínea por interferencia con la síntesis hepática de los factores coagulantes II, VII, IX y X, dependiente de aquélla.

En los microsomas hepáticos tienen lugar una serie de reacciones red-ox sobre la vitamina K.

En la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de ella, el paso sensible a la vitamina K es la carboxilación de los restos de ácido glutámico -en el extremo aminoterminal de la proteína precursora- para formar un aminoácido único, el gamma-carboxiglutamato.

Es a esta carboxilación proteica a la que se acopla la oxidación por pasos a epóxido de vitamina K.

Posteriormente, una epóxido reductasa reducirá la vitamina K, que nuevamente adquirirá la forma hidroquinona. Esta reducción de epóxido de vitamina K es el paso sensible a la warfarina, su sitio de acción (WHITLON y cols., 1978).

Merced a la reacción de carboxilación llevada a cabo por la vitamina K -anteriormente mencionada-, 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. Al ser blo-

queada dicha reacción por los anticoagulantes orales esto no tiene lugar, lo que conlleva la circulación en forma inactiva de los precursores de los factores de la coagulación vitamina K-dependientes. Esta acción solo es ejercida "in vivo", por lo que se denominan anticoagulantes indirectos, a diferencia de la heparina que actúa tanto "in vivo" como "in vitro", denominándose anticoagulante directo. La diferencia en el mecanismo de acción entre ambos fármacos se aprecia en el ESQUEMA 8.

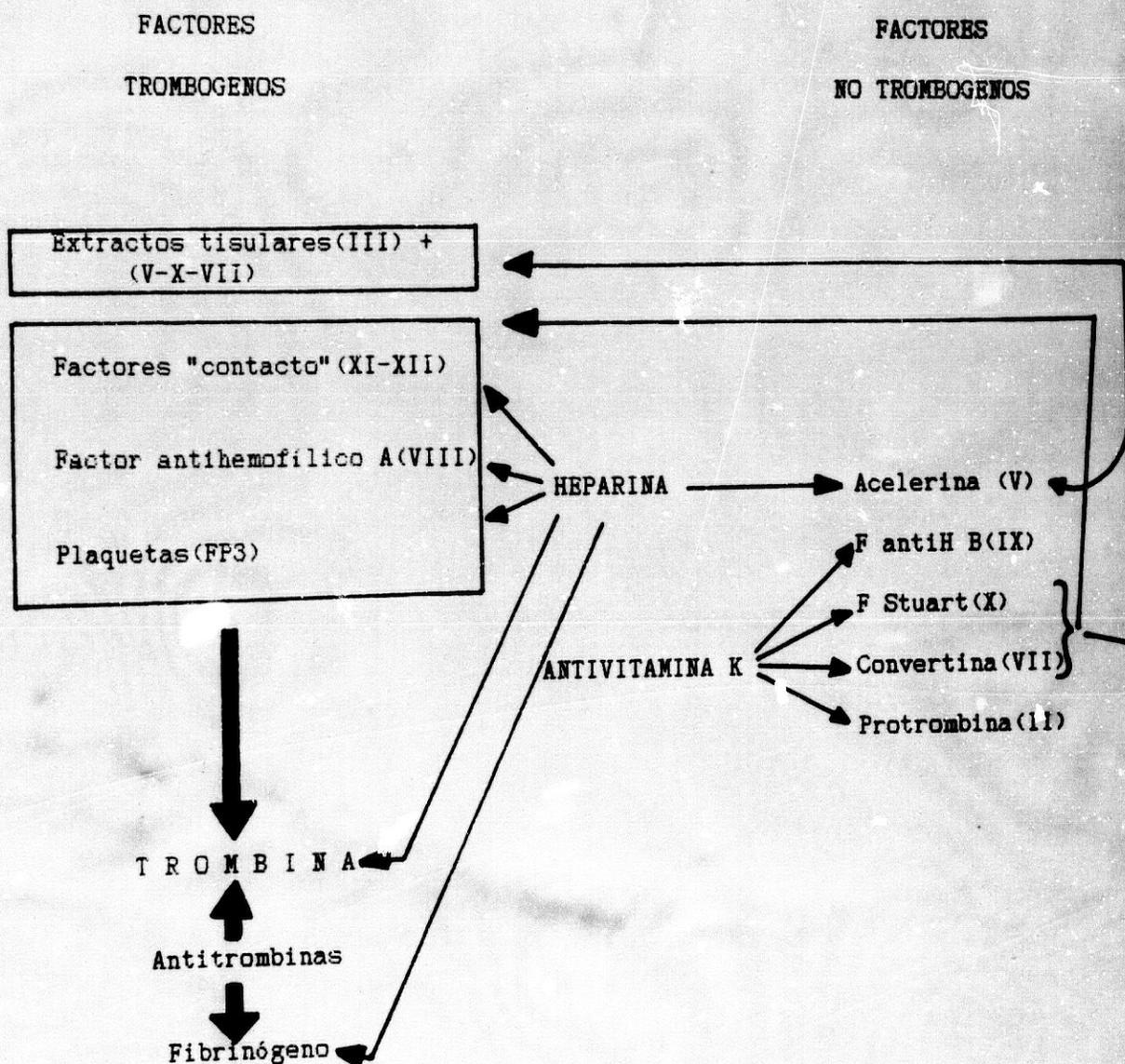
Los factores circulantes cuya síntesis no es alterada deben ser degradados, por lo que el efecto terapéutico de los antagonistas de la vitamina K se ve demorado hasta unas horas después de su administración, que en el caso de la warfarina es de 8-12 horas (O' REILLY, 1982).

3.1.2.3.- Farmacocinética

La warfarina sódica racémica se absorbe rápida y totalmente vía oral, alcanzando las máximas concentraciones plasmáticas a la hora de su administración.

Al ser hidrosoluble, puede administrarse de forma parenteral (MEYERS, JAWETZ y GOLDFIEN, 1980). Tras una embolada intravenosa, su vida media es de 35 horas.

Tomando como referencia al fármaco prototipo, el resto de los cumarínicos presentan algunas diferencias.



Esquema 8.- Modo de acción de los anticoagulantes
Heparina: acción curativa **directa, inmediata** sobre la trombina en exceso y **progresiva** sobre los factores trombógenos
Antivitamina K -anticoagulantes orales-: acción paliativa **indirecta y retardada** sobre los factores no trombógenos y sobre el factor III (Tomado de RABY, 1976)

Así, el dicumarol se absorbe lenta e incompletamente en el hombre, siendo su vida media plasmática dependiente de la dosis. Por su parte, el fenprocumon tiene una vida media más larga, de 6 días. Por último, el acenocumarol es, aparentemente, el anticoagulante más potente; su vida media es corta, unas 8 horas, pero con la particularidad de que la actividad anticoagulante de sus metabolitos reducidos prolonga el efecto hipoprotrombinémico del compuesto (DIETERLE y cols., 1977).

No sólo es distinta la vida media entre las diferentes preparaciones; además, existe una gran variabilidad interindividual en la tolerancia al fármaco. Estas importantes variaciones en la respuesta de los diferentes individuos conlleva la necesidad de frecuentes controles de laboratorio (BERGQVIST, 1986).

Una vez en el torrente circulatorio, se unen en una alta proporción a la albúmina plasmática que, según el preparado administrado, varía entre un 90% y un 99%, este último en los tratamientos a largo plazo.

Metabolizada en el hígado, sus productos metabólicos inactivos se conjugan en parte con el ácido glucurónico, sufren circulación entero-hepática y se eliminan finalmente por orina y heces.

3.1.3.- *Valoración de la eficacia profiláctica*

La mayoría de los estudios encaminados a valorar la eficacia profiláctica de los anticoagulantes orales frente a la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) se han realizado en cirugía ortopédica y traumatológica.

El trabajo, ya referido, de SEVITT y GALLAGHER (1959) constituye el primero de la era moderna en esta línea. Valorando 300 enfermos intervenidos por fractura de cadera, la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) descendió de un 83%, en el grupo control, a un 14% en aquellos pacientes que recibieron anticoagulantes orales. Es, pues, una larga serie que permitió constatar la reducción en la incidencia de embolismo pulmonar (EP); de un 10%, en el grupo que no recibió medicación anticoagulante, descendió a un 2.7% en el tratado.

De los numerosos estudios realizados se concluye que la warfarina reduce la incidencia de TVP en cirugía electiva de cadera y reconstructiva de rodilla, así como en cirugía traumatológica por fractura de cadera en enfermos de edad avanzada. Asimismo, en estos supuestos, reduce la incidencia de EP de significación clínica (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

En otros tipos de cirugía los datos disponibles son menores. VAN VROONHOVEN y colaboradores (1974), introduciendo la profilaxis el primer día tras una intervención electiva abdominal, encontraron una incidencia de TVP del 18%; este estudio se diseñó sin grupo control.

Contrastando ambos grupos en cirugía ginecológica, TABERNER y colaboradores (1978) refieren una reducción de la incidencia de TVP del 75%, comenzando la anticoagulación cinco días antes de la intervención. En cirugía ginecológica se ha mostrado especialmente efectivo en procesos neoplásicos y en enfermas con antecedentes de tromboembolismo (WETTERDAL, 1955; CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

Respecto al embolismo pulmonar fatal, tomados de forma conjunta los resultados hallados en cirugía general y ortopédica se concluye que los anticoagulantes orales son eficaces en su prevención (BERGQVIST, 1988).

Contrastando su eficacia con la de otros fármacos, se ha equiparado al dextrano en cirugía ortopédica y traumatológica de cadera.

Esto es así excepto en el trabajo de FRANCIS y colaboradores (1983) que, sin grupo control, objetivaron con flebografía convencional un 51% de TVP en el grupo tratado con dextrano, cifra que descendió a un 21% en el grupo al que administraron anticoagulantes orales. La pauta aplicada por estos autores consistió en comenzar la anticoagulación de forma preoperatoria a bajas dosis, para incrementarla progresivamente en el postoperatorio precoz. A pesar de estos buenos resultados el estudio pierde su valor al aunar en un mismo grupo los enfermos intervenidos de forma electiva y urgente.

Según SEVITT (1962) cuando las dosis administradas llevan el tiempo de protrombina al doble de su valor son muy efectivos en la prevención tanto de la TVP distal como de su extensión proximal. Se ha comprobado que esto es más notable si se inicia la anticoagulación antes de la intervención; sin embargo, así usado, provoca complicaciones hemorrágicas inaceptables para la mayoría de los cirujanos. Este riesgo de sangrado es, según STURM y GRUBER (1974), menor cuanto más tarde se instaure la profilaxis. Así, puede reducirse comenzando el 2º día del postoperatorio, a dosis que lleven el tiempo de protrombina -el 52-62 día tras la intervención- al 1.5-2 de su valor basal. Esta actitud, si bien no es profiláctica, sí previene el crecimiento del trombo y, subsiguientemente, la frecuencia de ETV de significación clínica (HIRSH, 1981).

Una posible alternativa consistiría en comenzar antes de la intervención a bajas dosis y luego aumentar, como sugieren FRANCIS y colaboradores (1983). No obstante, se considera que los datos a este respecto son limitados (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

El riesgo de sangrado, junto a la necesidad de monitorización -con frecuentes controles de laboratorio- y las interacciones medicamentosas que estos fármacos presentan con otros comúnmente empleados en cirugía y traumatología, han llevado a indicar su administración sólo en ciertos pacientes sometidos a cirugía de cadera ó prostática (HALLET, BREWSTER y DARLING, 1985) y en algunos casos de cirugía general donde el riesgo embólico supera

al hemorrágico, como en enfermos con antecedentes de ETV ó portadores de neoplasias (BROWSE, 1977; JAY y HULL, 1984).

En la actualidad, probablemente su uso se restrinja a completar un tratamiento con heparina intravenosa tras un episodio tromboembólico, para evitar las recurrencias. Por ello, en la opinión de JAY y HULL (1984) esta actitud no deja de ser profiláctica.

3.1.4.- *Efectos adversos*

La *hemorragia* es el principal efecto adverso derivado de la utilización de los anticoagulantes orales, por lo que la *monitoreización* es un aspecto básico de este tipo de tratamiento.

En cirugía general son frecuentes. Aunque un minucioso control reduce la incidencia, en ocasiones tienen lugar tras cirugía ó por la presencia de lesiones potencialmente sangrantes -como úlceras pépticas- que han pasado inadvertidas (HIRSH y BRAIN, 1983), aceptándose universalmente que el riesgo de sangrado es real y más alto que con otras formas de profilaxis (BERGQVIST, 1988).

En enfermos de edad avanzada sometidos a intervención quirúrgica por fractura de cadera, se consideran minimizadas si el tiempo de protrombina no es llevado más allá del 1.4 respecto a su valor basal. Por otra parte, en cirugía ortopédica no están

bien definidas ya que se dispone de pocos datos en este sentido (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

Según lo expuesto, debe reservarse -como indicamos líneas arriba- para cirugía de muy alto riesgo, como la ortopédica ó en aquellos pacientes con antecedentes de tromboembolismo (SALZMAN y DAVIES, 1980).

Las complicaciones hemorrágicas suelen consistir en equimosis, hematuria, melenas ó rectorragia y, con menor frecuencia, hematomas, hemoptisis y hematemesis (O' REILLY, 1982). En un 2% de los casos se presentan graves cuadros de hemoperitoneo, hemorragia retroperitoneal ó intracraneal y hasta hemopericardio. Estos pueden deberse, fundamentalmente, a tratamientos muy prolongados con monitorización errónea y a interacciones medicamentosas no previstas (MEYERS, JAVETZ y GOLDFIEN, 1980).

Las complicaciones hemorrágicas conllevan la suspensión del tratamiento y la administración de vitamina K₁, cuya pauta depende de la severidad del cuadro.

Si éste es importante y se recurre a la vía intravenosa, la administración debe ser lenta -ritmo no superior de 1 mgr/minuto- para evitar las reacciones anafiléctoides. Para JAY y HULL (1984) también es segura la vía subcutánea.

Con estas medidas, a las 6 horas se empiezan a apreciar los efectos hemostáticos de la vitamina K, si bien la actividad de protrombina no retorna a valores basales hasta las 12-36 horas

(CLAGETT y SALZMAN, 1975). Si no es así, se debe recurrir a administrar plasma ó bien concentrados de los factores de la coagulación vitamina K-dependientes.

Entre los *efectos adversos no hemorrágicos* se han descrito dermatitis y un síndrome caracterizado por dolorimiento en los dedos del pié, que se tornan de un color azulado-violáceo.

NALBANDIAN y colaboradores (1965) y MOSES y WARREN (1973), entre otros, refieren haber observado necrosis cutáneas, por lo demás una rara complicación.

La administración de anticoagulantes orales en el primer trimestre del embarazo puede llevar consigo la aparición de malformaciones congénitas en el feto, siendo la más frecuente la condrodisplasia punctata.

En el segundo trimestre se han descrito casos de retraso mental y, en el tercero, de hemorragias placentarias ó fetales.

Los efectos adversos *contraíndican* su administración en neurocirugía, cirugía oftalmológica, hipertensión maligna, si se ha realizado una biopsia hepática reciente, en enfermedad hepática ó renal severa, en mujeres gestantes y, obviamente, en todos aquellos pacientes con alguna forma de hemorragia, activa ó potencial.

3.1.5.- *Consideraciones prácticas*

La respuesta a los anticoagulantes orales se ve influida por una serie de factores que afectan su actividad. El facultativo debe conocer los factores fisiológicos y patológicos que modifican su efecto biológico, así como las posibles interacciones medicamentosas con una serie de fármacos que sea necesario prescribir a un paciente que tiene un tratamiento prolongado ó crónico con anticoagulantes orales.

En ambos casos, estos factores pueden aumentar ó disminuir la respuesta del enfermo a la anticoagulación.

Factores fisiológicos y patológicos que aumentan la respuesta hipoprotrombinémica:

- * situaciones ó procesos patológicos que causen deficiencia de vitamina K, tales como la dieta inadecuada, enfermedad del intestino delgado y las enfermedades que obstaculizan la entrega de bilis a éste
- * enfermedad hepática de etiología diversa
- * insuficiencia cardíaca congestiva
- * alcoholismo crónico
- * estados hipermetabólicos, como fiebre e hipertiroidismo
- * edad, existiendo una correlación positiva

Factores fisiológicos y patológicos que disminuyen la respuesta hipoprotrombinémica:

- * embarazo, en relación a la madre; en contraposición, el feto se afecta de forma importante

- * en ocasiones, **síndrome nefrótico**
- * **resistencia hereditaria al fármaco**
- * **mixedema**

Estos factores deben ser tenidos en cuenta para modificar la pauta ya que, en el primer caso, el enfermo necesita menores dosis; por el contrario, si la respuesta hipoprotrombinémica está disminuida será necesario aumentarla para conseguir el mismo efecto anticoagulante.

Interacciones con otros fármacos

Las interacciones de otros fármacos con anticoagulantes orales han sido muy estudiadas por su frecuencia y porque, en su caso, el riesgo de hemorragia que pueden conllevar hace de éste un punto de enorme interés.

En la práctica clínica habitual el médico y el cirujano se plantean la necesidad de prescribir un fármaco a pacientes que están sometidos a tratamiento anticoagulante prolongado ó crónico.

Las de uso más común que interactúan con los anticoagulantes son los **barbitúricos, los salicilatos y la fenilbutazona** (O'REILLY, 1982).

Al igual que observábamos en el caso de los factores fisiológicos y patológicos, hay fármacos que aumentan la respuesta a la anticoagulación y otras que la disminuyen.

Estas interacciones se detallan en la TABLA 2, así como algunas de las alternativas a seleccionar en estos casos.

En caso de que un paciente que esté sometido a tratamiento prolongado ó crónico con anticoagulantes orales vaya a ser intervenido de forma electiva, las alternativas son varias.

Según BERGQVIST (1988), pueden ser utilizados de forma profiláctica siempre y cuando la monitorización sea perfecta.

Para O'REILLY (1982), el efecto hipoprotrombinémico revierte parcialmente con la administración de 5 mgr de fitonadiona el día previo a la intervención. Otra alternativa planteada por este autor es la suspensión del anticoagulante oral unos cinco-siete días antes de la cirugía, siendo sustituido por heparina a bajas dosis. En el postoperatorio se reanuda el régimen anticoagulante oral.

Varios autores han estudiado el valor del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) en la predicción del sangrado durante y tras la intervención. Se concluye que en enfermos de alto riesgo hemorrágico el TPTa es el mejor monitor preoperatorio de dicho riesgo, que será valorado junto a la historia clínica y la exploración física.

El TPTa como "screening" preoperatorio está indicado en aquellos pacientes que vayan a ser intervenidos y que, además, presenten riesgo por alguna de las siguientes circunstancias: sospecha clínica de sangrado, incluyendo a los pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante, enfermedad hepática, malabsor-

AUMENTAN LA RESPUESTA	REDUCEN LA RESPUESTA	NO INTERACCIONAN SIGNIFICATIVAMENTE
*ácido acetilsalicílico *fenilbutazona *oxifenbutazona *disulfiram *metronidazol *trimetroprim sulfametoxazol *cimetidina *sulfinpirazona *clofibrato *D-tiroxina *esteroides anabólicos	*barbitúricos *glutetimida *rifampicina *colestiramina *vitamina C *	*acetaminofeno *benzodiazepinas *diuréticos *antiácidos * *hidrato de cloral *sulfonamidas *

Tabla 2.- Interacciones medicamentosas a destacar con los anticoagulantes orales (datos tomados de O'REILLY, 1982)

- * la vitamina C reduce la respuesta siempre que se dé a dosis masivas en pacientes tratados a largo plazo con anticoagulantes
- * los antiácidos, si bien no tienen efecto sobre la warfarina, pueden alterar la absorción de dicumarol
- * las sulfonamidas y otros agentes antimicrobianos no tienen efecto a menos que simultáneamente estén reducidas las fuentes intestinales y dietéticas de vitamina K

ción y malnutrición, condiciones asociadas con coagulopatías adquiridas y todas aquellas situaciones en las que la cirugía pueda, en potencia, alterar la normal coagulación (EISENBERG y cols., 1982; SUCHMAN y MUSHLIN, 1986).

Según lo expuesto, a pesar de ser incuestionable su eficacia tromboprolifáctica las indicaciones de los anticoagulantes orales han quedado restringidas a situaciones muy bien definidas.

Resumiendo, las razones para optar por otras alternativas en la prevención de la ETV son:

- a/ el riesgo de sangrado es real y mayor que con otros métodos profilácticos
- b/ requiere frecuentes controles de laboratorio
- c/ interacciona con otros fármacos utilizados durante y tras cirugía
- d/ contraindicaciones posibles, absolutas y relativas
- e/ gran variabilidad interindividual en la tolerancia al fármaco
- f/ para ser efectivos durante la intervención debe iniciarse la profilaxis días antes, aumentando el coste por hospitalización

No obstante, su utilización puede estar justificada (con un riguroso control clínico y de laboratorio) en:

- a/ cirugía electiva de cadera

- b/ hipersensibilidad del paciente a otros fármacos utilizados en la profilaxis (heparina; dextrano)
- c/ cuando la heparina no es efectiva (resistencia a la heparina anormalmente intensa)
- d/ en la profilaxis de recidivas tromboembólicas, como continuación a un tratamiento heparínico previo
- e/ como profilácticos a largo plazo ("long term") en pacientes con cardiopatías embolígenas.

3.2.- HEPARINA

3.2.1.- *Historia*

Investigando la naturaleza de los procoagulantes solubles en éter, McLEAN descubre de manera fortuita, en 1916, un fosfolípido anticoagulante.

Unos años después, HOWELL (1922) aísla del hígado del perro un mucopolisacárido hidrosoluble al que, por su abundancia en este órgano, denomina *heparina*.

En principio, la heparina fué utilizada para evitar la coagulación de la sangre vertida al tubo de ensayo, siendo investigado su efecto anticoagulante y antitrombótico por JORPES (1930). Estas observaciones llevaron a su uso "in vivo" para tratar las trombosis venosas.

Los primeros estudios de los efectos de la heparina administrada por vía endovenosa fueron realizados por REED (1925), NANDRISCALUGAREANU (1929), HOWELL y McDONALD (1930) e IANKOVSKII (1930).

Su introducción en la clínica tuvo lugar en 1935, por BEST. Durante los años siguientes se desarrollan mejores técnicas de

purificación de los extractos tisulares que permitieron, en 1938, realizar ensayos clínicos con grandes dosis de heparina en Canadá y en Suecia.

Transcurrida una década, el propio BEST (1948) sugiere que los inhibidores endógenos que mantienen fluida a la sangre podrían tener utilidad clínica, presagiando la posibilidad de un tratamiento con bajas dosis de heparina.

El primer autor que expuso de forma razonada el uso profiláctico de la heparina a bajas dosis fué DE TAKATS (1950), demostrando que pequeñas cantidades de heparina bloquean de forma efectiva el proceso de la coagulación si es administrada en un estadio precoz. Sin embargo, hasta 1962 no se introduce este procedimiento en clínica.

SHARNOFF (1960) demuestra que sólo un pequeño grado de anticoagulación sería suficiente para mantener la normocoagulabilidad en los dos períodos críticos que presentan todos los enfermos intervenidos. Según el propio autor, el primer período abarca la intervención en sí, en tanto que el segundo se desarrolla una vez que el paciente reanuda su actividad física tras la inmovilización postoperatoria.

En este mismo trabajo sugiere la necesidad de establecer el grado y tipo de anticoagulación eficaz mediante un ensayo clínico.

Dicha investigación fué realizada por él mismo junto a sus colaboradores. Sobre la base de sus observaciones anteriores es-

tablece la que es *primera pauta profiláctica de heparinización subcutánea a bajas dosis*, sistemática e individualizada según las modificaciones del tiempo de coagulación de Lee-White (SHARNOFF y cols., 1962).

Continuando sus estudios, en 1966 publica los resultados de otros trabajos en esta línea, poniendo de manifiesto la necesidad de una *anticoagulación perioperatoria y mantenida, ajustada* según el peso del enfermo y según el control de la coagulabilidad mediante el tiempo de Lee-White y el tiempo de Dale y Laidlaw (coagulometría).

Este estudio, al igual que los anteriores, no fué randomizado y se estableció el diagnóstico de tromboembolismo mediante la observación clínica (SHARNOFF, 1966).

En la primera mitad de la década de los setenta, numerosos investigadores confirman la eficacia de la heparinización subcutánea a bajas dosis para prevenir las trombosis venosas profundas.

Estos estudios fueron seguidos de un importante multicéntrico que, tras demostrar que este tipo de profilaxis previene, además, el embolismo pulmonar fatal y no produce serias complicaciones hemorrágicas -sin necesidad de ser reguladas las dosis mediante controles de laboratorio- propone una nueva pauta de heparinización (INTERNATIONAL MULTICENTRE, 1975).

Numerosos trabajos randomizados han evaluado, posteriormente, la eficacia y seguridad del régimen propuesto por KAKKAR y

colaboradores (1975), así como algunas modificaciones a dicha pauta.

Los estudios se han llevado a cabo en los distintos campos de la cirugía y en enfermos hospitalizados de alto riesgo tromboembólico, con resultados variables.

Con todos los matices aceptables, la heparinización subcutánea a bajas dosis ha sido el método profiláctico frente a la enfermedad tromboembólica venosa más estudiado y de mayor aplicación en la práctica totalidad de los países.

A pesar de las alternativas actualmente planteadas, las investigaciones continúan; es más, en algunos trabajos se compara la eficacia y seguridad de estos nuevos fármacos con la profilaxis prototipo: la heparina.

3.2.2.- *Farmacología*

3.2.2.1.- Estructura química

La heparina es una molécula muy heterogénea de mucopolisacáridos aniónicos de cadena recta llamados glucosaminoglicanos, cuyo peso molecular está comprendido entre 4000 y 40000 daltons y, en promedio, es de 12000 daltons (HOLMER, 1980).

El preparado comercial consiste en polímeros de dos unidades repetidas de disacáridos: ácido D-glucosamina-L-idurónico y ácido D-glucosamina-D-glucurónico, conteniendo casi todas las muestras de 8 a 15 secuencias de cada unidad de disacáridos, pero no necesariamente en iguales proporciones. Es muy ácida por su contenido

de grupos sulfato y ácido carboxílico de unión covalente (O'REILLY, 1982).

La heparina existe en el interior de los mastocitos tisulares de los mamíferos, pero con un peso molecular igual ó superior a 750000 daltons.

La fuente animal de la que deriva es, normalmente, el pulmón de buey ó la mucosa intestinal porcina. En los años anteriores a 1955, la primera era la única comercializada, en tanto que actualmente la última es más abundante. Difieren en el peso molecular, densidad aniónica y actividad anticoagulante; así, la de buey tiene una mayor actividad antitrombina-III y la porcina presenta una mayor actividad frente al factor Xa. Estas diferencias hacen que la heparina de origen porcino sea más idónea para la profilaxis, como han demostrado ABBOTT y colaboradores (1977) en animales y FISER y colaboradores (1983) en humanos.

Debido a que la heparina de origen animal no es abundante, se han preparado polímeros sulfatados semisintéticos con disacáridos compuestos de D-glucosamina y ácido D-glucurónico, con actividad anticoagulante y lipolítica, que reciben el nombre de heparinoides.

También se ha aislado en la superficie celular de los mamíferos un compuesto similar al sulfato de heparina pero con menor actividad anticoagulante, denominado heparán sulfato (LINDAHL y cols., 1977).

3.2.2.2.- Mecanismo de acción

Fué QUICK, en 1938, quien describe por primera vez la existencia de una sustancia que inhibe a la trombina y que es más activa en presencia de heparina.

Un año después, BRINKHOUS y colaboradores (1939) comprueban que el efecto anticoagulante de la heparina sólo tiene lugar en presencia de un componente plasmático, su cofactor; éste y la heparina forman un complejo activo que acelera unas 50 a 100 veces el bloqueo de la acción enzimática de la trombina. ABILGAARD (1968) sugiere que la antitrombina-III (AT-III) y el cofactor de la heparina son la misma sustancia. En 1969, YIN y WESSLER demuestran la presencia de un inhibidor natural del factor Xa y dos años después que este factor anti-Xa, la AT-III y el cofactor de la heparina son propiedades de una misma proteína.

La AT-III es sintetizada en el hígado y tiene un peso molecular de 65000 daltons; su concentración plasmática media es de 150 µgrs por 100 ml.

Su unión con la heparina es reversible, de tal suerte que ésta puede desligarse del complejo para actuar sobre otra molécula de antitrombina (THOMAS, 1982).

Las formas activas de los factores de la coagulación son enzimas proteolíticas que tienen péptidos específicos en sus sustratos; el sustrato es, en sí mismo, convertido en una enzima activa a partir de un precursor inactivo.

Cuando los factores proteolíticos de la coagulación reaccionan con sus sustratos específicos forman un complejo inestable que libera factores activos y que, además, pueden "atacar" a otros sustratos.

Cuando estos factores reaccionan con la AT-III lo hacen de forma irreversible y, por tanto, el factor es neutralizado. Los factores a los que se une la AT-III en su forma libre son el XIIa, XIa, Xa, IXa, VIIa, IIa y XIIIa.

En ausencia de heparina, esta interacción con la AT-III es lenta; en presencia de heparina, se torna casi instantánea, siendo la AT-III considerada el primer mediador del efecto anticoagulante de la heparina.

Por otra parte, en ausencia de heparina los factores reaccionan preferentemente con sus sustratos; en presencia de heparina, reaccionan selectivamente con la AT-III (DEYKIN, 1978).

La afinidad del complejo heparina-ATIII es mayor por el factor Xa que por la trombina, por lo que menor cantidad de heparina es requerida para neutralizar el factor Xa que para hacer lo propio con la trombina, siendo ésta la base de su administración terapéutica.

Al ocupar el factor Xa una posición clave en la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación y al ser la secuencia enzimática de ésta como un sistema biológico "amplificador", si pequeñas cantidades de heparina circulan en sangre, mejorando la actividad de su inhibidor neutralizarán de forma efectiva al factor

Xa, esto es, menos agentes antitrombóticos son necesarios que si la terapia se inicia una vez formada la trombina.

Se sabe hoy que hay otras macromoléculas plasmáticas capaces de inactivar a la trombina, como la α_1 -antitripsina y la α_2 -macroglobulina (O'REILLY, 1982).

También se conoce que 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).

Por otra parte, el factor plaquetario 4 y ciertas glicoproteínas ricas en histidina -presentes en el plasma- inhiben la acción de la heparina (O'REILLY, 1982; VERSTRAETE, 1985).

Además de la acción sobre la AT-III y la coagulación sanguínea, se han descrito otros efectos de la heparina.

La acción sobre las plaquetas no es del todo conocida. NEGUS y colaboradores (1971) demostraron que pequeñas dosis de heparina administradas de forma intravenosa reducen la adhesividad plaquetaria de forma significativa, pero solo por un corto período de tiempo. Otros autores han sugerido que también conlleva una reducción de la agregación plaquetaria (O'BRIEN y cols., 1972); sin embargo, a veces se han observado incrementos (DE GAETANO, 1984). Según CARRERAS (1980), este último puede ser, en parte, el mecanismo de producción de algunos casos de trombocitopenia inducida por la heparina.

También se le atribuye la liberación de los tejidos de las enzimas que hidrolizan lípidos, entre ellas la lipoproteínlipasa, estabilizándolas. De ello resulta el conocido efecto "depurador" de la heparina sobre el plasma hiperlipémico rico en quilomicrones (NEGUS y cols., 1971). Este efecto no ha mostrado utilidad terapéutica (MEYER, JAWETZ y GOLDFIEN, 1980).

Entre otras acciones se encuentran la supresión del índice secretorio de aldosterona, el aumento de la concentración plasmática de tiroxina libre, la inhibición de los activadores fibrinolíticos, el retrasar la curación de las heridas y acelerar la de las quemaduras térmicas, la depresión de la inmunidad mediada por células y la supresión de las reacciones injerto-huésped (SALIBA, 1978).

3.2.2.3.- Farmacocinética

Al ser una molécula de gran tamaño y alta polaridad, la heparina atraviesa mal las membranas celulares, por lo que no es absorbida cuando se administra por vía oral. Asimismo, se obstaculiza su paso a través de la placenta y a la leche materna. Por lo tanto, debemos optar por la vía parenteral para su aplicación.

Para la administración de grandes dosis se utilizará la vía intravenosa, siendo aquella continua ó intermitente. En los pacientes ambulatorios y en aquellos casos en que se prescriban pequeñas dosis de heparina se utilizará la vía subcutánea profunda. La inyección intramuscular debe ser evitada al ser su absorción irregular y ante el riesgo de aparición de hematomas.

Como vimos en anteriores epígrafes, la concentración plasmática y la actividad anticoagulante de la heparina dependen de múltiples factores y de ciertos estados patológicos -ver apartado "tolerancia a la heparina: factores de los que depende y factores que influyen en la respuesta a la heparina; estados clínicos patológicos y otros procesos que cursan con respuesta alterada a la heparina"-.

Tanto si la administración es intravenosa como subcutánea, la vida media de la heparina es dosis-dependiente.

La administración intravenosa de una embolada de 10000 UI a un individuo de peso teórico ideal dá lugar a una concentración plasmática inicial de unas 3 UI/ml, apareciendo la actividad anticoagulante de la heparina inmediatamente y con una vida media aproximada de 90 minutos (O'REILLY, 1982). Tras su inyección tiene lugar el aclaramiento rápido del 40% de la dosis administrada, en unos cinco minutos, seguido de un aclaramiento gradual durante horas (HIRSH y BRAIN, 1983).

Según WESSLER y YIN (1971), tras la administración subcutánea de 5000 UI de heparina cálcica a un individuo sano los niveles plasmáticos aumentan dentro de los primeros 30-60 minutos, alcanzan un pico máximo de aproximadamente 0.13 UI/ml a las 1-2 horas y la concentración es mensurable más allá de las 8 horas, no retornando al valor 0 hasta las 10-12 horas de su administración. A mayor dosis, se detecta antes en plasma, el pico es más alto y los niveles más prolongados, si bien entre 5000-10000 UI estos niveles son bajos y mantenidos como resultado de la lenta

liberación de la heparina (BONNAR y cols., 1972). Trabajos realizados en esta línea han obtenido rangos muy variables tras administrar 5000 UI de heparina sódica, oscilando entre 0.02 a 0.80 UI/ml (NICOLAIDES y RUSSELL, 1984). Por otra parte, según BONNAR (1976) los niveles son mayores y se mantienen más tiempo con la heparina cálcica; sin embargo, otros autores refieren haber hallado un mayor pico y mayores niveles con la sal sódica (THOMAS y cols., 1976; CELLA y cols., 1979).

Además de lo expuesto hay que considerar que a cualquier dosis dada de heparina hay fuertes variaciones individuales en la aparición, pico y duración de la heparinemia.

Este concepto fué introducido por DE TAKATS (1943), demostrando que la tolerancia a la heparina varía no sólo de un individuo a otro, si no en el mismo individuo bajo diferentes circunstancias, como tiene lugar tras cirugía. Administrada vía subcutánea, la actividad anticoagulante de la heparina y sus niveles en plasma se influyen por todos los factores que ejercen efecto sobre ellos cuando se inyecta de forma intravenosa, siendo otra variable a añadir el grado de absorción. Por lo tanto, cuando la administración es subcutánea la tolerancia a la heparina varía en un mismo individuo, además, bajo las mismas circunstancias de un día a otro (NICOLAIDES, 1978).

La heparina es metabolizada por el sistema retículoendotelial, especialmente en hígado y bazo, siendo excretados sus metabolitos inactivos en orina (HIRSH y BRAIN, 1983); no obstante,

sólo es detectable en ella tras la administración intravenosa de grandes dosis (O'REILLY, 1982).

3.2.2.4.- Unidades

A este respecto los criterios no están unificados, pudiendo ser prescrita la heparina en unidades internacionales (UI) ó en unidades U.S.P. ("United States Pharmacopea").

La UI se refiere a la actividad anticoagulante de 0.007 mgr de heparina como preparado comercial, en tanto que la unidad USP se define como la cantidad de heparina que impide que 1 ml de plasma bovino citratado coagule durante una hora después de añadir 0.2 ml de solución 1:100 de cloruro cálcico.

Se considera que la heparina sódica USP debe contener, por lo menos, 120 unidades USP por mgr de preparado. No obstante, se recomienda su **prescripción en unidades internacionales** en lugar de en peso, debido a las notables variaciones observadas en la potencia anticoagulante de los diferentes preparados comercializados. Es más, según algunos autores no tiene fundamento la creencia generalizada de que 1 mgr de heparina equivale a 100 UI, aspecto a tener muy en cuenta cuando se comparan los resultados de los distintos trabajos (GENTON, 1974; VERSTRAETE, 1985).

3.2.2.5.- Preparados disponibles

La heparina utilizada en la clínica deriva de una fuente animal, ya que aún no ha podido ser sintetizada.

Como señalamos anteriormente, el origen suele ser el pulmón de buey ó la mucosa intestinal porcina, que presentan diferencias

La primera se considera de elección en cirugía cardiovascular por su mayor actividad anticoagulante -antitrombina III- y los reducidos efectos trombolíticos; la mayor actividad frente al factor Xa mostrada por la heparina obtenida de la mucosa intestinal porcina la hacen idónea para la profilaxis y el tratamiento del tromboembolismo (FISER y cols., 1983). De hecho, su uso se ha visto incrementado notablemente en la actualidad, especialmente en Europa.

Hay diferentes sales de heparina, pero las de uso generalizado en clínica son las sales sódica y cálcica.

Para la administración intravenosa se utiliza la sal sódica, que se presenta en viales conteniendo polvo estéril de la sal heparínica ó bien está ya disuelta en frascos de color topacio para evitar que la luz altere sus propiedades farmacológicas.

Si la administración es subcutánea, la utilización depende del país y del facultativo.

De nuestra revisión bibliográfica se desprende que la más empleada y estudiada ha sido la heparina sódica, en una proporción aproximada de 2.5/1 trabajos. Si bien es cierto que en el International Multicentre (1975) se empleó la heparina cálcica, no lo es menos que en otro importantísimo trabajo -sobre un total

de 3984 pacientes- fué la sódica la utilizada (GRUBER y cols., 1980).

En nuestro país se ha generalizado la cálcica para la heparinización profiláctica. Se presenta en viales monodosis que contienen 5000 UI (0.2 ml), 7500 UI (0.3 ml) ó 15000 UI (0.7 ml). También está comercializada para su administración subcutánea como jeringuillas con aguja hipodérmica, de un solo uso, precargadas con una dosis determinada expresada en unidades internacionales. Respecto a la sódica, solo disponemos de viales monodosis que contienen 5000 UI (0.2 ml).

3.2.3.- *Valoración de la eficacia profiláctica*

3.2.3.1.- *Introducción*

La *primera pauta profiláctica* fué introducida por SHARNOFF en 1962, tras demostrar en trabajos previos que todos los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica presentan dos períodos críticos de hipercoagulabilidad en los que la probabilidad de desarrollar trombosis venosa profunda (TVP) es mayor, a saber: durante la intervención y la primera vez que el enfermo reanuda la actividad física en el postoperatorio.

Concluye que sería necesaria una mínima anticoagulación en dichos períodos para mantener la normocoagulabilidad y, de esta forma, prevenir la aparición de una complicación tromboembólica (SHARNOFF y cols., 1960).

No obstante fué DE TAKATS (1950) el primer autor que sentó las bases de la heparinización profiláctica al demostrar que pequeñas cantidades de heparina bloquean de forma efectiva el proceso de la coagulación sanguínea siempre que se administren en un estadio precoz.

Posteriormente numerosos trabajos randomizados han evaluado algunas modificaciones al régimen propuesto por SHARNOFF, para constatar la eficacia y seguridad de la heparina a bajas dosis (HBD) administrada por vía subcutánea.

Estas investigaciones se iniciaron, fundamentalmente, a comienzo de la década de los años setenta, mediada la cual se llevó a cabo un estudio multicéntrico considerado uno de los más críticos por varias razones. En primer lugar, si los resultados eran positivos y las conclusiones aceptadas se establecería como modelo de anticoagulación, incrementándose el número de enfermos que recibirían profilaxis. Por otra parte, si los resultados eran importantes llevaría consigo la abolición de la mayoría de embolismos pulmonares tras cirugía. Además, dada la escasa probabilidad de, en un futuro cercano, realizar estudios similares, los resultados influirían en la práctica clínica habitual durante varios años (SHERRY, 1975).

De hecho así fué, estableciéndose tras él una nueva pauta aplicable a los enfermos de riesgo sometidos a una intervención quirúrgica electiva (INTERNATIONAL MULTICENTRE, 1975).

Dos años después se generaliza su uso en cirugía electiva **abdomino-torácica** en pacientes de riesgo tromboembólico, sin monitorización, tras ser recomendada por la "American Heart Association" (1977).

En estos años, algunos de los autores participantes en el multicéntrico refieren serios errores en la metodología y análisis de los resultados de dicha investigación, aceptando la eficacia de la HBD en la reducción de la incidencia de TVP distales a la articulación de la rodilla pero cuestionando este aspecto en las TVP proximales a dicha articulación y en el embolismo pulmonar (EP) (GRUBER y cols., 1977; STRANDNESS, 1978). Las conclusiones del estudio de KAKKAR y colaboradores (1975) son corroboradas y aceptadas por algunos autores (SAGAR y cols., 1975; GALLUS y cols., 1976), en tanto que otros trabajos discrepan de estos resultados (GROOTE SCHUUR HOSPITAL, 1979).

CLAGETT y REISCH (1988) han evaluado -mediante un metaanálisis- los resultados de los trabajos randomizados publicados en lengua inglesa durante la última década, concluyendo que la HBD es efectiva en la reducción de la incidencia de TVP distales y proximales a la articulación de la rodilla y en la del EP, tanto de significación clínica como en la del embolismo pulmonar fatal, en cirugía general electiva. LINDBLAD (1988) revisa los datos de

53 estudios llevados a cabo en pacientes sometidos a esta cirugía llegando a la misma conclusión.

Sin embargo, ambos análisis discrepan en lo referente a una de las *complicaciones hemorrágicas* derivadas del uso de la heparina a bajas dosis, en concreto el *hematoma de la herida operatoria*. Así, en el metaanálisis sí se encuentra un mayor porcentaje, estadísticamente significativo, en el grupo tratado, en tanto que LINDBLAD concluye que, si bien es mayor, la eficacia supera con creces al riesgo, siendo éste aceptable. Es éste otro punto bastante tratado en la literatura, como veremos posteriormente.

Paralelamente a los estudios llevados a cabo en cirugía general, se ha hecho lo propio con los restantes campos, fundamentalmente en cirugía ortopédica y traumatológica, ginecológica y urológica; los resultados han sido, asimismo, variables. En cirugía ortopédica, la necesidad de *monitorizar* a los pacientes es una cuestión planteada por varios autores (BROZOVIC y cols., 1975; COOKE y cols., 1976; LEYVRAZ y cols., 1983).

Aunque los estudios son menos numerosos, también se ha evaluado el papel de la HBD en pacientes hospitalizados de riesgo tromboembólico, no sometidos a intervención.

Pasamos a desarrollar los aspectos planteados junto al análisis de otros puntos de interés concernientes al papel de la heparina a bajas dosis como profilaxis de la enfermedad tromboembó-

lica venosa (ETV), de manera especial en el período postoperatorio y, dentro de éste, tras cirugía electiva abdominal.

El ocuparnos "in extenso" de este método profiláctico encuentra su explicación en que ha sido el utilizado en el presente estudio.

3.2.3.2.- Trombosis venosa profunda

3.2.3.2.1.- Cirugía general

El incesante aumento del número de trabajos encaminados a valorar la eficacia y seguridad de los distintos métodos profilácticos frente a la ETV ha motivado que varios autores realicen revisiones en conjunto con objeto de unificar criterios, al tiempo que sirvan de puestas al día del tema y para su comparación con las alternativas más recientes.

Los datos de estas revisiones están condicionados, obviamente, por las series en estudio. Su análisis debe ir precedido de una detallada observación de la metodología, técnicas diagnósticas y criterios de positividad, grupos de riesgo y, dentro de éstos, tipos de cirugía en cuestión.

Referido a cirugía electiva abdominal se estima que, en conjunto, la administración subcutánea de 5.000 UI de heparina 2 horas antes de la intervención seguida de esta misma dosis dos ó tres veces al día durante siete, reduce la incidencia de TVP de localización distal a la articulación de la rodilla en un 60%, y la de TVP proximales a dicha articulación en la mitad, aproxima-

damente, de este porcentaje, realizando el diagnóstico con "test" de captación del fibrinógeno marcado (TCF) (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

Ahora bien, otras dos revisiones muy recientes incluyen dentro del término cirugía general los resultados referidos a cirugía electiva abdominal, ginecológica y urológica, puntualización que debe considerarse. Así conceptualizada, la HBD administrada según la pauta referida disminuye la incidencia de TVP de localización distal, diagnosticada con TCF, de un 25.2% en el grupo no tratado a un 8.7% en el grupo que recibió heparina profiláctica. Cuando a esta técnica se añade la flebografía convencional para su confirmación, los porcentajes son del 15.4% y 6%, respectivamente, manteniendo muy alta la significación estadística. Respecto a las TVP proximales, la reducción es desde un 6.4% en el grupo control a un 1.4% en el tratado, también significativa (CLAGETT y REISH, 1988).

Esta misma apreciación es válida para la revisión de LINDBLAD (1988), autor que concluye que la HBD reduce la incidencia de TVP de localización distal en un 61%.

Si bien estas cifras estiman de forma global la eficacia de la heparina a bajas dosis, consideramos de interés analizar algo más detalladamente algunos de los trabajos más relevantes en esta línea, así como otras pautas propuestas y sus resultados.

La eficacia y seguridad, con ó sin monitorización, de esta profilaxis según pautas, son aspectos centrales de la presente investigación.

Salvo que especifiquemos lo contrario, las cifras se refieren a las obtenidas con "test" de captación del fibrinógeno marcado con ^{125}I .

La primera pauta profiláctica aplicada en clínica por SHARNOFF (1966) era, como ya hemos indicado, individualizada según peso del paciente y monitorizada con el tiempo de coagulación de Lee-White y el tiempo de Dale y Laidlaw. Esta pauta consistió en la administración de 10.000 UI a todos los pacientes, sistemáticamente, la tarde-noche anterior a la intervención, seguida de 2.500 ó 5.000 UI -según peso- cada seis horas, hasta el alta. Algunos enfermos necesitaron una nueva dosis de 5.000 UI durante la intervención, dependiendo de los resultados de la monitorización.

Con esta pauta, mantenida durante una semana, WILLIAMS (1971) detecta un 15% de TVP distal -siempre que utilicemos este término hace referencia a la localización de las trombosis respecto a la articulación de la rodilla- en el grupo tratado, frente a un 41% en el control, datos referidos a cirugía abdominal electiva. Aunque la pauta aplicada fué la misma en todos los pacientes, este autor monitorizó con el tiempo de coagulación propuesto por SHARNOFF (1966) con objeto de modificar la dosis si presentase alteraciones.

Para intentar establecer una pauta aplicable a todos los enfermos de riesgo que fuesen sometidos a una intervención electiva

abdominal, KAKKAR y colaboradores (1972) llevan a cabo un estudio doble ciego con 78 pacientes.

Estos autores prescribieron una pauta igual para todos ellos, justificando su actitud por la "inexistencia de un monitor óptimo de las bajas dosis de heparina, por las importantes variaciones interindividuales con dosis iguales y ante la no realización del test de tolerancia", según propias palabras. Administraron 5.000 UI de heparina cálcica 2 horas antes de la intervención, seguida de igual dosis cada 12 horas, siete días.

La incidencia fué del 41% en el grupo placebo "versus" un 8% en el tratado, muy significativa.

En este mismo trabajo publican los resultados obtenidos cuando esta pauta se aplicó a 183 enfermos de alto riesgo -todos fueron heparinizados-. La incidencia de TVP fué del 9.8%, con un 23% de afectación de ambos miembros. Para los autores, la valoración de esta cifra junto a la de las heparinemias determinadas sugiere que, en este grupo, la HBD debe ser administrada más frecuentemente y mantenida durante más tiempo en el postoperatorio.

Con esta misma pauta y en un grupo de pacientes similar a los del doble ciego, NICOLAIDES y colaboradores (1972) refieren unos excelentes resultados -ver TABLA 3-, que atribuyen a la utilización simultánea de medias elásticas y ejercicios activos en los pacientes que recibieron heparina sódica a bajas dosis.

Con objeto de valorar la importancia de la duración de la profilaxis, GORDON y colaboradores (1972) comparan la eficacia de

dos pautas frente a un grupo control. Concluyen que en cirugía electiva abdominal indicada por procesos patológicos benignos la aplicación de 5.000 UI de heparina sódica una hora antes de la intervención, seguida de esta misma dosis 2 veces al día durante 5 días, es tan efectiva como dicha pauta mantenida sólo 24 horas; sin embargo, ésta no previene la aparición de trombosis si el enfermo es portador de una neoplasia. Asimismo -según los autores- indicaría que, salvo en el cáncer, la heparina ejerce su mayor efecto durante y en las primeras horas que siguen a la cirugía. En los enfermos con neoplasias, la HBD parece ser eficaz (KAKKAR, 1983), si bien no existe unanimidad al respecto (GALLUS y cols., 1976).

En relación con este trabajo, SHARNOFF (1972) refiere que la administración de 5.000 UI una hora antes de la cirugía puede incrementar unas dos ó tres veces el riesgo de sangrado durante la misma, por lo que insiste en la administración el día previo. Otros autores han demostrado que en ambos casos los niveles de heparina en plasma durante la intervención son similares (BONNAR y cols., 1972).

Unos años después -tras otros trabajos- se diseña un estudio multicéntrico encaminado a responder si una dosis fija a intervalos predeterminados previene el desarrollo de embolismo pulmonar fatal tras cirugía electiva abdominal sin incrementar los riesgos de sangrado y, por consiguiente, es aplicable a todos los enfermos de riesgo no necesitando monitorización (INTERNATIONAL MULTI-

CENTRE, 1975). El estudio comprendió un total de 4121 pacientes, realizándose el TCF en 1292.

Así diagnosticada, la incidencia de TVP distal desciende a la tercera parte en el grupo que recibió 5.000 UI de heparina cálcica dos horas antes de la intervención y esta misma dosis cada 8 horas, una semana ó hasta la plena deambulaci3n del paciente (24.6% vs 7.7%). La afectaci3n de ambos miembros se vi3, asimismo, disminuida (6.4% vs 0.8%). Concluyen que es aplicable a todos los enfermos de riesgo, generalizándose su uso dos ańos despu3s (Council of the American Heart Association, 1977). Otros autores corroboran estos resultados (GALLUS y cols., 1976).

Las criticas a este estudio, comentadas en la introducci3n, se refieren a las conclusiones sobre el EP y las complicaciones hemorrágicas, por lo que serán tratadas más adelante.

Manteniendo la pauta propuesta por KAKKAR y colaboradores (1975) durante seis días, la incidencia de TVP descendió de un 27% a un 12%; realizando el diagnóstico con flebografía convencional, las cifras fueron del 27% y 13%, respectivamente. Combinando ambos métodos, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas (29% vs 14%). La bilateralidad fue similar en ambos grupos estudiados (GROOTE SCHUUR HOSPITAL, 1979).

En lo referente a la extensi3n proximal de las trombosis, GALLUS y colaboradores (1973) encuentran una notable reducci3n en el grupo que recibió HBD, según pauta antes especificada -ver TABLA 3- (2.9% vs 0.8%). Una disminuci3n aún mayor es referida por

Autor/es	nº de pacientes	Pauta*	Reducción de incidencia de TVP (TCF)**
GORDON y cols. (1972)	150	5000 1 h antes 5000/12 h/5 d.	42.0 --- 8.3
KAKKAR y cols. (1972)	78	5000 2 h antes 5000/12 h/7 d.	42.0 --- 8.0
NICOLAIDES y cols. (1972)***	251	5000 2 h antes 5000/12 h/7 d.	24.0 --- 0.8
KAKKAR y cols. (1975)	1292	5000 2 h antes 5000/8 h/7 d.	24.6 --- 7.7
GALLUS y cols. (1976)	774	5000 2 h antes 5000/8 h/7 d.	16.0 --- 3.6
GROOTE SCHUUR H. (1979)	100	5000 2 h antes 5000/8 h/6 d.	27.0 --- 12.0

Tabla 3.- Reducción de la incidencia de trombosis venosa profunda con heparinización profiláctica en cirugía general electiva y enfermos de riesgo tromboembólico; trabajos realizados en la década de los setenta. Diagnóstico con "test" de captación del fibrinógeno marcado con ^{125}I .
(modificada de GALLUS y HIRSH, 1975)

* la 1ª dosis se refiere a la preoperatoria

** la primera cifra corresponde a la incidencia en el grupo no tratado; la segunda, al grupo heparinizado. En todos los casos hubo diferencias significativas

*** asociaron medias elásticas tras la intervención

los integrantes del multicéntrico, realizado el diagnóstico con flebografía convencional (29.88% vs 10.42%). Detectada con TCF y confirmada con esta, el porcentaje de trombosis de localización proximal fué abolido en el grupo tratado (NICOLAIDES y cols., 1972). En contraposición, otros autores no encuentran diferencias entre ambos grupos utilizando también la prueba diagnóstica de referencia (GROOTE SCHUUR HOSPITAL, 1979).

Los datos referidos para la cirugía de urgencia son escasos e insuficientes. No obstante se presupone que el alto riesgo de estos enfermos y la probable activación preoperatoria de la coagulación sanguínea hacen que, en estos casos, la eficacia sea menor (LINDBLAD, 1988).

3.2.3.2.2.- Cirugía ortopédica y traumatológica

En este campo de la cirugía -sobre todo en la traumatológica por fractura de cadera- los resultados, aunque contradictorios, reflejan en su mayoría la ineficacia de la heparina a bajas dosis frente al tromboembolismo.

Los trabajos en los que se obtienen resultados favorables son escasos. GALLUS y colaboradores (1973), prescribiendo 5.000 UI dos horas antes de la intervención y cada 8 durante siete días, comunican una reducción de la incidencia algo superior a la mitad (56% vs 23%), en cirugía traumatológica.

En cirugía electiva, los resultados son algo mejores (MORRIS y cols., 1974), si bien algunos autores sólo consideran una mayor eficacia de esta pauta cuando se administra tres veces al día, no

significando que se recomienda su uso como método de elección (NICOLAIDES, 1978).

El fracaso de la heparinización profiláctica en cirugía traumatológica es explicable, según algunos autores, porque cuando se administra ya está activado el sistema de la coagulación, siendo insuficiente esta dosis de heparina para neutralizar a la trombina; es, en palabras de KAKKAR, "demasiado poca heparina y demasiado tarde inyectada" (KAKKAR y cols., 1972). Para este autor, el papel del éstasis, los factores locales y la edad avanzada de los enfermos podrían explicar el fallo de este tipo de medida preventiva en cirugía ortopédica (KAKKAR, 1978)

Algunos autores cuestionan la eficacia de la HBD en ambos tipos de cirugía (BERGQVIST, 1983; CONSENSUS CONFERENCE, 1986). En su actual revisión, LINDBLAD (1988) aporta cifras no coincidentes con las de otros autores. En cirugía ortopédica encuentra una reducción del 20.3%, respecto a un 49.3% de incidencia en el grupo no tratado; en cirugía traumatológica la disminución es menor (27.2% vs 50.8%). Asimismo, refiere que se vé reducido el porcentaje de TVP de localización proximal.

Cuando menos, la mayoría de autores admite que la eficacia en estos tipos de cirugía es notablemente inferior a otros campos en los que se recomienda su uso.

3.2.3.2.3.- Experiencia en otros tipos de cirugía

El número de estudios llevados a cabo en cirugía urológica, ginecológica y neurológica ha sido menor que en cirugía ortopédica y traumatológica; la diferencia es más que notable cuando se equiparan a los realizados en cirugía general.

Los resultados en cirugía urológica vienen condicionados por el tipo de intervención practicada.

Así, en cirugía prostática abierta se han registrado resultados muy favorables, con reducciones del 46% al 21% en el grupo que recibió HBD (HEDLUNG y BLOMBACK, 1981); otros trabajos corroboran estas cifras (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

En contraposición, la heparina a bajas dosis se ha mostrado ineficaz en prostatectomía suprapúbica (WILLIAMS, 1971; COE y cols., 1978) y en cistectomías (ROSENBERG y cols., 1975).

Para SRIPAD y colaboradores (1971) la razón del fracaso en éstas podría estar en la excesiva liberación a la circulación de tromboplastina tisular, con producción de una hipercoagulabilidad muy marcada.

En cirugía ginecológica se han comunicado buenos resultados, excepción hecha de las enfermas con procesos neoplásicos (HOHL y cols., 1980; CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

Respecto a neurocirugía, la experiencia es escasa. Se ha mostrado eficaz y segura en los procesos extracraneales, siendo referidos también buenos resultados en craneotomías. Sin embargo,

dados los riesgos potenciales de las complicaciones hemorrágicas derivadas de su aplicación, la mayoría de autores prefiere prescindir de este tipo de profilaxis (HIRSH, 1981).

En otros tipos de cirugía los trabajos son aislados; así, LUNDQUIST y SWEDENBORG (1981) encuentran ineficaz a la HBD para evitar la producción de una hipercoagulabilidad biológica en cirugía arterial.

3.2.3.2.4.- Eficacia en enfermos hospitalizados no intervenidos

La heparinización profiláctica en estos grupos de enfermos ha sido poco evaluada a pesar del riesgo tromboembólico que presentan.

El infarto de miocardio es, con diferencia, el proceso patológico más estudiado. Los resultados aportados por los autores son contradictorios, si bien las pautas propuestas son diferentes.

Administrando 5.000 UI dentro de las 18 horas tras la admisión seguidas de esta misma dosis cada 8 horas hasta la plena deambulación, GALLUS y colaboradores (1973) refieren una marcada reducción de la incidencia de TVP respecto al grupo no tratado (2.6% vs 22.5%); similares resultados son obtenidos por WARLOW y colaboradores (1973).

En contraposición, otros autores no encuentran diferencias estadísticamente significativas a pesar de ir precedida la hepa-

rinización profiláctica de la inyección de 5.000 UI vía intravenosa -a la admisión-, aunque el número de trombosis bilaterales fué mayor en el grupo control (HANDLEY, 1972). Algunos autores proponen como alternativa incrementar las dosis, del orden de 21.000-30.000 UI al día, distribuidas en tres inyecciones (HIRSH, 1981).

Parece que la menor eficacia en este tipo de enfermos se debe a que las TVP se desarrollan prontamente en el infarto, según se ha objetivado con el "test" de captación (HANDLEY, 1972).

El riesgo sobreañadido de un proceso agudo ó una posible intervención quirúrgica aboga por la ineficacia en ambos supuestos (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

Aunque poco estudiada, los resultados sugieren que podría ser empleada con éxito en enfermos con fallo cardíaco congestivo y en procesos pulmonares crónicos, tanto obstructivos como infecciosos (HIRSH, 1981).

En los enfermos confinados largo tiempo en cama se ha mostrado insuficiente, requiriendo posteriores evaluaciones para determinar la pauta idónea (KAKKAR, 1978; LINDBLAD, 1988).

3.2.3.3.- Embolismo pulmonar

3.2.3.3.1.- Embolismo pulmonar no fatal

Si valorar la eficacia de la heparinización profiláctica frente a las TVP -como parte integrante de la enfermedad trombo-

embólica venosa es importante, esta afirmación adquiere su mayor relevancia cuando se hace lo propio con referencia a su más temible complicación, el embolismo pulmonar. Tal es así que su introducción sistemática en la práctica clínica habitual vino condicionada por este hecho.

En cirugía general se estima que la HBD reduce la incidencia de embolismo pulmonar de significación clínica en un 30% (CONSENSUS CONFERENCE, 1986). En la revisión de CLAGETT y REISCH (1988) -evaluadas conjuntamente aquélla, cirugía ginecológica y urológica- la disminución de la incidencia es desde un 1.2% en el grupo control a un 0.5% en el tratado, estadísticamente muy significativa.

En algunos de los estudios referidos en el anterior apartado, los autores especulan sobre la influencia de esta profilaxis en el EP, pero sus trabajos no estaban diseñados para tal fin (GORDON y cols., 1972; NICOLAIDES y cols., 1972).

En el estudio doble ciego de KAKKAR y colaboradores (1972) ningún paciente desarrolló EP de significación clínica; en contraposición, una enferma intervenida de urgencia por fractura de cadera, heparinizada, presentó dicho cuadro (0.02%).

En 1974, LAHNBORG y colaboradores llevan a cabo un análisis prospectivo en esta línea. Sobre un total de 112 pacientes, objetivan el diagnóstico de EP mediante gammagrafía pulmonar de perfusión realizada el tercer día del postoperatorio. Se detectaron signos gammagráficos de embolismo en un 56% del grupo control frente a un 19% en el grupo que recibió heparina a bajas dosis;

la diferencia es, pues, significativa. Según estos autores, 5000 UI de heparina administradas de 2 a 5 horas antes de la intervención y cada doce durante cinco días en el postoperatorio reduce tanto el tamaño como el número de embolismos pulmonares tras la intervención.

En otro proyecto importante no se encontraron resultados favorables, siendo la incidencia en ambos grupos similar, de un 23% en el control y un 21.7% en el que recibió HBD (GROOTE SCHUUR HOSPITAL, 1979).

Realmente, a pesar de la amplia experiencia acumulada con el uso de la heparina a bajas dosis no estamos en condiciones de valorar la eficacia frente a esta complicación.

Ello es debido, en parte, a que el número de pacientes necesario para estimarla es muy elevado, ya que su incidencia en el periodo postoperatorio es relativamente baja (KAKKAR y cols., 1975).

Por otra parte, los estudios se ven dificultados por la necesidad de personal especializado para su realización y la utilización de técnicas diagnósticas específicas, costosas.

3.2.3.3.2.- Embolismo pulmonar fatal

La primera valoración de la eficacia de la heparina a bajas dosis en esta línea fué realizada, precisamente, por su introductor. Los hallazgos de SHARNOFF (1966) abogan por una reducción en la incidencia de EP fatal en los pacientes que recibieron HBD, en comparación con el grupo no tratado. En éste hubo un 9.74% de fa-

llecimientos, realizándose la autopsia en más de la mitad de los casos; de los autopsiados, en un 68.05% se encontró un émbolo responsable de la muerte del enfermo. En contraposición, en el grupo heparinizado murieron el 6.43%, pero en ningún caso se demostró en la autopsia que fuese debido a EP. El número de autopsiados fué menor en este grupo, la tercera parte.

En 1970, SHARNOFF y DEBLASIO comunican una incidencia de embolismo pulmonar fatal del 0.0013%, en una serie en la que todos los pacientes recibieron HBD.

Si bien estos fueron los primeros datos al respecto, de nuevo el múlticéntrico ocupa un lugar clave en la valoración de la eficacia de la heparinización profiláctica. Este estudio se diseñó para responder, esencialmente, a dos cuestiones: si la HBD reduce la incidencia de EP fatal y si es mayor el número de complicaciones hemorrágicas derivadas de su uso.

La primera de ellas fué contestada afirmativamente al encontrarse una reducción de la incidencia estadísticamente significativa. Fueron autopsiados el 70% de pacientes del grupo control y el 66% del heparinizado; la incidencia fué del 0.7% y 0.09%, respectivamente. Del grupo no tratado, en el 37.5% de los fallecimientos se había diagnosticado EP de significación clínica; en el grupo que recibió HBD ningún enfermo presentó manifestaciones en este sentido. Asimismo, resaltan los autores que las dos muertes en el grupo heparinizado tuvieron lugar en enfermos portadores de neoplasias.

Referido a la historia natural del proceso, los hallazgos de las autopsias revelaron que en el grupo control un 75% de los pacientes presentaron TVP de extensión proximal a poplítea, femoral ó ilíaca; el 25% restante estuvo confinada a las venas de la pantorrilla. En el grupo que recibió heparina a bajas dosis, en la mitad de los pacientes se objetivó TVP de localización distal; en el resto el trombo se había extendido, pero sólo a nivel de poplítea ó femoral.

Estos excelentes resultados fueron prontamente cuestionados, especialmente por algunos de los participantes en dicho estudio. Así, GRUBER y colaboradores (1977) hacen pública la no inclusión de 4 casos de embolismo pulmonar fatal en su serie, todos ellos desarrollados en el grupo heparinizado. Otros autores consideran la existencia de ciertos errores metodológicos, tales como la inexactitud en el establecimiento de los períodos de seguimiento de los enfermos y una prematura finalización del trabajo, cuyo número de autopsias consideran insuficiente para inferir tales conclusiones (MITCHELL, 1979; SCHOLZ y cols., 1980).

Sobre un total de 100 enfermos sometidos a cirugía abdominal electiva, otros autores discrepan con los anteriores datos (GROOTE SCHUUR HOSPITAL, 1979). En su serie falleció sólo un enfermo, perteneciente al grupo tratado. Como hemos señalado anteriormente, tampoco se encontró en este estudio diferencia significativa en el porcentaje de embolismo pulmonar no fatal entre ambos grupos.

En revisiones recientes, se estima que la heparina a bajas dosis reduce la incidencia de EP fatal en un 67%, con cifras del 0.7% en el grupo control frente al 0.2% en el heparinizado, referidas a cirugía abdominal, ginecológica y urológica -tomadas conjuntamente- (CLAGETT y REISCH, 1988; LINDBLAD, 1988). Este mismo porcentaje es hallado en cirugía general, valorada como tal (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

A pesar de éstos y otros favorables resultados (SAGAR y cols., 1975), algunos autores ponen en tela de juicio la eficacia de la HBD para prevenir esta grave complicación. STRANDNESS (1978) manifiesta la necesidad de revisar los datos del estudio realizado por KAKKAR y colaboradores (1975) y modificar sus afirmaciones.

Salvo el multicéntrico, los restantes trabajos incluyen un número insuficiente de pacientes para extraer conclusiones con repercusión en la práctica clínica.

Dadas las controversias en torno a aquél, se hace necesaria la realización de un estudio similar para responder a esta cuestión aún no aclarada.

3.2.4. - *Efectos adversos*

Los efectos adversos derivados del uso de la heparina subcutánea a bajas dosis son difíciles de determinar ya que la mayoría de los autores centran la atención de sus estudios en la eficacia, siendo la tolerancia un aspecto no sólo escasamente cuanti-

ficado, si no también generalmente mal documentado.

Debido al efecto anticoagulante de este fármaco, las complicaciones hemorrágicas son las más temidas por el facultativo -especialmente por el cirujano-, amén de ser las de mayor repercusión en caso de presentarse.

Junto a ellas se han descrito otras, que pasamos a tratar.

3.2.4.1.- Complicaciones hemorrágicas

Al principio de la introducción en clínica de la profilaxis heparínica las complicaciones fueron comentadas de forma aislada por los distintos autores, siendo un dato intrascendente (CHARNLEY, 1972; ARDEN y cols., 1972).

En su serie, SHARNOFF refiere un 3.57% de casos en los que el sangrado durante la intervención fué excesivo; este autor "justifica" dicha complicación por errores en la administración (40%) y por la intervención en sí (60% restante). De hecho, apunta, el grado de hemorragia objetivado por el cirujano depende de su conocimiento acerca de si el enfermo está bajo cobertura heparínica ó no (SHARNOFF, 1962). En otras series, la opinión subjetiva del cirujano es que la HBD no incrementa el sangrado durante el acto quirúrgico (GALLUS y cols., 1973).

Respecto a las pérdidas sanguíneas en el período postoperatorio los datos varían según autores.

Frente a los que constataron tal complicación en sus series (ROBERTS y COTTON, 1975; GALLUS y cols., 1976; PACHTER y RILES, 1977), se encuentran los que no observaron diferencias en comparación con el grupo no tratado (HANDLEY, 1972; SAGAR y cols., 1975; GROOTE SCHUUR HOSPITAL, 1979). En la revisión de CLAGETT y REISCH (1988) no se hallaron diferencias significativas sobre un total de 21 estudios analizados, 4 de ellos doble-ciego. En el multicéntrico tampoco se apreció un aumento del sangrado tras la intervención (KAKKAR y cols., 1975). Sin embargo, en un estudio reciente KAKKAR y colaboradores (1985) reconocen que no es una actitud realista afirmar que los agentes profilácticos -en general, pero no excluye a la HBD- puedan lograr una completa protección sin incrementar los riesgos de sangrado. Para BERGQVIST (1988) la HBD es responsable de una mayor incidencia de éste.

El hematoma de la herida operatoria es la complicación hemorrágica de la que más datos disponemos, probablemente por ser la que presenta una mayor facilidad para ser cuantificada.

KAKKAR y colaboradores (1975) encontraron dicha complicación en el 7.7% de los pacientes que recibieron HBD frente a un 6% en el grupo control, diferencia estadísticamente significativa. Las cifras dadas por otros autores oscilan, según series en estudio, entre un 2.8% (GALLUS y cols., 1976) y un 32% (VAN OIJEN, 1986), todas con diferencias significativas en relación al grupo no tratado.

Para el conjunto de los trabajos se estima que es del 6.3% en el grupo heparinizado frente a un 4.1% en el control -muy sig-

nificativo; se confirma, aunque con menor significación, tras el análisis de los estudios que incluían un grupo placebo (CLAGETT y REISCH, 1988). Según estos autores, el hematoma de la herida operatoria es una complicación lo suficientemente importante en frecuencia como para evaluar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio en muchos de los pacientes a intervenir.

Por otra parte, sólo en contadas ocasiones requieren una prolongación del período de hospitalización por esta causa (GORDON y cols., 1972).

En algunos trabajos el porcentaje de hematomas de la herida operatoria fué mayor en el grupo placebo que en el que recibió heparina a bajas dosis (KAKKAR y cols., 1972; NICOLAIDES y cols., 1972).

Entre otras complicaciones hemorrágicas, sin trascendencia, se encuentra la equimosis, generalmente de escasa incidencia.

KAKKAR (1983) destaca que en los estudios europeos el porcentaje de complicaciones hemorrágicas observado es menor que el referido en los trabajos norteamericanos. La explicación a este hecho podría radicar en la ya comentada inexistencia de una unidad universal de dosificación de la heparina. Así, la unidad USP es más potente que la unidad internacional, aunque en la actualidad se han reducido las diferencias.

En general, las complicaciones hemorrágicas comentadas carecen de gravedad y no suelen poner en peligro la vida del enfermo (KAKKAR, CORRIGAN y FOSSARD, 1975; SAGAR y cols., 1975).

Algunos autores han correlacionado tales complicaciones con una prolongación de los distintos tiempos de coagulación empleados para la monitorización.

En el estudio de BRITTON y colaboradores (1977), un 67% de los pacientes que presentaron excesivo sangrado durante el postoperatorio tenían un tiempo de trombina (TT) prolongado. Según estos mismos autores, la revisión sistemática de dicho tiempo en los pacientes heparinizados permite afirmar que es éste un hecho común.

Para KAKKAR y colaboradores (1972) el TT no se afecta por 5.000 UI de heparina administrada de forma subcutánea ni en individuos sanos, aunque existen discrepancias al respecto (EIKA y cols., 1972).

NICOLAIDES y RUSSELL (1984) relacionaron la presencia de complicaciones hemorrágicas con la concentración de heparina en plasma, determinada con el método de DENSON y BONNAR (1973); este método cuantifica el efecto anticoagulante de la HBD frente al factor Xa. Demostraron que una heparinemia mayor de 0.2 UI/ml conlleva el incremento de tales complicaciones, de forma significativa; es por ello por lo que proponen la monitorización de la pauta profiláctica.

Para algunos autores la HBD no requiere control de laboratorio cuando es utilizada en cirugía general (KAKKAR y cols., 1975), es más, limitaría su uso.

Según KAKKAR y colaboradores (1972) la seguridad de esta pauta está demostrada por la ausencia de excesivo sangrado durante la intervención, amén que los niveles de 0.13 UI/ml -que es el pico alcanzado por 5.000 UI- equivalen a una décima parte del cuantificado para la dosis convencional de heparina cuando es administrada vía intravenosa, habiéndose demostrado su seguridad.

En contraposición, SHARNOFF (1972) insiste en la necesidad de monitorización para evitar las complicaciones hemorrágicas.

Para SALLERAS (1988) los controles de coagulación no sugieren que la HBD sea la causa de las hemorragias, por lo que la interrupción de la profilaxis heparínica ante la sospecha de que ésta sea derivada de ella sólo conlleva la "tranquilidad del cirujano".

De acuerdo con estos autores, otros refieren que la cirugía electiva de cadera representa un caso especial, siendo necesaria la monitorización (BROZOVIC y cols., 1974; COOKE y cols., 1976).

Ante las controversias existentes respecto a la incidencia y trascendencia de las complicaciones hemorrágicas y la falta de datos apreciada, parece razonable y deseable proponer que se preste mayor atención a este tipo de efectos secundarios en ulteriores estudios.

3.2.4.2.- Trombocitopenia inducida por la heparina

En 1964 ROBERTS y colaboradores sugirieron que la heparina era responsable de los casos de tromboembolismo desarrollados en 11 enfermos sometidos a tratamiento con dicho fármaco, proponiendo una base inmunológica para su explicación.

Trece años después, RHODES y colaboradores (1973), mediante estudios de agregación y aglutinación plaquetaria y fijación del complemento, confirman que es un anticuerpo dependiente de la heparina el causante de la trombocitopenia.

ESPOSITO y colaboradores (1983) han descrito dos tipos de trombocitopenia inducida por la heparina. El primero de ellos se observa tras la administración y es secundario a la interacción directa de la heparina con las plaquetas; siendo el más frecuente, entre un 30-40% de los casos, no parece tener significado clínico. El otro, se desarrolla a los 7-10 días de iniciado el tratamiento y se debe a la formación de anticuerpos inducidos por la heparina frente a la membrana plaquetaria. En la mitad de los casos se asocia a tromboembolismo y en un 38% de ellos se ha relacionado, subsiguientemente, con desarrollo de resistencia a la heparina.

Una mortalidad del 20% y morbilidad del 18-36% establecen la severidad del proceso (SILVER y cols., 1983). En la serie de estos autores, el 44.8% de los enfermos que presentaron complicaciones tromboembólicas habían recibido heparinización subcutánea.

Aunque la heparina es considerada un antígeno débil, puede combinarse con un componente de la membrana plaquetaria para formar un hapteno; se ha demostrado, marcando la heparina, que ésta enlaza con fracciones de dicha membrana (SHANBERGE y cols., 1976).

El hapteno estimularía la formación de anticuerpos que, en presencia de heparina, dan lugar a agregación de las plaquetas. Con ésta se libera el factor plaquetario 4 que tiene actividad neutralizante de la heparina y, por tanto, contribuye al aumento de la resistencia que presentan estos enfermos a dicho fármaco.

Si la agregación es importante, pueden tener lugar tanto la trombocitopenia como el sangrado. Las plaquetas agregadas son probablemente responsables de las trombosis arteriales y venosas, que contribuyen aún más a incrementar la resistencia a la heparina.

Los episodios trombóticos así producidos han recibido el nombre de *síndrome del coágulo blanco*, al observarse al microscopio un predominio de agregados de fibrina y plaquetas con muy escasos leucocitos y hematíes (TOWNE y cols., 1979).

En todos los trabajos en los se ha demostrado trombocitopenia inducida por la heparina no se ha encontrado relación con el tipo de heparina administrada, dosis, ni vía de administración (SILVER y cols., 1983). La presentación de esta complicación con HBD es considerada, también, por otros autores (O'REILLY, 1982), si bien algunos refieren que es notablemente inferior a la re-

gistrada en el caso de heparinización terapéutica (BELL y cols., 1976; HRUSHESKY, 1978)

MCDONALD y HATHAWAY (1982) han establecido que esta complicación debe sospecharse ante todo enfermo que requiere dosis incrementadas de heparina -resistencia al tratamiento convencional- y/o recuento plaquetario menor de $100.000/\text{mm}^3$ durante la heparinización, máxime si presentan, de forma asociada, un episodio de tromboembolismo.

La persistencia de los anticuerpos inducidos por la heparina varía considerablemente entre los pacientes. Todos los enfermos con historia previa de estas complicaciones tienen, en principio, un mayor riesgo de desarrollarlas nuevamente; la heparina, por tanto, será evitada ó usada con precaución en este grupo. El resto de los pacientes, al no haber podido identificarse los factores predisponentes, deberá ser sometido a recuentos plaquetarios como monitor de esta posible complicación (SILVER y cols., 1983).

3.2.4.3.- Otros efectos adversos

Junto a las mencionadas complicaciones se han descrito con menor frecuencia otros efectos adversos, algunos de ellos de forma aislada.

El dolor en el lugar de inyección de la heparina ha sido referido en un 3% de los casos. Sin embargo, en todos ellos la administración tuvo lugar en el miembro superior, remitiendo espon-

táneamente y no reapareciendo cuando se aplicó en pared abdominal (GALLUS y cols., 1973). Ocasionalmente se ha descrito **necrosis cutánea** en dicha zona de inyección, que podría deberse a una reacción al fármaco de tipo local (ALEGRE y cols., 1987).

Al obtenerse de tejidos animales, la heparina debe ser administrada con precaución en enfermos que presentan antecedentes de **alergia**.

Se han observado **fenómenos de hipersensibilidad** consistentes en escalofríos, fiebre, urticaria ó crisis anafilácticas (O'REILLY, 1982).

Excepcionalmente se han presentado otros efectos como **alopecia**, dolor y palidez en los dedos de los piés y retardo en la cicatrización de las heridas (THOMPSON, LUDERWIG y WAGESTEEN, 1972).

Por último, la administración de más de 15.000 UI al día, durante varios, ha conllevado la presentación en algunos pacientes de **osteoporosis** con fracturas espontáneas de vértebras y costillas (SQUIRES y PIN, 1979).

Aunque no es un efecto adverso, algunos autores consideran como complicación de la heparinización subcutánea a bajas dosis la frecuencia con que tiene lugar la **omisión de algunas de las dosis prescritas**.

Esto conlleva la aplicación de pautas incompletas entre el 1% y el 22% de los casos (SAGAR y cols., 1975; GALLUS y cols., 1976).

3.2.5.- *Actitud ante la presencia de complicaciones*

3.2.5.1.- *Complicaciones hemorrágicas*

El tratamiento de este tipo de complicaciones depende de la severidad del cuadro. En la mayoría de los casos se trata de un efecto anticoagulante ligeramente excesivo, que revierte al cesar la administración de la heparina. Por el contrario, si la hemorragia es manifiesta puede hacerse necesaria la utilización de un antagonista específico, disponiéndose de la protamina para tal fin.

Las protaminas son proteínas de bajo peso molecular, fuertemente ácidas por su alto contenido en arginina. "In vivo" inhibe el efecto anticoagulante de la heparina, aunque no actúa sobre las plaquetas (O'REILLY, 1982).

La vía de administración del sulfato de protamina es exclusivamente la intravenosa, debiendo ser inyectada de forma lenta ya que, en caso contrario, se han descrito efectos adversos tales como disnea, rubor, taquicardia ó hipotensión.

La dosis a administrar se calcula en relación a la concentración de heparina en plasma que, a su vez, está influida por

numerosos factores entre los que se encuentran la dosis total administrada, tiempo transcurrido desde su administración y vía utilizada.

Por cada 100 UI de heparina que se estime como nivel plasmático debe inyectarse 1 mgr de esta proteína.

En general, 50 mgr de protamina suelen ser suficientes para neutralizar 5000 UI de heparina administrada en **embolada intravenosa** si el tiempo transcurrido desde la inyección es menor de una hora -ya que la vida media es de aproximadamente 60 minutos-. A veces se hace necesario repetir la administración del antagonista al ser su vida media más corta que la del anticoagulante.

Si la heparina se administra por vía **subcutánea** debe tenerse en cuenta que la absorción es más lenta. Según JAY y HULL (1984), la dosis a administrar se aproxima al 50% de la última dosis de HBD.

3.2.5.2.- Trombocitopenia inducida por la heparina

Además de lo indicado en el apartado correspondiente, esta complicación se acompaña de alteraciones hematológicas que ayudan a confirmar el diagnóstico y permiten la realización de una serie de pruebas con tal fin, cuya descripción escapa del ámbito de este estudio. La característica básica es que revierte cuando cesa la administración de la heparina.

Por definición, el tratamiento conlleva la **suspensión del fármaco** responsable de su aparición. Junto a ello, se administran **antiagregantes plaquetarios** del tipo ácido acetilsalicílico (300

mgr, 2 veces al día) y dipiridamol (50 mgr, 4 veces al día). En caso necesario, puede utilizarse un método anticoagulante alternativo (SILVER y cols., 1983).

3.2.6. - *Contraindicaciones*

Entre las contraindicaciones absolutas de la heparinización profiláctica hay que considerar la hipersensibilidad al fármaco, diátesis hemorrágicas, hemorragia intracraneal, endocarditis bacteriana, tuberculosis activa, lesiones ulcerosas en órganos internos, hipertensión arterial severa, amenaza de aborto, carcinoma visceral y traumatismos de parénquima renal (O'REILLY, 1982; KAKKAR, 1983).

También han sido incluidos determinados tipos de cirugía como las que requieren grandes disecciones (NICOLAIDES, 1978), las intervenciones por tumores irresecables del tracto gastrointestinal y la cirugía indicada por diverticulitis (WIJNJA y cols., 1980).

Aunque algunos autores no consideren que la HBD está contraindicada en neurocirugía (CERRATO, ARIANO y FIACCINO, 1978), la mayoría coincide en resaltar los riesgos potenciales que pueden derivarse de su uso, por lo que desaconsejan su aplicación en este campo (CONSENSUS CONFERENCE, 1986). Esta misma razón excluye este tipo de profilaxis en cirugía ocular, así como cuando la intervención se realice con anestesia intradural (O'REILLY, 1982).

3.2.7.- Pautas

3.2.7.1.- Dosis

Tras la introducción en clínica de una pauta sistemática de profilaxis numerosos trabajos han evaluado modificaciones al régimen de SHARNOFF (1966) con objeto de establecer qué dosis diaria de heparina y a qué intervalos debe administrarse para lograr evitar el desarrollo de tromboembolismo venoso sin incrementar los riesgos de sangrado.

Los estudios de SHARNOFF y colaboradores (1960) establecieron la necesidad de comenzar la heparinización antes de la intervención quirúrgica, aspecto que ha sido corroborado en los restantes trabajos realizados. No obstante, han existido algunas discrepancias en torno a la cantidad de heparina a administrar.

Así, se planteó la sustitución de las 10.000 UI la tarde-noche anterior a la cirugía (SHARNOFF, 1966) por la mitad de esta dosis entre 1 y 3 horas antes (GORDON-SMITH y cols., 1972; KAKKAR y cols., 1972). Aunque el introductor de la pauta insiste en el aumento de los riesgos de sangrado que esta última conlleva (SHARNOFF, 1972), posteriormente se ha demostrado que los niveles de heparina en plasma son bajos y mantenidos con ambas opciones (BONNAR y cols., 1972). En la actualidad, la práctica totalidad de los autores y clínicos administran 5.000 UI dos horas antes de la intervención.

La unanimidad alcanzada a este respecto no encuentra paralelismo en lo referente a los intervalos de tiempo que deben mediar entre la administración de dicha dosis, así como en la dosis total diaria.

Son pocos los estudios que comparan los regímenes más aceptados y, por otra parte, resultados favorables han sido comunicados tanto con la administración de 5.000 UI cada 8 horas (GALLUS y cols., 1973; KAKKAR y cols., 1975; GRUBER y cols., 1980) como cada 12 horas (NICOLAIDES y cols., 1972; BERGQVIST y HALLBÖÖK, 1978).

Las revisiones en esta línea aportan algunos datos más. En cirugía general, SEGLIAS y GRUBER (1979) coinciden con LINDBLAD (1988) en que la eficacia es la misma para ambas pautas; parece existir consenso a este respecto (CONSENSUS CONFERENCE, 1986). Por otra parte, en el metaanálisis realizado por CLAGETT y REISH (1988) no se encontraron diferencias; no obstante, realizando el análisis univariable sí se halló relación dosis-efecto, a favor de la primera. Para GALLUS y colaboradores (1973) la administración cada 12 horas es insuficiente para mantener los niveles de heparinemia óptimos, siendo más idónea la otra pauta ya que resulta en un efecto sostenido de la heparina.

Estudiados en cirugía del aparato digestivo, TÖRNGREN (1979) obtiene resultados similares con ambos regímenes. Sin embargo, coincidiendo con otros autores, propone la utilización de 15.000 UI diarias en los enfermos de muy alto riesgo, como es el caso de los portadores de patología neoplásica (HIRSH, 1981).

Respecto a las complicaciones hemorrágicas, se considera que la pauta de 5.000 UI cada 8 horas incrementa débil, pero significativamente, los riesgos de sangrado (GALLUS y cols., 1976; BERGQVIST, 1983; LINDBLAD, 1988). Otros autores estiman que esto solo tiene lugar referido al porcentaje de aparición de hematomas de la herida operatoria, no a las pérdidas sanguíneas (KAKKAR y cols., 1975; KAKKAR, 1978). En el metaanálisis no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de ambos casos (CLAGETT y REISH, 1988).

Sí existe acuerdo en lo referente al período del postoperatorio en el que la profilaxis debe mantenerse.

Utilizada cada 8 ó cada 12 horas, la heparina a bajas dosis se administrará durante al menos una semana, transcurrida la cual deberá prolongarse hasta la plena deambulación del paciente (GORDON-SMITH y cols., 1972; KAKKAR y cols., 1972; NICOLAIDES y cols., 1972; SAGAR y cols., 1976; BERGQVIST, 1983).

Es éste un punto importante, ya que la suspensión precoz del tratamiento conlleva un mayor desarrollo de trombosis venosas, algunas de ellas de localización proximal (KIIL y cols., 1978; SEGLIAS y GRUBER, 1979).

En resumen, la pauta cuyo uso se ha extendido consiste en la administración de 5.000 UI entre 1 y 3 horas antes de la intervención, seguida de igual dosis cada 8 ó cada 12 horas -de acuerdo con el riesgo del paciente y tipo de cirugía a realizar-, durante una semana ó hasta la plena deambulación.

Siguiendo a GALLUS y colaboradores (1976), parece oportuno y necesario diseñar otros estudios que comparen la eficacia y riesgos de ambos regímenes.

3.2.7.2.- Tipo de sal heparínica a utilizar

Ya señalamos anteriormente que la heparina no ha sido aún sintetizada en el laboratorio, siendo su fuente de origen animal.

También adelantamos allí que las sales más frecuentemente utilizadas son la sal sódica y la sal cálcica.

Hemos podido comprobar que en los trabajos llevados a cabo para estudiar la eficacia y seguridad de la heparinización profiláctica se han utilizado los dos tipos de sales con distintos resultados, por lo que algunos autores han planteado la cuestión de la posible superioridad de una sobre otra en ambos aspectos.

Según lo expuesto, en relación a la eficacia frente a la enfermedad tromboembólica venosa no parecen existir diferencias destacables, habiéndose registrado resultados favorables con ambas; esto ha sido constatado en algunos estudios realizados con este fin (BERGQVIST y HALLBÖCK, 1978; TÖRNGREN, 1979).

En lo que respecta a los efectos adversos, los datos varían según autores.

ABU-ABDALUAH y colaboradores (1975) refieren un mayor número de hematomas de la herida operatoria con la heparina cálcica.

Por otra parte, WHITEHEAD (1976) registra un mayor porcentaje de equimosis en la zona de inyección del fármaco con la sal sódica, coincidiendo con otros autores (TÖRNGREN, 1979); en otras series no se ha presentado (ALLEN, ARENDRUP y LINDEGAAD, 1979).

El dolor en la zona de inyección es raramente observado. Parece que la sal sódica resulta algo más molesta (LOW y BIGGS, 1978; BENDER y cols., 1980), si bien hay autores que discrepan en este sentido (KAKKAR, 1978).

Dadas las diferencias planteadas por algunos autores, se han llevado a cabo estudios para establecer si, en su caso, son debidas a un distinto efecto anticoagulante ó bien si estarían justificadas por variaciones en la farmacocinética.

En la experiencia de algunos autores la heparina sódica alcanza a ser el pico máximo de heparinemia y sus niveles en plasma son mayores (LOW y BIGGS; 1978; CELLA y cols., 1979). El corroborar este hallazgo hace a THOMAS y colaboradores (1976) sugerir que la sal cálcica es de elección en aquellos tipos de cirugía donde el riesgo de sangrado es importante. En contraposición, BONNAR (1976) obtiene una heparinemia más elevada y mantenida en el tiempo con ésta.

BERGQVIST y HALLBÖÖK (1980) concluyen que no hay razones ni evidencias para pensar que una sea superior a la otra en lo que a eficacia y seguridad se refiere. Para NICOLAIDES (1978) está por

resolver, habiéndose demostrado, hasta el momento, diferencia exclusivamente en el coste.

3.2.7.3.- Monitorización

Para la aplicación de la pauta que él mismo introdujese, SHARNOFF (1966) planteó la necesidad de establecer un control de laboratorio con un doble objetivo: por una parte, permitiría ajustar las dosis necesarias y suficientes para cada individuo; por otra, evitaría los riesgos de sangrado que pudiesen presentarse.

Con este fin propuso, en principio, el tiempo de coagulación de Lee-White (SHARNOFF, 1962), que posteriormente abandonaría por considerarlo confuso; en su lugar utiliza el tiempo de coagulación de Dale y Laidlaw -coagulometría-, que considera exacto, rápido y fácil de realizar a la cabecera del enfermo. Otros estudios posteriores mantienen esa línea (WILLIAMS, 1971).

KAKKAR y colaboradores (1972) justifican la aplicación de una dosis fija en todos los pacientes por tres motivos: "inexistencia de un monitor adecuado para el control de las bajas dosis de heparina, importantes variaciones interindividuales ante igual dosis e imposibilidad de realizar el test de tolerancia a la heparina" (opinión personal de los autores, no compartida por otros).

Este mismo autor, unos años después, establece la eficacia y seguridad de la profilaxis heparínica sin necesidad de monitorización (INTERNATIONAL MULTICENTRE, 1975).

Tras este estudio multicéntrico, clásicamente se ha considerado que la heparina administrada de forma subcutánea a bajas dosis no requiere control de laboratorio, es más, esto limitaría su uso (DAVIS y SHERRY, 1975; KAKKAR, 1983).

Tras las observaciones de DE TAKATS (1943), algunos autores han constatado las marcadas variaciones individuales en la respuesta a una misma dosis de heparina profiláctica (HANDLEY, 1972; GALLUS y HIRSH, 1975; BROZOVIC y cols., 1975).

Ya hemos tratado en el apartado correspondiente los numerosos factores y procesos patológicos que modifican la respuesta a la heparina, por lo que remitimos al epígrafe correspondiente.

Según lo allí expuesto, se ha sugerido que la respuesta a la HBD se ve influenciada, entre otros, por la dosis administrada, el peso y sexo del paciente, el período postoperatorio y el desarrollo de la enfermedad tromboembólica venosa.

Para DE TAKATS (1976), asumir que una pequeña y fija dosis de heparina protege por igual a todos los pacientes es incorrecto; las dosis standards llevarán consigo, por tanto, el desarrollo de episodios tromboembólicos en algunos individuos y, en otros, la presentación de complicaciones hemorrágicas a pesar de las pequeñas dosis.

Se han llevado a cabo estudios encaminados a relacionar dichas complicaciones con los niveles de heparina en plasma.

Algunos autores han utilizado para ello la determinación del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), con diferentes resultados. Así, unos refieren la inexistencia de modificaciones inducidas por la administración de 5.000 UI de heparina en dicho tiempo de coagulación (HEDLUND y BLÖMBÄCK, 1979) ó tan solo débiles prolongaciones (LAHNBORG y BERGSTROM, 1975), en tanto que otros lo consideran el monitor idóneo para determinar la pauta óptima a administrar (GALLUS y cols., 1973; GALLUS y HIRSH, 1975).

Utilizando el método propuesto por DENSON y BONNAR (1973), NICOLAIDES y RUSSELL (1984) hallaron una correlación entre niveles de heparina en plasma mayores de 0.2 UI/ml y el incremento en la presentación de hematomas de la herida operatoria. Dicha correlación también había sido observada por COOKE y colaboradores (1976) en cirugía de cadera.

La monitorización no sólo ha sido planteada en términos de evitar las complicaciones hemorrágicas, también ha centrado la atención de los autores respecto a la eficacia de la heparinización profiláctica.

Conocidas las variaciones interindividuales ante una misma dosis de heparina se plantea la necesidad de realizar un control de laboratorio que permita determinar los niveles de heparinemia óptimos para alcanzar el grado de anticoagulación adecuado que evite el desarrollo de las trombosis venosas profundas.

En esta línea se han realizado trabajos en los que se sugiere que niveles demasiado bajos de heparina en plasma ó no mensurables son insuficientes para proteger al individuo frente al desarrollo de tromboembolismo. Probablemente sean estos los pacientes en los que la profilaxis fracasa, especialmente en cirugía ortopédica y traumatológica en las que la pauta efectiva y segura no está totalmente establecida (BROZOVIC y cols., 1975; SEGLIAS y GRUBER, 1979).

Se ha propuesto como alternativa válida a la pauta clásica (que administra la misma cantidad de heparina a todos los enfermos) la utilización de dosis ajustadas según las modificaciones del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa). La mayoría de estos trabajos se han llevado a cabo en esta década y en cirugía ortopédica, y pasamos a tratarlos brevemente.

3.2.7.4.- Heparinización a bajas dosis ajustadas

Los motivos expuestos por los autores para evaluar este método profiláctico alternativo son, esencialmente, tres: los resultados menos favorables obtenidos en cirugía ortopédica y traumatológica cuando se comparan con cirugía general, la frecuencia de la enfermedad tromboembólica en este tipo de cirugía y la constatada variabilidad individual a dosis fijas de HBD.

TILSNER y colaboradores (1980) realizan un importante estudio en cirugía traumatológica, sobre 600 enfermos.

Comparan 4 pautas, dos a dosis fijas y dos a dosis ajustadas según el TPTa; todas ellas con heparina sódica y todas, como hemos referido, administradas por vía subcutánea. Las pautas fueron, respectivamente, de 5.000 UI ó 7.500 UI cada 8 horas para los regímenes fijos y 100 UI ó 150 UI por Kgr de peso cada 12 horas para las ajustadas.

Los niveles de heparina en plasma, detectados con el TPTa y el método de Denson y Bonnar, alcanzaron el efecto terapéutico deseado en todos los pacientes, con las cuatro pautas estudiadas.

No obstante, el porcentaje de trombosis se redujo con las dosis ajustadas.

Esta reducción fué aún mayor cuando, en una segunda etapa del estudio, se comprobó la insuficiencia de las dosis fijas en pacientes de peso medio y de alto peso, así como que resultaban excesivas en enfermos de bajo peso.

La pauta de 5.000 UI cada 8 horas no evitó la aparición de TVP en un 8.06% de los pacientes de 70 Kgrs de peso, ni el 1.63% en los de peso comprendido entre 55-70 Kgrs; en contraposición, conllevó un 0.04% de complicaciones hemorrágicas en los pacientes de peso inferior a 55 Kgrs.

Análogos resultados se obtuvieron con la pauta de 7500 UI cada 8 horas, con una incidencia de TVP del 1.69% en los enfermos de mayor peso y 0% en los restantes, pero con un incremento de las complicaciones hemorrágicas al 1%.

Respecto a las ajustadas, en la que administra menores dosis la incidencia de TVP fué del 2%, frente al 0.67% de la mayor; en ambas, no tuvieron lugar complicaciones hemorrágicas.

El TPTa fué el monitor idóneo para demostrar la insuficiencia de las dosis, mostrándose superior a la medida del efecto frente al factor Xa. Por su parte, el tiempo de trombina lo fué del incrementado riesgo de sangrado por sobredosis de HBD.

Según lo expuesto, se concluye en la superioridad de las bajas dosis ajustadas según el peso, con el TPTa, sobre las fijas.

Similares resultados han sido obtenidos por LEYVRAZ y colaboradores (1983) en cirugía traumatológica por fractura de cadera, comparando 3.500 UI cada 8 horas y otra pauta ajustada según el TPTa.

En este estudio se demuestra la reducción, de forma estadísticamente significativa, de las TVP de localización distal (39% vs 13%) y proximal (35% vs 5%), diagnosticadas con flebografía.

Al igual que en el anterior estudio, el TPTa se mostró como un monitor exacto de las dosis necesarias, permitiendo su incremento sin aparición de complicaciones hemorrágicas.

En este mismo tipo de cirugía, POLLER y colaboradores (1982) encuentran una reducción en la incidencia de TVP, pero sin significación estadística.

No obstante, corroboran la superioridad del TPTa sobre el método de Denson y Bonnar.

La media de dosis ajustada requerida fué mayor de 5.000 UI cada 8 horas, lo que indica, según los autores, que la dosis fija es inadecuada en un importante número de enfermos.

Todos los autores refieren las notables variaciones individuales en cuanto a las dosis ajustadas requeridas.

Al demostrarse la superioridad de las dosis ajustadas con TPTa, sin incremento de los riesgos de sangrado, sugieren su aplicación, esencialmente, en los enfermos de alto riesgo, tales como aquellos pacientes que presentan antecedentes de tromboembolismo previo, en neoplasias y en la mencionada cirugía ortopédica y traumatológica.

HULL y colaboradores (1982) han resaltado la importancia de este método alternativo al demostrar que reduce a un 2% la incidencia de tromboembolismo recurrente, equiparándose en eficacia a los anticoagulantes orales en la profilaxis mantenida a largo plazo. Si bien éstos constituyen el tratamiento de elección con este objeto, la heparinización subcutánea a bajas dosis ajustadas será indicada en embarazadas y en aquellos pacientes en los que, por una u otra causa, no sea posible realizar la monitorización que la anticoagulación oral mantenida a largo plazo requiere (HULL y RASKOB, 1987).

Asimismo en la prevención de recidivas a corto-medio plazo de las TVP de localización distal y proximal, BILANCINI y LUCCHI (1988) han demostrado que la administración de heparina subcutánea a dosis lentamente decrecientes es eficaz, segura y fácil de monitorizar para establecer el régimen óptimo.

La recurrencia fué abolida, con escasas complicaciones que

remitieron conforme se redujeron las dosis. La duración del tratamiento fué de 3 meses en las TVP de localización distal y de 6 meses en las de localización proximal.

En virtud de los excelentes resultados obtenidos, algunos autores sugieren que la individualización de la dosis, en los enfermos referidos, debe generalizarse como método profiláctico (LEYVRAZ y cols., 1983).

3.2.8.- *Consideraciones prácticas*

En cirugía general la pauta profiláctica más utilizada consiste en la administración de 5.000 UI de heparina -sódica ó cálcica- de 1 a 3 horas antes de la intervención (intentando aproximar esta dosis a los 120 minutos previos a la misma), seguida en el postoperatorio de igual dosis cada 8 ó cada 12 horas -según el riesgo del enfermo-, comenzando a las 21 horas del día de la operación y manteniéndola durante una semana ó hasta la plena deambulación del paciente.

Un aspecto importante para evitar las complicaciones hemorrágicas es la administración de la dosis exacta, para lo que disponemos de viales monodosis comercializados.

Con fines profilácticos, se inyectará un vial que contenga 5.000 UI en 0.2 ml.

De igual modo, reduciremos la incidencia de presentación de equimosis y hematomas de la herida operatoria cuidando la técnica de inyección del fármaco que, si bien es fácil, no siempre es correctamente practicada. Utilizaremos agujas y jeringas similares a las de insulina -ó éstas-, aunque en algunos preparados la dosis ya está precargada en la jeringa correspondiente.

La técnica a seguir fué descrita por GRIFFITH y BOGGS, en 1964, recomendando su administración en la pared abdominal anterior, cerca de la espina iliaca antero-superior. Con los dedos pulgar e índice de una mano se toma un pliegue de la piel y tejido celular subcutáneo y, con la otra, se introduce la aguja verticalmente, con decisión pero sin brusquedad, manteniendo ésta firmemente en tanto inyectamos el contenido con suavidad. Tras ello, se retira la aguja en el mismo ángulo en que se introdujo, aplicando durante cinco minutos una suave compresión en la zona.

En aquellos casos en los que, por uno u otro motivo, no sea posible inyectarla en esta localización, se puede administrar en la cara antero-lateral del muslo. También se recurre en ocasiones al miembro superior, pero parece que cursan con mayor dolor.

Por último, cuando se utiliza la pauta arriba especificada generalmente no se realiza control de laboratorio, excepción hecha, obviamente, de las cuidadosa valoración preoperatoria de las pruebas habituales de la coagulación que, siendo importantes en todos los pacientes a intervenir, adquiere si cabe mayor relevancia en los que vayan a ser heparinizados.

3.3.- DEXTRANO

3.3.1.- *Introducción*

El dextrano fué introducido en clínica en 1944 por GRÖNWALL e INGELMAN como agente sustitutivo del plasma. En principio se consideró que no tenía otro efecto que el de ser expansor plasmático, pero en la década de los cincuenta se comunican varios casos de hemorragia asociada a su infusión.

El primer ensayo clínico en el que se valora la eficacia profiláctica de este método farmacológico frente a la enfermedad tromboembólica venosa fué publicado en 1962 por KOEKENBERG.

Este autor demuestra que la utilización del dextrano como sustitutivo del plasma en cirugía conlleva, simultáneamente, una disminución en la incidencia de las complicaciones tromboembólicas postoperatorias, considerando que la reducción de la viscosidad sanguínea que conlleva su infusión es la responsable de este efecto profiláctico.

No obstante, el complejo mecanismo antitrombótico de este agente ha sido descubierto bastantes años después.

Tras la heparina a bajas dosis, el dextrano ha sido el método profiláctico más estudiado. A diferencia de ella, no se ha ge-

neralizado su uso en este sentido, lo cual no deja de ser sorprendente al haberse demostrado su eficacia y seguridad (CLAGETT y REISH, 1988).

Sin embargo, es la profilaxis más utilizada en Suecia, hecho que BERGQVIST (1985) explica por tratarse de un producto nacional y por su uso tradicional como sustitutivo del plasma.

A pesar de lo expuesto, se considera como una alternativa válida en los países anglosajones (HIRSH, 1981; SALZMAN, 1983; RUCKLEY, 1985). Por otra parte, es el método más utilizado en cirugía ortopédica, siendo preferido a los restantes (MORRIS, 1980).

3.3.2.- *Farmacología*

3.3.2.1.- Estructura química

El dextrano es un polisacárido ramificado, de unas 200.000 unidades de glucosa, producido mediante fermentación de la sacarosa por la bacteria *Leuconostoc mesenteroides*. El compuesto fue aislado por primera vez en soluciones de azúcar de remolacha por SCHLEIBLER.

La forma original del dextrano puede ser tratada mediante hidrólisis parcial, obteniéndose polisacáridos de cualquier peso molecular deseado. Los de mayor uso en la práctica clínica son el **dextrano 70** -cuyo peso molecular promedio es de 70.000 daltons,

próximo al de la albúmina plasmática- y el dextrano 40 -con un peso molecular promedio de 40.000 daltons-.

Debe tenderse a obtener el menor grado de ramificación posible con objeto de reducir la presentación de efectos adversos (BERGQVIST, 1983).

3.3.2.2.- Mecanismo de acción

Aunque no están del todo aclarados los mecanismos por los que el dextrano ejerce su efecto antitrombótico, parece estar fuera de toda duda que no actúa como agente anticoagulante en sentido estricto (BROWSE, 1977; BERGENTZ, 1978).

Desde la observación de su posible papel en la profilaxis frente al tromboembolismo se han investigado y descubierto distintos mecanismos de acción.

En principio, el dextrano fué utilizado para evitar el éstasis sanguíneo merced a su efecto como expansor del plasma, que provoca hemodilución y, subsiguientemente, aumento del gasto cardíaco e incremento del flujo sanguíneo. Este efecto es dependiente del peso molecular, siendo más acusado en caso del dextrano 40.

Sin embargo, parece que esta acción no juega un papel central en la profilaxis, ya que otros coloides -como la albúmina sérica- actúan de forma similar y carecen de efecto antitrombótico (LJUNGSTRÖM, 1988).

El peso de la molécula utilizada también influye en la agregación eritrocitaria; el dextrano 70 la incrementa discretamente, en tanto que el dextrano 40 tiene un efecto desagregante sobre los hematíes.

Por ello, el de menor peso molecular conlleva una reducción de la viscosidad sanguínea, con mejora de la microcirculación, disminución de las resistencias periféricas vasculares y aumento del flujo venoso en las extremidades inferiores, no estando claro si este efecto es ejercido directamente por el dextrano ó bien se debe a la hemodilución que provoca (MAIER y CARRICO, 1966).

No obstante, al haberse mostrado igualmente eficaces frente al tromboembolismo, parece que la acción sobre la agregación eritrocitaria no sería crucial en este sentido.

Durante años el dextrano ha sido considerado como un antiagregante plaquetario. Se ha demostrado que tras su administración se reduce considerablemente la agregación plaquetaria (ABERG, HEDNER y BERGENTZ, 1979; BERGQVIST, 1982).

Asimismo, se ha demostrado que su infusión intravenosa disminuye significativamente la adhesividad de las plaquetas (ATIK, HARKESS y WICHMAN, 1970; ABERG, HEDNER y BERGENTZ, 1979). Sin embargo, la experimentación "in vitro" no remeda este hecho (CRONBERG y cols., 1966), lo que parece indicar que no se debe a un efecto directo del fármaco sobre ellas.

Estos efectos son máximos a las 4-6 horas de su administración, y sincrónicos con una reducción de la concentración del

componente Von Willebrand de la molécula del factor VIII (ABERG, HEDNER y BERGENTZ, 1979). Este componente -también denominado factor VIII relacionado con el antígeno (F VIII:R Ag)- actúa como puente entre el colágeno subendotelial y un receptor glicoproteico presente en la superficie de las plaquetas, siendo necesario para la adhesión de las mismas a aquél (HIRSH y BRAIN, 1983). La inhibición de dicha fracción solo tiene lugar "in vivo", por lo que se piensa que el dextrano interfiere el metabolismo del factor VIII.

Respecto a la concentración de los restantes factores de la coagulación, no se afecta más de lo que cabría esperar por la hemodilución (BERGENTZ, 1978).

También se ha señalado que el dextrano induce cambios específicos en la cinética de la fibrina, acelerando su formación a partir del fibrinógeno (BERGQVIST, 1982). Como consecuencia de ello se altera su estructura, dando lugar a un polímero de fibrina de menor tamaño (ESQUIVEL y cols., 1982), más fácilmente lisable por los agentes fibrinolíticos (TANGEN, WIK y ALMQUIST, 1972).

En este sentido, VARA-THÖRBECK y colaboradores (1986) han objetivado -mediante tromboelastografía- una discreta hipocoagulabilidad tras cirugía de cadera debida en parte, según refieren los autores, a la reducción de la fibrinógenemia y del número de plaquetas que la hemodilución conlleva.

Por otra parte, no se ha observado una reducción en la actividad del factor estabilizador de la fibrina -factor XIII- (ABERG, BERGENTZ y HEDNER, 1975).

Por último, el sistema fibrinolítico "per se" no se ve influido por el dextrano. Su único efecto sobre la fibrinólisis es la disminución de la α_2 -antiplasmina (CARLING y SALDELL, 1978).

Resumiendo, en la actualidad se considera que el efecto antitrombótico del dextrano es debido, esencialmente, a su acción sobre la función plaquetaria, la fracción Von Willebrand del factor VIII y la estructura del trombo, facilitando su lisabilidad. Los otros mecanismos, clásicamente considerados, parecen tener un papel secundario (LJUNGSTRÖM, 1988).

3.3.2.3.- Farmacocinética

La farmacocinética del dextrano está condicionada por el peso de su molécula.

Su presión oncótica es comparable a la del plasma, condición necesaria para que permanezca en la circulación el tiempo suficiente que le permita desempeñar su función de expansión inmediata del volumen plasmático (O'REILLY, 1982). Como dijimos anteriormente, la expansión ejercida por el dextrano 40 es más acusada que la del dextrano 70, pero de menor duración.

Tras ello, se elimina por excreción renal ó por degradación metabólica.

Las moléculas de menor peso son rápidamente eliminadas por la orina, hecho que condiciona que el dextrano 40 se excrete en un 60% a las 6 horas de su administración intravenosa, en tanto que el dextrano 70, en ese mismo tiempo, solo se elimine en un 30% (BERGENTZ, 1978).

La porción no excretada atraviesa muy lentamente la pared capilar y es oxidada en los tejidos por una dextranasa, siendo los productos resultantes de tal reacción glucosa, anhídrido carbónico y agua.

Por lo tanto, el dextrano satisface la mayor parte de las propiedades deseables en un expansor plasmático, amén de no atravesar la barrera placentaria.

3.3.2.4. - Preparados disponibles

Tanto el dextrano 70 como el 40 están comercializados en nuestro país.

Las concentraciones a las que se utilizan son del 6% y del 10%, respectivamente. Están preparados en soluciones isotónicas, bien de cloruro de sodio al 0.9% ó de dextrosa al 5%, al no ejercer el dextrano, prácticamente, efecto osmótico alguno.

Están disponibles para su infusión intravenosa, presentados en frascos de 500 ml.

3.3.3.- *Valoración de la eficacia profiláctica*

La eficacia del dextrano en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria ha sido valorada en numerosos trabajos; no en vano es el método profiláctico más estudiado tras la heparina a bajas dosis.

No se tiene experiencia respecto a su posible uso en enfermos hospitalizados no intervenidos.

3.3.3.1.- *Trombosis venosa profunda*

Al revisar la literatura observamos que los datos aportados por los distintos autores varían de forma considerable dependiendo del tipo de cirugía en cuestión y, especialmente, del método diagnóstico utilizado para tal fin.

Este aspecto -al que aludíamos en las consideraciones generales- adquiere si cabe mayor relevancia en el caso del dextrano, haciéndose más manifiesto cuando se comparan los trabajos realizados con "test" de captación del fibrinógeno marcado (TCF) y aquellos que valoran la presentación de trombosis venosa profunda (TVP) con flebografía convencional.

La explicación a que con ésta los resultados sean menos favorables puede radicar en que la flebografía se realiza a las dos ó tres semanas de la intervención y, como veíamos anteriormente, se ha demostrado que el dextrano facilita la lisis del trombo. Por tanto, las trombosis venosas postoperatorias precoces del

grupo tratado quedan sin detectar con dicha técnica, no siendo posible valorar las diferencias entre dicho grupo y el grupo control.

En contraposición, el seguimiento con TCF se inicia inmediatamente ó el primer día del postoperatorio, por lo que la incidencia detectada es mayor (LJUNGSTRÖM, 1988).

A favor de esta hipótesis abogan los estudios que combinan ambos métodos diagnósticos y en los que se puede comprobar que algunas de las TVP detectadas con el "test" de captación no fueron confirmadas posteriormente con flebografía (BECKER y SCHAMPI, 1973).

En cirugía general, ginecológica y urológica los resultados son contradictorios.

En su reciente análisis, CLAGETT y REISCH (1988) demuestran una reducción muy significativa en la incidencia de TVP de localización distal a la articulación de la rodilla, realizado el diagnóstico con TCF, cuando se compara con un grupo no tratado (15.6% vs 24.2%, respectivamente). Estos autores valoran 10 estudios llevados a cabo en los diez últimos años, abarcando un total de unos 1500 enfermos.

En la década anterior, los resultados registrados por los autores fueron menos favorables, estimando que el dextrano es menos eficaz en la prevención de las TVP distales que en las proximales (BECKER y SCHAMPI, 1973; RUCKLEY, 1974).

En estos tipos de cirugía y respecto a las TVP distales, se considera que el dextrano es inferior a la heparina a bajas dosis (HBD) (RUCKLEY, 1974; HOHL y cols., 1980); no obstante, los resultados de algunos autores discrepan (GRUBER y cols., 1977).

Una eficacia notable ha sido encontrada en cirugía ortopédica y traumatológica.

Respecto a la primera, el dextrano reduce la incidencia de TVP de localización distal tanto en cirugía electiva de cadera como en cirugía reconstructiva de rodilla (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

Por otra parte, algunos trabajos han demostrado que la incidencia de TVP de localización proximal es significativamente inferior en el grupo que recibe dextrano, en comparación al que se administra heparina-dihidroergotamina (FREDIN y cols., 1984). En este sentido, también se ha mostrado superior a la HBD (BERGQVIST y cols., 1979), estimándose que los resultados con los anticoagulantes orales no han establecido su clara superioridad sobre el dextrano (CONTI y DASCHBACH, 1982).

En cirugía traumatológica también se ha evidenciado su mayor eficacia en comparación con otros métodos.

En esta línea, ROSELL y colaboradores (1988) han llevado a cabo un estudio con TCF y flebografía, contrastando la eficacia del dextrano 40 frente a la heparina cálcica a bajas dosis. Sus resultados ponen de manifiesto la ineficacia de la HBD en la pre-

vención de las TVP desarrolladas en el miembro intervenido; en contraposición, el dextrano 40 redujo tanto las TVP de localización distal como las proximales, de forma significativa. Ambos métodos disminuyeron la incidencia de TVP en el miembro sano.

En estudios similares, el dextrano 70 se ha mostrado superior a la heparina-dihidroergotamina (BERGQVIST y cols., 1980).

3.3.3.2.- Embolismo pulmonar y embolismo pulmonar fatal

Al igual que reseñábamos en el caso de la heparina a bajas dosis, las dificultades diagnósticas hacen que los estudios en esta línea sean menores.

Según BERGENTZ (1978), entre otros, el dextrano es más efectivo en la reducción de la incidencia de embolismo pulmonar (EP) que en la de TVP de localización distal.

Ello sugiere que este agente profiláctico evita el crecimiento y la extensión del trombo, pero no su formación inicial. Es la opinión de BROWSE (1977) que este hecho radica en que el dextrano no tiene, como ya hemos referido, actividad anticoagulante directa, pero sí facilita la lisis del trombo formado en su presencia; por ello, reduciría el porcentaje y la gravedad de los episodios de embolismo pulmonar.

KLINE y colaboradores (1975) llevaron a cabo un estudio doble ciego encaminado a determinar la eficacia del dextrano frente al embolismo pulmonar fatal, comparándolo con una solución de

glucosa como control. Realizaron un total de 831 autopsias, encontrando un émbolo responsable de la muerte del enfermo sólo en un caso del grupo que recibió dextrano, ascendiendo esta cifra a 7 en el grupo placebo, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Posteriormente se han hecho algunas críticas a la metodología de este estudio, básicamente a la randomización. No obstante, LJUNGSTRÖM (1988) analiza desde otra óptica los resultados, concluyendo que las diferencias se mantienen.

Este autor llevó a cabo un estudio similar, encontrando una reducción en la incidencia de EP fatal desde el 0.69% en el grupo control al 0.2% en el tratado con dextrano.

En el metaanálisis, la diferencia es también estadísticamente significativa (1.5% vs 0.27%), cifras similares a las encontradas en otras revisiones (LJUNGSTRÖM, 1983; SALZMAN y DAVIES, 1980).

En cirugía ortopédica, se considera que el dextrano reduce la incidencia de EP de significación clínica (2.8% vs 0.6%), pero no la de las formas fatales (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

En 1980 se llevó a cabo un importante multicéntrico en el que se comparó la eficacia de este fármaco con la de la heparina a bajas dosis (GRUBER y cols., 1980). Para varios tipos de cirugía, todas electivas, se concluye que ambos métodos reducen por igual la incidencia de embolismo pulmonar fatal.

En esta línea, comparada con la heparina-dihidroergotamina se han obtenido resultados similares (BERGQVIST y cols., 1980; FREDIN y cols., 1984).

En resumen, el dextrano es muy utilizado en cirugía ortopédica y traumatológica, en las que se considera una alternativa a la anticoagulación oral (HIRSH, 1981).

Respecto a cirugía general no existe acuerdo. Como dijimos al comienzo del apartado, es el método profiláctico más utilizado en Suecia; en el resto de los países, algunos autores lo consideran una alternativa válida a la heparinización profiláctica (HIRSH, 1981; SALZMAN, 1983), en tanto otros estiman que no debe ser utilizado en este tipo de intervenciones (BERGENTZ, 1978; CABRERA y MARIN, 1984).

3.3.4.- *Efectos adversos*

3.3.4.1.- *Complicaciones hemorrágicas*

La mayoría de autores coincide en que el uso del dextrano no conlleva un incremento en el riesgo de sangrado, siendo este tipo de complicaciones escasas ó inexistentes (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

En la serie de SMITH y colaboradores (1978) no se apreció un mayor sangrado durante la intervención, pero sí refieren estos autores haber constatado un incremento de las pérdidas por los

drenajes y en el porcentaje de hematomas de la herida operatoria. Estudios similares no han corroborado estos encuentros (BERGQVIST y HALBÖÖK, 1980).

En el multicéntrico realizado por GRUBER y colaboradores (1980), el número de transfusiones requeridas fué significativamente mayor en el grupo que recibió dextrano, respecto al heparinizado.

Los autores justifican este hecho por el criterio seguido para su indicación, esto es, la decisión de transfundir se basa en la caída del hematocrito, mayor en el grupo dextrano por la hemodilución que sigue a su infusión.

Por otra parte, tanto el número de hematomas de la herida operatoria como las complicaciones hemorrágicas tomadas globalmente fueron superiores, de forma significativa, en el grupo que recibió HBD.

En general, se estima que el porcentaje de complicaciones es mayor con la heparina a bajas dosis que con el dextrano (GRUBER y cols., 1977; BERGENTZ, 1978; BERGQVIST y HALBÖÖK, 1980), aunque algunos autores no encuentran complicaciones con ninguno de ambos métodos (ROSELL y cols., 1988).

Comparado con la heparina-dihidroergotamina, parece presentar menor número de este tipo de complicaciones, evaluado en dos estudios por FREDIN y colaboradores (1983 y 1984). En la serie de

GRUBER (1982) no hubo diferencias significativas entre ambos fármacos.

En una reciente revisión, LJUNGSTRÖM (1988) destaca la seguridad de este método profiláctico.

3.3.4.2.- Reacciones alérgicas

A diferencia de la heparina, el dextrano es un potente antígeno, tanto en su forma nativa como los productos derivados de su hidrólisis, utilizados en clínica.

A esto hay que añadir su posible presencia en el azúcar comercializada, por lo que un pequeño porcentaje de personas que nunca han recibido dextrano tienen anticuerpos frente a él (O'REILLY, 1982).

Se piensa que son los anticuerpos circulantes, con mayor frecuencia las inmunoglobulinas G, los responsables de estas reacciones alérgicas al formar inmunocomplejos con el polisacárido y activar la cascada del complemento (MESSMER y cols., 1980).

La presentación de estas reacciones alérgicas varía desde una urticaria ocasional hasta, más raramente, un "shock" anafiláctico. Se presentan al poco tiempo de comenzar la infusión del preparado (BERGENTZ, 1978), siendo su gravedad paralela a la precocidad de aparición (BERGQVIST, 1983).

Respecto a su incidencia, varía según series. RING y MESSNER (1977) encontraron en su estudio una incidencia escasa (0.008%), apuntando que, cuando menos, es con mucho más baja que las presentadas tras transfusiones ó ciertos fármacos.

GRUBER y colaboradores (1980) refieren un 1.1% de reacciones al dextrano, que obligaron a su suspensión.

En contraposición, en estudios más recientes no se han presentado (FREDIN y cols., 1984; BERGQVIST y cols., 1984). Esto es debido a que desde 1982 se utiliza el dextrano 1 -llamado inhibidor hapténico- que es un fragmento de dextrano de peso molecular muy bajo, de 1000 daltons.

El hapteno evita la formación de inmunocomplejos con las macromoléculas del dextrano de uso clínico al bloquear las zonas reactivas de los anticuerpos existentes en el organismo del paciente.

Para que ejerza su acción, basta inyectar 20 ml unos minutos antes de la infusión del dextrano 40 ó 70.

Desde su introducción, el número de reacciones severas y fatales se ha visto reducido notablemente; casi han sido abolidas (LJUNGSTRÖM, 1988).

Sea como fuere, la presentación de una reacción anafiláctica inducida por el dextrano conlleva el cese inmediato del preparado, la administración de oxígeno y de soluciones cristaloides para restablecer la caída de la tensión arterial.

De su severidad depende la actitud a adoptar, pudiendo ser necesario administrar por vía intravenosa corticoides -de 0.3 a 1

gr de prednisolona-, adrenalina -0.05 a 0.1 mgr- e, incluso, teofilina (BERGENTZ, 1978; BERGQVIST, 1983).

3.3.4.3.- Otros efectos adversos

Como consecuencia de su efecto sobre la hemodinámica, la administración de dextrano puede precipitar un **fallo cardíaco congestivo** en personas con insuficiencia cardíaca latente, especialmente en las de edad avanzada (SAGAR y cols., 1975).

Asimismo, la hipervolemia conlleva un aumento del flujo urinario. No obstante, se han descrito algunos casos de **insuficiencia renal** tras la infusión de dextrano. Según FOX y NAHAS (1970), consecuencia de la hipotensión y reducción del índice de filtración, así como de la excesiva reabsorción de agua, se produciría un aumento de la concentración de dextrano en la luz del túbulo, impidiendo el flujo de líquido a su través.

3.3.5.- *Contraindicaciones*

Se consideran **contraindicaciones absolutas** del dextrano las diátesis hemorrágicas, como la enfermedad de Von Willebrand.

Se evitará su administración simultánea con heparina y con anticoagulantes orales ya que, al potenciar sus efectos, se incrementan notablemente los riesgos de sangrado (BLOOM y BREWER, 1968).

Según lo expuesto anteriormente, en cardiópatas y en enfermos con uremia severa habrá que ajustar las dosis, si bien en estos últimos se proscribire en caso de anuria.

3.3.6.- *Pautas*

3.3.6.1.- *Dosis*

No se han llevado a cabo estudios comparativos de las diferentes pautas propuestas por los distintos autores.

Existe unanimidad en que la infusión del dextrano debe preceder ó simultanear a la inducción anestésica. Con ello se logra, recordando el concepto de trombosis perioperatorias, un efecto antitrombótico precoz y, además, el número de transfusiones requeridas durante la intervención se vé disminuido como consecuencia de la expansión plasmática inducida por el fármaco.

En esta línea, VARA-THÖRBECK y colaboradores (1986) han demostrado que la realización con dextrano de una "hemodilución moderada normovolémica" reduce la cantidad necesaria de sangre a transfundir en pacientes sometidos a cirugía de cadera.

En cirugía traumatológica indicada por fractura de cadera se recomienda iniciar la infusión tan pronto como sea posible tras la producción de dicha fractura (BERGQVIST y cols., 1980).

Esta primera dosis suele ser de 500 ml, con un ritmo de infusión entre 2 a 6 horas.

Según LJUNGSTRÖM (1983), la administración de 500 ml al día es menos efectiva que la de 1000 ml; por ello este autor, entre otros, prefiere infundir 500 ml más el día de la intervención (GRUBER y cols., 1980; FREDIN y cols., 1984).

Se continuará con igual dosis de 500 ml el primer día del postoperatorio y en días alternos, hasta un período que oscila entre los 2 a 5 días (GRUBER y cols., 1980; HIRSH, 1981), una semana ó hasta la plena deambulación del paciente (BERGQVIST, 1983; CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

Al ser máxima la reducción de la α_2 -antiplasmina -que veíamos anteriormente inducía el dextrano- los días 3º al 6º del período postoperatorio, el mantenimiento de la profilaxis una semana adquiere su mayor sentido.

Sea cual fuere la pauta administrada, se recomiendan la infusión lenta y dosis menores de 1.5 grs por Kgr de peso y día para el dextrano 70, y menores de 2 grs por Kgr de peso y día para el 40; con ello se minimizan las complicaciones cardíacas y renales (RUSSELL, 1983).

3.3.6.2.- Tipo de dextrano a utilizar

Como profilaxis frente a la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria la mayoría de estudios se han llevado a cabo con

dextrano 70. No obstante, tanto JANSSEN (1972) como BERGMAN y colaboradores (1975) han demostrado que el dextrano 40 es igualmente efectivo, siendo aceptado por la mayoría de autores. Esto también es aplicable a la frecuencia de presentación de efectos adversos (LJUNGSTRÖM, 1988).

En Suecia, país donde su aplicación está generalizada, el dextrano 70 es más empleado que el 40, con diferencias considerables, siendo ésto extensible al resto de Europa.

Ai ser indistinta su administración con fines antitrombóticos, debe ser tenido en cuenta que el efecto del dextrano 40 como expansor del plasma es más acusado, así como más rápida su eliminación renal.

3.3.7.- *Consideraciones*

El dextrano presenta como ventaja frente a otros agentes profilácticos el no requerir la infusión adicional de otros fluidos durante la intervención, amén de lo expuesto respecto al número de transfusiones.

Esto adquiere hoy una especial relevancia, dada la tendencia a sustituir la sangre por otros productos artificiales con objeto de eludir los riesgos de transmisión de hepatitis y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (LJUNGSTRÖM, 1988).

Por estos motivos, la utilización de la "hemodilución moderada normovolémica" introducida por MESSMER (1975) y propugnada

en nuestro país por VARA-THÖRBECK y colaboradores (VARA-THÖRBECK y GUERRERO, 1980; ROSELL, 1985) posiblemente adquiera una mayor difusión en el futuro.

LJUNGSTRÖM (1988) considera que el dextrano no sólo está indicado en cirugía ortopédica y traumatológica -en lo que parece existir unanimidad-, si no que es una alternativa válida a la heparina a bajas dosis en cirugía general, efectiva y segura.

En su reciente revisión en esta línea, apunta el error metodológico existente en el estudio de SALZMAN y DAVIES (1980), autores que concluyen en el mayor coste de la profilaxis con dextrano.

Según LJUNGSTRÖM (1988), en este análisis no se tuvo en cuenta que la administración de este fármaco obvia la necesidad de infundir otros fluidos; de tal suerte que, hecha esta consideración, esta profilaxis mantiene una relación coste/efectividad correcta.

En esta línea, en cirugía ortopédica y traumatológica se ha demostrado que la profilaxis con dextrano es más rentable que con la heparina a bajas dosis (VARA-THÖRBECK y ROSELL, 1988).

3.4.- FARMACOS QUE INTERFIEREN LA FUNCION PLAQUETARIA

3.4.1.- *Introducción*

Los fármacos que interfieren ó suprimen la función plaquetaria se emplean, principalmente, en la enfermedad trombótica arterial.

Su eficacia se ha deducido de pruebas de función de las plaquetas "in vitro", "in vivo" y de modelos de animales de experimentación.

Aunque parece que el papel de las plaquetas es más relevante en la producción de las trombosis arteriales, hay evidencias histológicas de que la agregación plaquetaria intervendría en fases relativamente precoces de las trombosis venosas.

Por otra parte, WRIGHT (1942) demostró que tras la intervención quirúrgica tenía lugar un aumento de la adhesividad plaquetaria en la mayoría de los pacientes. Posteriormente, HAM y SLACK (1967) establecieron que dicho aumento era máximo el segundo día del postoperatorio.

Por último, también se ha demostrado un consumo acelerado de las plaquetas en enfermos con trombosis venosas establecidas (HARKER y SLICHTER, 1972).

Todo ello ha conducido a postular que estos fármacos podrían tener valor en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria, diseñándose algunos estudios prospectivos y randomizados encaminados a valorar su eficacia en esta línea. La experiencia es escasa en cirugía general, y algo mayor en cirugía ortopédica.

No obstante, tratamos sucintamente los que han centrado el interés de algunos autores en la profilaxis del tromboembolismo venoso postoperatorio.

3.4.2.- *Fármacos*

3.4.2.1.- *Acido acetilsalicílico*

El ácido acetilsalicílico ha sido el fármaco inhibidor de la agregación plaquetaria más estudiado, con diferencia, realizándose la mayoría de los trabajos en cirugía ortopédica.

3.4.2.1.1.- Mecanismo de acción

El ácido acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria merced a un mecanismo que es dosis-dependiente.

Administrada a bajas dosis, reduce la actividad de la enzima plaquetaria c'clooxigenasa, inhibiendo la síntesis de tromboxano

A₂ y la liberación de adenosíndifosfato (ADP), ambos estimulantes de la agregación de las plaquetas.

Este efecto es irreversible en el 90% de las plaquetas circulantes debido a que, al carecer de núcleo, no pueden sintetizar nuevamente la enzima. Se traduce en el laboratorio por una prolongación del tiempo de sangría que persiste de 2 a 7 días.

El 10% restante se renuevan diariamente y, según DE GAETANO (1984), tienen ya acetilada la enzima, al actuar el fármaco sobre la ciclooxigenasa de los megacariocitos, hecho que explicaría porqué no se mantiene el tiempo de sangría en los límites de la normalidad siendo ese porcentaje de plaquetas suficiente para tal fin.

A dosis más altas, el ácido acetilsalicílico reduce, de forma reversible, la actividad de la ciclooxigenasa del endotelio, lo que conlleva que disminuya notablemente la inhibición que sobre la agregación plaquetaria ejerce la prostaciclina. Este efecto podría explicar la menor efectividad del fármaco como agente antitrombótico a estas dosis.

Por otra parte, parece que la ciclooxigenasa endotelial es menos sensible al ácido acetilsalicílico que su homóloga plaquetaria; ésto, junto a lo anteriormente expuesto y a las evidencias experimentales que a altas dosis el fármaco ejerce una acción trombogénica (KELTON y cols., 1978), justificarían su administración en pequeñas concentraciones. No obstante, es la opinión de DE GAETANO (1984) que en el hombre no se ha podido discernir de

forma satisfactoria el efecto sobre las plaquetas y sobre el endotelio.

3.4.2.1.2.- Valoración de la eficacia profiláctica

En cirugía general la experiencia es tan escasa como decepcionante. Según la reciente revisión de CLAGETT y REISCH (1988), en ninguno de los 5 estudios llevados a cabo se ha demostrado una reducción de la incidencia de TVP, detectada con "test" de captación del fibrinógeno marcado (20.4% vs 23.3% en el grupo control).

La experiencia es mayor en cirugía ortopédica, especialmente en implataciones totales de prótesis de cadera.

En este tipo de cirugía protésica, SALZMAN y colaboradores (1971) obtuvieron los primeros resultados favorables con este método profiláctico.

En un estudio posterior, equiparan su eficacia a la del dextrano y los anticoagulantes orales respecto a la disminución en el desarrollo de TVP de localización proximal, no observando una reducción significativa en el porcentaje de trombosis distales (HARRIS y cols., 1974).

También en este campo de la cirugía, JENNINGS y colaboradores (1976) llevaron a cabo un estudio prospectivo sobre un total de 528 pacientes. La incidencia de embolismo pulmonar fué del 1.3%, no falleciendo ningún enfermo por esta causa.

En otras series, para el mismo grupo de pacientes, no se han confirmado esos favorables hallazgos (SOREFF y cols., 1975; STAMATAKIS y cols., 1978).

Aunque los resultados son variables, la mayoría de autores coincide en que no es beneficiosa en cirugía general (RUSSELL, 1983); por otra parte, sí parece ser efectiva en cirugía de cadera (BERGQVIST, 1983).

Por último, no se ha observado que un aumento de las dosis conlleve mejores resultados (HARRIS y cols., 1985).

Sí se ha apreciado que los efectos favorables sólo se obtienen en varones (HARRIS y cols., 1977; HIRSH, 1981).

3.4.2.1.3.- Efectos adversos y contraindicaciones

Las complicaciones hemorrágicas son escasas (HARRIS y cols., 1977). No obstante, debe evitarse su asociación con otros fármacos anticoagulantes ya que pueden potenciarse sus efectos (YETT, SKILLMAN y SALZMAN, 1978).

Por el riesgo de hemorragia, no debe utilizarse en pacientes con daño hepático severo, hipoprotrombinemia, deficiencia de vitamina K ó hemofilia.

También es conveniente restringir su administración en enfermos con patología ulcerosa gastroduodenal.

Aunque no se ha demostrado un efecto teratógeno, hay pruebas de aumento de la mortalidad perinatal, hemorragias ante y post-parto, gestación prolongada, partos complicados y menor peso del

recién nacido; por todo ello, se contraindica en el embarazo (O'REILLY, 1982).

3.4.2.2.- Sulfinpirazona

3.4.2.2.1.- Mecanismo de acción

Se ha demostrado que este fármaco inhibe la reacción de liberación plaquetaria, la adherencia a las células subendoteliales y la síntesis de prostaglandinas, prolongando la supervivencia de las plaquetas.

A diferencia del ácido acetilsalicílico, la sulfinpirazona actúa de forma reversible sobre la ciclooxigenasa plaquetaria y carece de efecto sobre la enzima endotelial, incluso a altas dosis (DE GAETANO, 1984).

3.4.2.2.2.- Valoración de la eficacia profiláctica

La experiencia clínica a este respecto es muy escasa. GRUBER y colaboradores (1977) llevaron a cabo un estudio comparativo con la heparina y el dextrano, concluyendo en la inferioridad de la sulfinpirazona.

Para BERGQVIST (1983), no hay evidencias que justifiquen su aplicación en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

3.4.2.2.3.- Efectos adversos

Al igual que la anterior, requiere un estricto control si es administrada en enfermos con antecedentes de úlcera péptica debido a sus efectos irritantes sobre el tracto gastrointestinal.

Respecto a su efecto sobre la sangre, se ha demostrado experimentalmente que deprime la hematopoyesis, aunque tras su administración no se han observado discrasias sanguíneas severas (O'REILLY, 1982).

3.4.2.3.- Dipiridamol

3.4.2.3.1.- Mecanismo de acción

El resultado de la doble acción del dipiridamol es un aumento de la concentración intracelular de AMP cíclico, con inhibición de la función plaquetaria.

Dicho aumento puede deberse, por una parte, a la inhibición de la fosfodiesterasa de los nucleótidos cíclicos; por otra, a la potenciación de la prostaciclina, que activa a la enzima adenilciclase (O'REILLY, 1982).

Ello conlleva la inhibición reversible de la agregación plaquetaria, que es dependiente de la dosis administrada. A grandes dosis reduce la producción de tromboxano A_2 , pero no parece influir en la adhesividad de las plaquetas (BERGQVIST, 1983).

3.4.2.3.2.- Valoración de la eficacia profiláctica

El dipiridamol, "per se", tiene muy poco ó ningún efecto clínico.

Su eficacia frente a la enfermedad tromboembólica venosa ha sido escasamente evaluada, con malos resultados (BROWSE y HALL, 1969; SALZMAN y cols., 1971).

Se ha postulado que el dipiridamol y el ácido acetilsalicílico podrían tener un efecto sinérgico ya que actúan, como hemos visto, a distintos niveles del metabolismo plaquetario.

A este respecto, KAKKAR (1982) ha demostrado que la supervivencia de las plaquetas se prolonga tras la administración conjunta de 1 gr de ácido acetilsalicílico diario y 100 mgr de dipiridamol cada 4 horas.

En esta línea, se han llevado a cabo dos ensayos clínicos; en cirugía general, con buenos resultados (RENNEY, O'SULLIVAN y BURKE, 1976), y desfavorables en cirugía ortopédica (SILVERGLEID y cols., 1977).

Según BERGQVIST (1983), se requieren ulteriores estudios para la valoración de esta asociación.

3.4.2.3.3.- Efectos adversos

La tolerancia al fármaco es buena, aunque esporádicamente se han presentado episodios de cefaleas, vértigos y trastornos gastrointestinales (O'REILLY, 1982).

3.4.2.4.- Sulfato de hidroxiclороquina

3.4.2.4.1.- Mecanismo de acción

Se ha demostrado en estudios realizados "in vitro" que inhibe la agregación plaquetaria.

Se desconoce el mecanismo de acción, postulándose que inhibiría la liberación del ácido araquidónico de la membrana plaquetaria mediante la inactivación de la enzima fosfolipasa A.

3.4.2.4.2.- Valoración de la eficacia profiláctica

Al igual que en los anteriores, se ha evaluado en ensayos aislados.

En cirugía general, CARTER, EBAN y PERRET (1971) refieren buenos resultados; en cirugía ortopédica contrasta la ineficacia observada por COOKE y colaboradores (1977) con los favorables resultados aportados por CHRISMAN y colaboradores (1976).

3.4.2.4.3.- Efectos adversos

No suelen presentarse y, en su caso, se trata de prurito y molestias gastrointestinales (O'REILLY, 1982).

3.4.2.5.- Ticlopidina

3.4.2.5.1.- Mecanismo de acción

Se ha demostrado que este fármaco inhibe la agregación plaquetaria de forma irreversible y reduce la adhesividad de las plaquetas.

Aunque el mecanismo de acción no es conocido, se postula que en un paso intermedio tendría lugar un aumento de la concentración de AMP cíclico dentro de la membrana plaquetaria. Asimismo, la ticlopidina evitaría la unión a ésta del fibrinógeno, hecho que explica la prolongación del tiempo de sangría en tanto que no se afecta el de coagulación (DE GAETANO, 1984).

3.4.2.5.2. - Valoración de la eficacia profiláctica

En cirugía urológica, BROMMER (1981) ha comparado este fármaco con los anticoagulantes orales, mostrándose superior frente al tromboembolismo postoperatorio.

3.4.2.6. - Heparina intravenosa a dosis ultrabajas

3.4.2.6.1. - Mecanismo de acción

HAM y SLACK (1967) demuestran que la inyección intravenosa de 10 UI de heparina reduce significativamente el aumento de la adhesividad plaquetaria que tiene lugar en la mayoría de los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica, así como que esta dosis activa "in vivo" a la enzima lipoproteínlipasa.

En base a estas observaciones, NEGUS y colaboradores (1971) llevan a cabo un estudio encaminado a valorar la adhesividad plaquetaria y la actividad de dicha enzima tras la administración intravenosa de heparina, en cirugía general "menor".

Comparan dos grupos, uno al que administran 10 UI por Kgr de peso y otro al que inyectan 1 UI por Kgr de peso. Las extraccio-

nes se realizan antes de la intervención y el segundo día del postoperatorio, dado que es en éste donde se había determinado el pico máximo de hiperadhesividad plaquetaria.

Confirman los resultados favorables de HAM y SLACK (1967) en ambos grupos de pacientes, por lo que sugieren que la administración de dosis tan bajas como 1 UI por Kgr de peso antes, durante e inmediatamente tras la intervención podría tener aplicación en la prevención del tromboembolismo postoperatorio.

3.4.2.6.2.- Valoración de la eficacia profiláctica

Tras los favorables resultados del estudio sobre el mecanismo de acción, NEGUS y colaboradores (1980) diseñan un estudio en cirugía general, prospectivo y randomizado, en el que comparan la eficacia profiláctica de la infusión intravenosa continua de heparina a dosis de 1 UI por Kgr de peso y hora, con la de suero salino isotónico -grupo placebo-.

Utilizando el "test" de captación del fibrinógeno marcado como técnica diagnóstica, objetivan una reducción en la incidencia de trombosis venosa profunda del 80%, sin aparición de complicaciones hemorrágicas (NEGUS y cols., 1980).

Ante estos excelentes resultados, proponen la realización de más estudios para valorar la real eficacia y tolerancia de este nuevo método alternativo.

3.5.- ALTERNATIVAS ACTUALES A LA HEPARINIZACION PROFILACTICA

3.5.1.- *Introducción*

Las investigaciones encaminadas a mejorar la eficacia de la heparina subcutánea a bajas dosis y, especialmente, a reducir las complicaciones hemorrágicas derivadas de su administración no han cesado desde la introducción de aquella en la práctica clínica habitual.

Aunque todos los fármacos que pasamos a tratar requieren ulteriores estudios -algunos de los cuales se encuentran en fase de realización- se perfilan como alternativas válidas a utilizar en un futuro no lejano, teniendo ya alguna de ellas indicaciones en determinados grupos de pacientes.

Siguiendo un orden cronológico de estos estudios, nos ocupamos en este apartado de la asociación de heparina y dihidroergotamina, heparina de bajo peso molecular y "heparinoides".

3.5.2.- *Fármacos propuestos como alternativas a la heparinización profiláctica subcutánea*

3.5.2.1.- *Heparina-dihidroergotamina*

3.5.2.1.1.- *Introducción*

Como ha quedado constancia en este apartado en que nos ocupamos de la profilaxis, los métodos utilizados para disminuir la

incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) tienen como finalidad evitar la aparición de los que VIRCHOW (1846) estableciera como pilares básicos en la etiopatogenia de esta complicación, esto es, la hipercoagulabilidad sanguínea, el éstasis venoso y el daño de la pared vascular.

A principios de los años setenta se investiga en esta línea el derivado dihidro de la ergotamina demostrándose que, a diferencia de ésta, tiene una actividad constrictora más marcada sobre los vasos de capacitancia y, a dosis determinadas, dicha actividad es mínima sobre los de resistencia (MELLANDER y NORDENFELT, 1970).

La constricción de las venas por la dihidroergotamina podría tener dos efectos beneficiosos. Por una parte, evitaría el "pool" venoso con el consiguiente efecto de un incremento del retorno venoso; por otra, reduciría el daño endotelial inducido por una excesiva venodilatación.

Al reducir el éstasis venoso y disminuir la injuria vascular, se postuló que su asociación con heparina a bajas dosis conllevaría la actuación frente a los tres factores responsables del desarrollo de la TVP.

El primer estudio con heparina-dihidroergotamina fue realizado por HÖR y colaboradores (1976), en cirugía abdominal electiva y ginecológica. Comparan la eficacia de ambos fármacos de forma aislada y su asociación, frente a un grupo no tratado.

Los tres métodos profilácticos fueron efectivos frente al control, no existiendo diferencias significativas entre ellos. Sin embargo, en el grupo que recibió heparina-dihidroergotamina y la intervención fué menor de dos horas no se detectaron TVP -utilizando el "test" de captación del fibrinógeno-, en tanto que con las otras pautas sí; más aún, si la intervención se prolongó por encima de dicho tiempo, la incidencia de esta complicación fué menor en el grupo que recibió la asociación. La inexistencia de significación estadística tomados los datos conjuntamente se debió, según los autores, al pequeño tamaño de la muestra (632 pacientes).

Ante estos favorables resultados, la heparina-dihidroergotamina es propuesta como un método profiláctico óptimo.

3.5.2.1.2.- *Farmacología*

3.5.2.1.2.1.- Estructura química

La dihidroergotamina es uno de los primeros derivados semi-sintéticos que se obtuvieron por hidrogenación catalítica de los alcaloides del cornezuelo del centeno.

La hidrogenación le confiere propiedades farmacológicas algo diferentes de la ergotamina, el alcaloide del que procede. Entre ellas, el aumento de la actividad bloqueadora alfa-adrenérgica sobre los vasos de capacitancia -sistema venoso profundo-, comportándose como agonista parcial. Asimismo, dicha hidrogenación le proporciona una acción antagonista frente a los receptores triptaminérgicos y dopaminérgicos, acción que se manifiesta a nivel de arterias y arteriolas -vasos de resistencia-, músculo liso

y sistema nervioso central y periférico. Da lugar a una vasoconstricción marcada, pero en menor grado que la ergotamina (O'REILLY, 1982; RALL y SCHLEIFER, 1982).

3.5.2.1.2.2.- Mecanismo de acción

La venoconstricción derivada de la acción de la dihidroergotamina sobre los receptores alfa-adrenales conlleva una mejora del retorno venoso, reduciendo el éstasis y aumentando el flujo. LIECKET (1971) y MUHE y colaboradores (1975) han demostrado que este incremento es superior al 200% tras su administración.

SAGAR y colaboradores (1976) sugirieron que la reducción del éstasis podría conllevar una disminución local en la generación de trombina y, en consecuencia, de depósito de fibrina, evitando la propagación del trombo.

En este sentido, KAKKAR y colaboradores (1979) apuntan que dicha acción sobre la trombina llevaría consigo la disminución en la neutralización de la heparina, al demostrar que la concentración plasmática de ésta es mayor cuando se administra asociada a la dihidroergotamina que cuando se inyecta de forma aislada.

Si bien esto podría tener aplicación en la profilaxis, otros estudios no lo han corroborado en individuos sanos (BEERMANN y LAHNBORG, 1981). Estos autores habían demostrado en un trabajo previo que la dihidroergotamina no interacciona con la cinética de la heparina (BEERMANN y LAHNBORG, 1979).

El mantenimiento del tono venoso evita, pues, la venodilatación causada por la intervención, por lo que también elimina el estímulo para la adhesión plaquetaria.

Se ha demostrado experimentalmente que tras la administración de dihidroergotamina no se observan microfisuras en el endotelio venoso, lesiones producidas por la dilatación de las venas (COMEROTA y cols., 1985).

Por otra parte, BARTHEL y MARK WARDT (1974) han demostrado que este fármaco inhibe la liberación de los agentes vasoactivos, como la serotonina, que tiene lugar tras la agregación plaquetaria. La dihidroergotamina, interaccionando con las plaquetas, inhibiría la liberación del factor plaquetario 4 y de la β -tromboglobulina, habiéndose comprobado que los niveles de ésta son más bajos en un grupo de pacientes que reciben la asociación que en un grupo no tratado, de forma significativa (KAKKAR y cols., 1985).

Por último, ABERG y NILSSON (1975) describen una acción de la dihidroergotamina sobre la fibrinólisis, al mejorar la liberación del activador del plasminógeno. KAKKAR y colaboradores (1985) también constataron niveles más bajos de fibrinopéptido A en el grupo que recibió la asociación, en comparación con el control.

Este método profiláctico asociaría, pues, la disminución del estasis y del daño vascular -por parte de la dihidroergotamina- a la reducción de la hipercoagulabilidad -merced a la heparina;

esta acción sinérgica conllevaría una mejora de los efectos individuales de ambos fármacos frente a la triada de VIRCHOW (KAKKAR y cols., 1985; COMHROTA y cols., 1985).

3.5.2.1.2.3.- Farmacocinética

Administrada subcutáneamente, la asociación de 0.5 mgrs de dihidroergotamina y 5.000 UI de heparina se absorbe completamente.

La acción del preparado aparece en menos de 15 minutos, manteniéndose unas 12 horas aproximadamente. La vida media biológica de la dihidroergotamina es de 3 a 5 horas, algo mayor que la de la heparina (1-2 horas).

Este fármaco se metaboliza, principalmente, en hígado, siendo excretada la heparina, en su mayor parte, por orina, en tanto que la dihidroergotamina se elimina, sobre todo, en heces (EDITORIAL, 1985).

3.5.2.1.2.4.- Preparados disponibles

Se dispone de viales monodosis que asocian 2.500 ó 5.000 UI de heparina sódica a 0.5 mgrs de mesilato de dihidroergotamina. Para evitar los efectos adversos derivados de la irritación local en el sitio de punción del fármaco las ampollas monodosis contienen 7.46 mgr de clorhidrato de lidocaína, anestésico local.

El único preparado disponible, aun no comercializado en nuestro país, recibe el nombre de *dihydergot* ó *embolex*®.

3.5.2.1.3.- *Valoración de la eficacia profiláctica*

La eficacia de la heparina-dihidroergotamina (HDHE) como profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa ha sido estudiada en cirugía general y ortopédica, con resultados variables. La mayoría de los estudios han comparado esta asociación con ambos fármacos de forma aislada y/o con un grupo no tratado -control ó placebo-.

Se disponen de pocos datos para determinar su influencia sobre las trombosis de localización proximal, al ser el "test" de captación del fibrinógeno marcado el método diagnóstico comúnmente empleado.

3.5.2.1.3.1.- *Trombosis venosa profunda postoperatoria*

3.5.2.1.3.1.1.- *Cirugía general*

El primer estudio con HDHE en este tipo de cirugía fué realizado, como apuntábamos en la introducción, por HÖR y colaboradores en 1976, con resultados muy favorables.

Unos años después, KAKKAR y colaboradores (1979) comparan la eficacia de 0.5 mgrs de dihidroergotamina (DHE) con 5.000 UI de heparina cálcica a bajas dosis; en este mismo trabajo estudian dicha pauta de heparina frente a una asociación de la misma dosis de DHE y 2.500 UI de heparina, asimismo cálcica, en cirugía general electiva. Todas se administraron 2 horas antes de la intervención y cada 8 horas, durante 1 semana, a excepción de la DHE que se inyectó cada 12 horas.

Con la primera pauta detectaron una reducción de la incidencia de TVP, muy significativa, a favor de la DHE (20% vs 4%), aunque ésta no fué efectiva en los pacientes portadores de neoplasias. Respecto a la segunda, no existieron diferencias, siendo ambas igualmente efectivas incluso en procesos neoplásicos.

Según estos resultados y al no observar hematomas de la herida operatoria, los autores proponen esta última asociación como igualmente efectiva que la pauta clásica de heparinización, pero sin sus complicaciones hemorrágicas. No obstante, sugieren que se realicen posteriores estudios para su confirmación.

Un estudio similar -pero sobre 660 pacientes, frente a los 200 del anteriormente referido- fué realizado por BREDDIN y colaboradores (1983), incorporando dos nuevos grupos: uno placebo y otro al que se administró 2.500 UI de heparina; mantienen la pauta del trabajo anterior.

Concluyen que la HDHE (2.500 UI más 0.5 mgrs) es tan eficaz como la HBD (5.000 UI); sin embargo, en discrepancia con KAKKAR y colaboradores (1979), la DHE fué claramente insuficiente (24.6% de incidencia frente a 28.9% en el grupo placebo), al igual que la heparina a dosis de 2.500 UI (24%).

En 1984 se lleva a cabo en Estados Unidos un estudio multicéntrico dirigido por SASAHARA.

Los grupos a comparar son comunes a los del trabajo anterior, a excepción de la sustitución del que recibía 2.500 UI de heparina por otro al que se administró 5000 UI de heparina sódica

más 0.5 mgr de dihidroergotamina. En cuanto a la pauta, a diferencia del de BREDDIN y colaboradores (1983), todos los fármacos se inyectaron dos horas antes de la intervención y cada 12 horas, de 5 a 7 días.

La HDHE redujo la incidencia de TVP al 9.2%, significativa respecto a las restantes. Sin embargo, la asociación de 2.500 UI de heparina y 0.5 mgr de DHE no fué efectiva (17.1%), al igual que la DHE de forma aislada (19.2%). La incidencia en el grupo placebo fué del 24.1%. La heparina a bajas dosis, administrada de forma aislada, también se mostró inefectiva para tal fin (17.3%) (MULTICENTRE TRIAL COMMITTEE, 1984).

Por todo ello, y al ser los enfermos de moderado-alto riesgo, se propone la HDHE -a las dosis especificadas- como pauta indicada en este grupo de pacientes.

A pesar de estos favorables resultados, otros autores encuentran igual reducción en la incidencia de TVP distales con heparina-dihidroergotamina que con la compresión neumática intermitente (MOSEY y cols. 1981).

3.5.2.1.3.1.2.- Cirugía ortopédica

En el mismo estudio referido en el anterior apartado, KAKKAR y colaboradores (1979) incluyeron 100 enfermos sometidos a cirugía electiva de cadera, comparando la eficacia de 5.000 UI de heparina cálcica con esta misma dosis y tipo de heparina más 0.5 mgr de dihidroergotamina; ambas se administraron dos horas antes de la intervención y cada 8, una semana.

Realizado el diagnóstico con "test" de captación del fibrinógeno marcado, la incidencia se redujo significativamente desde un 52% en el primer grupo a un 20% en el que recibió la asociación. Además, el número de trombosis venosas que afectaron a ambos miembros fué abolido con HDHE, frente a un 15.38% de presentación en el otro grupo.

Utilizando la flebografía convencional, la reducción fué de un 75% a favor del segundo grupo (72% vs 24%). Asimismo, el porcentaje de TVP bilaterales alcanzó diferencias estadísticamente significativas (44% vs 12%, respectivamente).

En este mismo tipo de intervención, MORRIS y HARDY (1981) comparan un grupo control con otro que recibió la asociación y un tercero al que sólo se administró dihidroergotamina. Ésta, si bien redujo la incidencia, no alcanzó significación estadística. En contraposición, frente a un 63% de TVP detectadas en el grupo no tratado, sólo se presentó esta complicación en un 7.4% de los pacientes que recibieron HDHE.

Algunos autores equiparan la eficacia de este método a la del dextrano (BERGQVIST, 1985), aunque existen discrepancias a este respecto (FREDIN y cols., 1984).

3.5.2.1.3.2.- Embolismo pulmonar

En cirugía general, la heparina-dihidroergotamina no se ha mostrado superior a la heparinización convencional respecto a la disminución en la incidencia de embolismo pulmonar (CLAGETT y

REISH, 1988). Tan sólo en el estudio de HÖR y colaboradores (1976) se apreció una reducción desde un 50% en el grupo control a un 30% en el tratado, realizado el diagnóstico con gammagrafía de perfusión.

En cirugía ortopédica, donde la HBD fracasa, sí parece ser efectiva, aunque no se han encontrado diferencias significativas al compararla con el dextrano 70 (GRUBER y cols., 1980; FREDIN y cols., 1984).

3.5.2.1.4.- *Efectos adversos*

3.5.2.1.4.1.- Complicaciones hemorrágicas

Dado que la mayoría de estudios comparan la HDHE con la heparinización profiláctica convencional, este tipo de complicaciones es el más referido por los autores.

En general la experiencia es buena, siendo su presentación baja.

Comparada con la HBD, se estima que la heparina-d'hydroergotamina reduce el porcentaje de hematomas de la herida operatoria a la mitad. La explicación podría hallarse en un efecto hemostático por parte de la DHE -presumiblemente la vasoconstricción-, que contrarrestaría la tendencia que presenta la heparina a inducir tal complicación.

El número de equimosis en la zona de inyección del preparado es bajo (KAKKAR y cols., 1979).

Respecto al sangrado perioperatorio, la revisión de 9 estudios en los que se compara con la HBD arroja cifras de un 1.6% en ésta, frente a un 0.26% con la heparina-dihidroergotamina (CLAGETT y REISCH, 1988). No obstante, estos autores advierten que, si bien esta diferencia puede parecer alarmante, 9 de los 12 casos registrados pertenecen a un mismo estudio; analizando los datos con su exclusión, no existen diferencias significativas.

A pesar de lo expuesto, algunos autores recomiendan realizar recuentos periódicos de plaquetas, hematocrito y valoración de sangre oculta en heces (EDITORIAL, 1985).

Comparada con el dextrano, la HDHE presentó una mayor incidencia de estas complicaciones, de forma significativa (FREDIN y cols., 1983 y 1984).

3.5.2.1.4.2.- Vasoespasmo

En ocasiones el efecto vasoconstrictor de la dihidroergotamina sobre las arterias es algo más acusado, refiriendo el paciente entumecimiento y parestesias en los dedos de las manos y pies, dolor muscular en extremidades, debilidad de miembros inferiores ó dolor precordial (PROUS, 1985).

Se han descrito algunos casos de fallecimiento por infarto de miocardio tras la administración del fármaco y, al no evidenciarse en la autopsia oclusión coronaria, se piensa que la causa

pudo radicar en el espasmo arterial provocado por la DHE (REM, 1987).

En otros estudios donde se pudieron realizar electrocardiogramas pre y postoperatorios no se han objetivado alteraciones significativas en el grupo tratado (MULTICENTRE TRIAL COMMITTEE, 1984).

Situaciones más graves, en las que la isquemia arterial ha sido tan acusada que ha producido necrosis tisular, se han comunicado más raramente.

Según KRUPP (1982), el riesgo de ergotismo es de 1 caso cada 100.000 pacientes tratados. No obstante, GATTERER (1986) eleva esta cifra al 0.23%, con un 0.01% de pacientes en los que hubo que amputar parte del miembro.

También se han descrito casos aislados de fallecimiento del enfermo por gangrena visceral (VAN DER BERG y cols., 1982; DISERIO y SASAHARA, 1985).

En una reciente revisión sobre 25.000 enfermos que recibieron esta medicación no se ha observado ningún caso de ergotismo, por lo que el riesgo se considera pequeño (LINDBLAD, 1988). Añade este autor que esta complicación aparece, sin excepción, en pacientes con fracturas de miembros inferiores -generalmente politraumatizados-, estando sólo débilmente incrementado el riesgo en aquellos que reciben la heparina-dihidroergotamina respecto a los no tratados.

La aparición de un cuadro de vasoespasmo inducido por la HDHE conlleva la suspensión inmediata de la dihidroergotamina, manteniendo la heparinización, y aplicar calor local al miembro afecto.

Si el cuadro es importante, se recomienda la administración intraarterial de nitratos ó nitroprusiato (LINDBLAD, 1988).

3.5.2.1.4.3.- **Otros efectos adversos**

Ocasionalmente se han referido reacciones transitorias de taqui ó bradicardia, erupciones cutáneas, prurito localizado, náuseas, vómitos y edema (EDITORIAL, 1985).

3.5.2.1.5.- **Contraindicaciones**

Las contraindicaciones absolutas son: vasculopatía periférica; insuficiencia coronaria -antecedentes de angina ó de infarto de miocardio-; hipertensión arterial severa; alteración de la función hepática ó renal; septicemia; trombocitopenia severa; alteraciones de la coagulación por hepatopatías ó administración de anticoagulantes orales; embarazo (PROUS, 1985).

Debido a las interacciones medicamentosas con los fármacos que interfieren la agregación plaquetaria, la HDHE debe administrarse con precaución en pacientes sometidos a dicha medicación, por los riesgos de hemorragia que pudieran derivarse.

Asimismo, interacciona con los antibióticos macrólidos, con incremento en los niveles plasmáticos del alcaloide (EDITORIAL, 1985).

3.5.2.1.6.- *Pautas*

La pauta se inicia con la administración subcutánea de un vial monodosis 2 horas antes de la intervención, seguido de igual dosis y vía de administración cada 12 horas, durante 5 a 7 días.

Como vimos anteriormente, las ampollas de HDHE pueden contener 2.500 ó 5.000 UI de heparina, manteniendo fija la dosis de dihidroergotamina y de lidocaína.

En general, los mejores resultados se han obtenido con las dosis más altas.

3.5.2.2.- *Heparina de bajo peso molecular*

3.5.2.2.1.- *Introducción*

El conocimiento de la relación entre la estructura de la molécula de heparina y su actividad se conoce desde hace relativamente poco tiempo, si bien su efecto anticoagulante y antitrombótico se descubriese hace varias décadas.

En los últimos años se ha avanzado mucho en esta línea, con interesantes trabajos que han permitido profundizar en el mecanismo de acción de este fármaco.

ANDERSSON y colaboradores (1976), trabajando con una fracción de bajo peso de la molécula de heparina -unos 5.000 daltons-, observan de forma fortuita que dicha fracción no prolonga el tiempo de coagulación pero sí presenta actividad biológica frente al factor Xa.

Acorde con estos resultados, se iniciaron los estudios modificando la molécula de heparina en un intento de obtener derivados químicos con una acción antitrombótica más selectiva y carentes de efectos adversos.

3.5.2.2.2.- *Farmacología*

3.5.2.2.2.1.- Estructura química

La heparina de bajo peso molecular se obtiene de la molécula standard mediante fraccionamiento con técnicas cromatográficas.

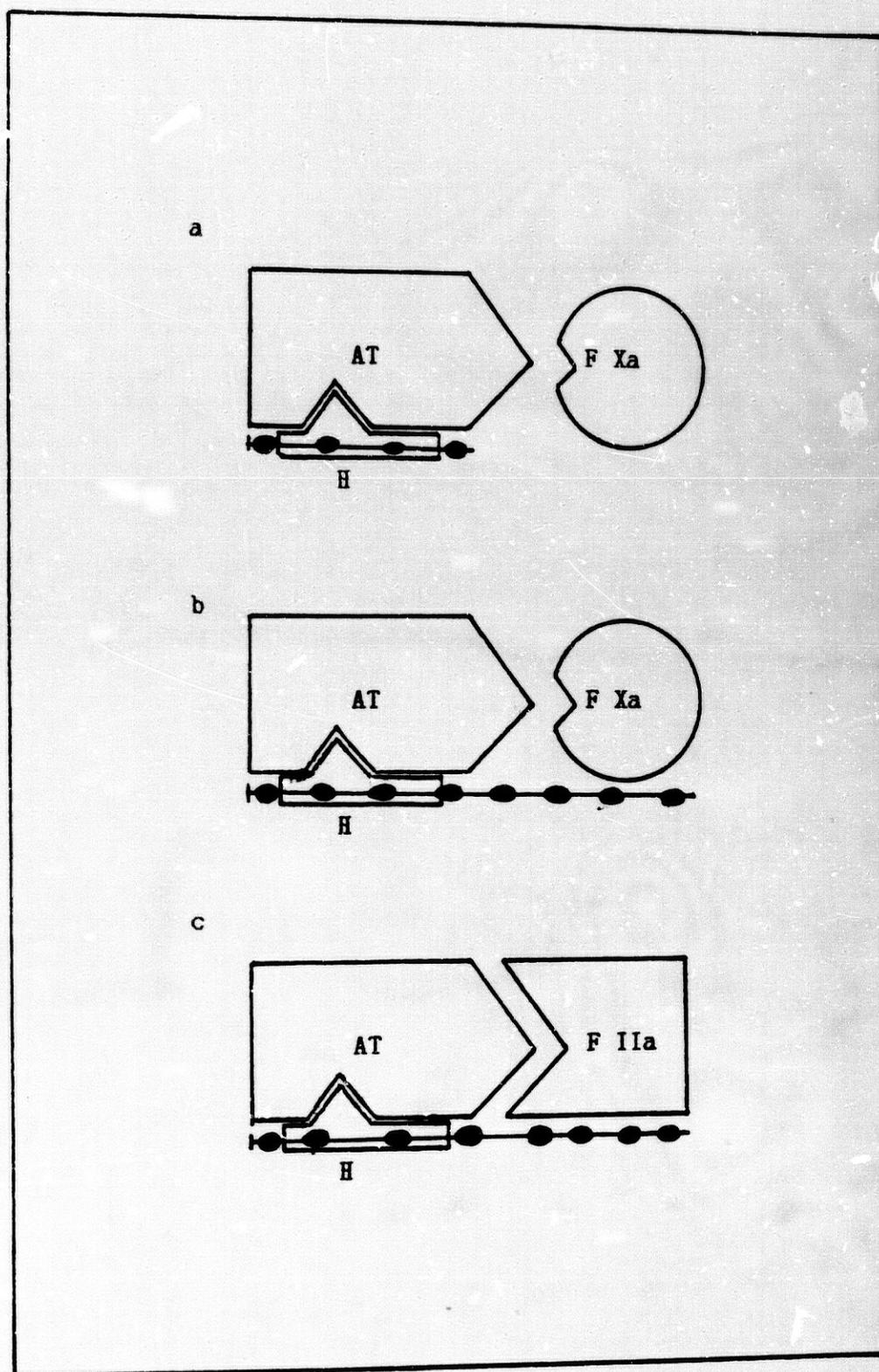
El peso molecular oscila entre 4.000 y 6.000 daltons, condicionando su acción frente a los factores IIa y Xa.

3.5.2.2.2.2.- Mecanismo de acción

Conocido su papel central en la cascada de la coagulación sanguínea, en 1971 YIN, WESSLER y STOLL determinan que la inhibición del factor Xa es clave en la profilaxis frente al tromboembolismo venoso.

Mediante estudios realizados con heparinas de distinto peso molecular se demostró que su acción sobre la coagulación se ejercía a distinto nivel según la longitud de la cadena de monosacáridos (ANDERSSON y cols., 1976).

La fracción de heparina de muy bajo peso molecular no tenía efecto sobre el factor IIa y sí una alta afinidad para potenciar la inhibición del factor Xa.



Esquema 9.- Mecanismo de acción de las heparinas de bajo peso molecular según el número de monosacáridos en su cadena -explicación en el texto- (tomado de HOLMER y cols., 1986)

* AT=antitrombina; H=heparina; F=factor

En el ESQUEMA 9 se intenta representar este mecanismo de acción, suponiendo dos heparinas de bajo peso molecular, una de 8 y otra de 18 monosacáridos.

Como en él puede verse, para la inhibición del factor Xa éste interacciona con la antitrombina pero no con la cadena de oligosacáridos -a, b-; en contraposición, para la inhibición de la trombina deben unirse, simultáneamente, el factor y el inhibidor con la fracción de heparina -c-. Ello explicaría que las heparinas cuyas cadenas tengan menos de 18 monosacáridos potencien la inhibición del factor Xa sin afectar a la de la trombina.

De acuerdo con esta hipótesis, es necesario un tamaño molecular crítico -estimado en unos 5.000 daltons, entre unos 18 y 20 monosacáridos- para actuar sobre ambos factores y, según ello, existe una relación inversa entre el peso molecular y la actividad frente al factor Xa y una relación directa entre el peso molecular y la actividad anticoagulante (HOLMER, KURACHI y SÖDERS-TRÖM, 1981).

Por otra parte, parece ser que la heparina de bajo peso molecular (HBPM), a diferencia de la convencional (HBD), interacciona menos con las plaquetas.

BORM y colaboradores (1986) han demostrado "in vitro" que la adición de HBPM a un plasma con anticuerpos de algunos pacientes que habían desarrollado trombocitopenia con la terapia heparínica no provocó agregación plaquetaria.

Además, ejerce menos influencia sobre la enzima lipoproteín-lipasa plasmática que la heparina no fraccionada (HOLMER y cols., 1980).

3.5.2.2.2.3.- Farmacocinética

Mediada la década en curso, BRATT y colaboradores (1985) estudian la farmacocinética de la heparina de bajo peso molecular - entre 4.000 y 5.000 daltons- en 8 individuos sanos tras la administración intravenosa de 40 y 120 unidades antifactor Xa por Kgr de peso.

Concluyen que a igualdad de dosis la actividad frente al factor Xa es más alta con la HBPM que con la heparina convencional. Asimismo, la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) fué más bajo con la heparina fraccionada, reflejando una menor actividad frente al factor IIa.

En este mismo estudio, la vida media de la HBPM (2 horas) duplicó la de la heparina convencional.

Por otra parte, la cinética de eliminación de la heparina de bajo peso molecular fué de primer orden, no presentando una relación dosis-efecto. No obstante, los autores apuntan que esta observación no excluye que, a mayor dosis, la vida media sea mayor, sugiriendo su confirmación en ulteriores estudios (BRATT y cols., 1985).

Los ensayos clínicos llevados a cabo con heparinas de bajo peso molecular a distintas dosis han puesto de manifiesto la existencia de una relación dosis-efecto en cuanto a su actividad antitrombótica y a la presentación de complicaciones hemorrágicas.

SAMAMA y colaboradores (1988) han realizado tres estudios en esta línea comparando la eficacia y tolerancia de un tipo de HBPM (enoxaparina) a dosis de 60, 40 y 20 mgrs, equivalentes a 4.800, 3200 y 1600 unidades antifactor Xa, respectivamente.

Los niveles plasmáticos alcanzados fueron de 0.46 U/ml para la dosis mayor, 0.23 U/ml para la intermedia y 0.13 U/ml para la dosis de 1.600 U antifactor Xa.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en lo referente a la incidencia de trombosis venosa profunda -detectadas con "test" de captación del fibrinógeno marcado- pero sí en la presentación de complicaciones hemorrágicas: 12.1%, 9.7% y 2.4%, respectivamente. Por ello se concluye que la dosis segura y efectiva a administrar sería aquella que alcance un nivel plasmático menor de 0.2 U/ml.

Las características farmacocinéticas y el mecanismo de acción de la heparina de bajo peso molecular explicarían las posibles ventajas sobre la heparina no fraccionada, que pueden resumirse en: mayor biodisponibilidad -mayores niveles en plasma y mantenidos más tiempo-, actividad selectiva frente al factor Xa, menor interacción con las plaquetas y no afinidad por la trombina (LEVINE y HIRSH, 1988). Esta última sería responsable de la menor

presentación de complicaciones hemorrágicas; no obstante, se postula que también contribuiría a ello la ausencia de afectación plaquetaria (FERNANDEZ y cols., 1986).

3.5.2.2.3.- *Valoración de la eficacia profiláctica*

En los últimos cinco años, y en particular el pasado (1988), se han llevado a cabo varios ensayos clínicos con distintas heparinas de bajo peso molecular.

El interés despertado por este nuevo método profiláctico es tal que se considera la línea central de investigación actual dentro del campo de la prevención del tromboembolismo venoso.

3.5.2.2.3.1.- *Cirugía general*

La mayoría de los trabajos comparan una única dosis diaria de HBPM con la heparinización convencional administrada dos ó tres veces al día. Tratamos a continuación algunos de los más relevantes.

Sólo dos estudios han demostrado la superioridad de la HBPM sobre la HBD.

El primero de ellos fué realizado por KAKKAR y MURRAY, en 1985. Administrando 7.500 U anti-factor Xa de HBPM (CY 216) una vez al día la incidencia de TVP -detectada con "test" de captación- se redujo a un 2.5%, frente al 7.5% registrado en el grupo que recibió 5.000 UI de heparina convencional cada 12 horas; la diferencia es, pues, significativa.

En un estudio multicéntrico europeo llevado a cabo el pasado año, se compararon idénticas dosis de HBPM (Fraxiparin) con 5000 UI de heparina cálcica administradas tres veces al día; el diagnóstico se objetivó con TCF y flebografía convencional. La diferencia fué significativa tanto en las trombosis de localización distal como proximal. Asimismo, la incidencia de embolismo pulmonar no fatal descendió desde un 0.5% en el grupo HBD a un 0.2% en el de HBPM. Ningún paciente falleció por esta causa (EUROPEAN FRAXIPARIN STUDY GROUP, 1988).

Incluyendo unos 400 pacientes, BERGQVIST y colaboradores (1983) no encontraron diferencias entre un grupo que recibió 5.000 U de HBPM (Kabi 2165) una vez al día y otro al que se administró 5.000 UI de heparina cada 12 horas.

Unos años después, estos autores realizan un estudio de idénticas características sobre 1000 pacientes pero administrando la dosis preoperatoria de la heparina fraccionada a las 22 horas del día anterior a la intervención, a diferencia del estudio previo en el que la inyectaron dos horas antes de la cirugía. Tampoco encuentran diferencias en la incidencia de trombosis venosa profunda (BERGQVIST y cols., 1988).

Con esta misma heparina de bajo peso, pero a dosis de 2.500 U, se obtuvieron similares resultados que en el estudio anterior en un ensayo multicéntrico realizado en Francia; no diferencias, pues, con el grupo que recibió 5.000 UI cada 12 horas de heparina convencional (CAEN, 1988).

En los tres ensayos clínicos, ya comentados, llevados a cabo por SAMAMA y colaboradores (1988), es de destacar nuevamente que la dosis menor (1.600 U) fué tan efectiva como las restantes.

En ninguno de los tres estudios existieron diferencias en la incidencia de TVP comparada con la administración de 5.000 UI cada 8 horas de heparina no fraccionada.

3.5.2.2.3.2.- Cirugía ortopédica

En conjunto, los resultados han sido mejores que los obtenidos en cirugía general, amén de ser confirmados en la mayoría por flebografía convencional.

El único estudio que ha mostrado la superioridad de la heparina de bajo peso molecular frente a la heparina convencional fué realizado por LE BALC'H y colaboradores (1987), en cirugía electiva de cadera.

Una dosis de 40 mgr al día de enoxaparina (HBPM) redujo la incidencia de trombosis venosa profunda a un 12% -confirmada flebográficamente-, frente al 42% objetivado en el grupo al que se administró 5.000 UI de heparina no fraccionada cada 8 horas; la diferencia es, pues, significativa.

En este mismo tipo de cirugía y con una dosis de HBPM algo mayor (2.400 U dos veces al día), TURPIE y colaboradores (1987) registran cifras idénticas cuando se compara con un grupo al que se administró un placebo; también se utilizó la flebografía para objetivar el diagnóstico.

Similares dosis han sido comparadas con una pauta convencional de dextrano 70, asimismo en cirugía electiva de cadera, encontrando una reducción significativa en la incidencia de TVP distal y proximal en el grupo que recibió la heparina de bajo peso molecular. Aunque el diagnóstico se estableció con flebografía, se proponen posteriores estudios para confirmar la eficacia de esta profilaxis en las trombosis de mayor riesgo embolígeno (ERIKSSON y cols., 1988).

3.5.2.2.4.- *Efectos adversos*

Los únicos efectos adversos comunicados por los autores hasta la fecha se refieren a las complicaciones hemorrágicas, existiendo notables discrepancias entre los distintos estudios.

En cirugía general, algunos autores no han encontrado diferencias significativas en comparación con la heparina a bajas dosis (KAKKAR y MURRAY, 1985; EUROPEAN FRAXIPARIN STUDY, 1988; CAEN, 1988).

SAMAMA y colaboradores (1988), si bien no objetivaron un mayor sangrado perioperatorio en el grupo que recibió la heparina fraccionada, sí refieren una mayor caída postoperatoria en el hematocrito y en los niveles de hemoglobina, de forma significativa, para el estudio realizado con las dosis más altas (60 mgr).

Por su parte, BERGQVIST y colaboradores (1983 y 1988) encuentran diferencias estadísticamente significativas en ambos estudios, con mayor presentación de complicaciones hemorrágicas en aquellos que recibieron heparina de bajo peso molecular.

Dichas complicaciones no disminuyeron con la modificación introducida, en el segundo estudio, para la dosis preoperatoria.

En cirugía **ortopédica** las complicaciones hemorrágicas han sido menores, y en todos los casos superiores en el grupo no tratado con la heparina de bajo peso molecular (LE BALC'H y cols., 1987; TURPIE y cols., 1987; ERIKSSON y cols., 1988).

Las diferencias en las complicaciones hemorrágicas entre los estudios realizados pueden ser explicadas por los distintos tipos de heparinas estudiados ó por las diferentes dosis utilizadas.

Si bien no puede descartarse la primera razón, las evidencias sugieren que se debe a que dosis más altas conllevan un mayor sangrado (LEVINE y HIRSH, 1988).

En este sentido es de interés observar que todos los casos en que se han comunicado complicaciones hemorrágicas los niveles plasmáticos fueron superiores a 0.20 U/ml, que es alcanzado cuando se administran las mayores dosis (SAMAMA y cols., 1988). En la TABLA 4 se recogen los datos más destacables de los estudios realizados en esta línea por SAMAMA y colaboradores.

Heparina	Número de enfermos	Dosis (U anti-Xa)	%TVP (TCF)	%C.h.*	Niveles _p (U/ml)
HBP_m	137	4.800/24 h	2.9	12.1	0.46
HBD	133	5.000/ 8 h	3.7	12.9	0.08
HBP_m	106	3.200/24 h	2.8	9.7	0.23
HBD	110	5.000/ 8 h	2.7	13.8	0.08
HBP_m	159	1.600/24 h	3.8	2.4	0.12
HBD	158	5.000/ 8 h	7.6	4.8	0.02

Tabla 4.- Comparación de la eficacia y seguridad de la heparina de bajo peso molecular con la heparinización profiláctica convencional. (Datos del estudio de SAMAMA y colaboradores, 1988)

* C.h.=complicaciones hemorrágicas

3.5.2.2.5.- *Otras consideraciones*

Se plantean tres problemas esenciales para el uso de la heparina de bajo peso molecular en la práctica clínica habitual, a saber: las diferencias en el peso molecular de los distintos preparados disponibles, que conlleva diferencias en la farmacocinética y farmacodinámica; la inexistencia de unificación de criterios para evaluar la actividad y los efectos adversos; el desconocimiento, aún, de las dosis óptimas y los intervalos entre su administración.

Cuando se comparan los distintos preparados con la heparina convencional, las discrepancias entre los laboratorios son una nueva variable a añadir.

Por ello, el Comité Internacional de Trombosis y Hemostasia -reunido en Bruselas en Julio de 1.987- recomendó que todas las HBPM propuestas fuesen estudiadas frente a una, asimismo de bajo peso molecular, considerada a ser la standard según los resultados hasta esa fecha. Posteriormente se ha corroborado que las diferencias se ven notablemente reducidas al seguir esta línea (BARRROWCLIFFE y cols., 1988).

A pesar de los buenos resultados obtenidos resta demostrar que, efectivamente, la heparina de bajo peso molecular conlleva menor riesgo de complicaciones hemorrágicas que la heparina no fraccionada para un efecto antitrombótico equivalente.

Los estudios realizados se consideran tan prometedores como insuficientes (LEVINE y HIRSH, 1988).

3.5.2.3.- Heparinoides y análogos de la heparina

El heparán sulfato y el dermatán sulfato son glucosaminoglicanos endógenos con actividad anticoagulante que, por asociación, han recibido el nombre de *heparinoides*.

THOMAS y colaboradores (1977) demostraron, utilizando el método de DENSON y BONNAR, que el potencial anticoagulante de estas sustancias es equiparable al de la heparina convencional, por lo que centraron el interés de algunos investigadores.

El *heparán sulfato* se encuentra en la superficie de las células endoteliales.

Se ha demostrado que alguna de sus fracciones se unen a la antitrombina, potenciando su acción frente al factor Xa. Por ello, aunque se desconoce el mecanismo íntimo, se piensa que esta acción podría ser de utilidad en la profilaxis del tromboembolismo venoso, máxime dado que, la situación de este heparinoide, protegería al vaso de la formación de un trombo (THOMAS y cols., 1979).

El *dermatán sulfato* se ha hallado en altas concentraciones analizando los distintos preparados farmacéuticos de heparina. Su presencia se atribuye a que se obtiene junto a ésta en la extracción inicial de la mucosa animal.

Hasta posteriores investigaciones, se considera que este heparinoide debe ser eliminado con objeto de alcanzar la mayor pureza en los preparados de heparina (PERLIN y cols., 1987).

Para estudiar estas sustancias y su posible papel profiláctico, se han sintetizado los heparinoides con disacáridos compuestos de D-glucosamina y ácido D-glucurónico; estos derivados han recibido el nombre de *análogos de la heparina*.

TURPIE y colaboradores (1987) han estudiado la eficacia profiláctica de una de estas sustancias (Org 10172) en enfermos con accidentes cerebrovasculares.

Diagnosticadas las trombosis venosas con flebografía convencional, encontraron una reducción en la incidencia -estadísticamente significativa- comparada con el grupo placebo (28% vs 4%). Refieren unas mayores complicaciones hemorrágicas, pero sin significación estadística (6.6% vs 2%, respectivamente).

Este análogo de la heparina, con menor peso molecular, fue valorado por TEN CATE y colaboradores (1987) en prostatectomía transuretral, hallando una relación entre dosis y efectos adversos. Estos fueron eludidos con la reducción de la dosis a 800 U anti factor Xa.

KAKKAR y colaboradores (1978) compararon una de estas sustancias (SSHA-A 73025) con la heparina a bajas dosis, en cirugía general electiva. No encontraron diferencias significativas ni en

la incidencia de TVP ni en la presentación de complicaciones hemorrágicas.

Analizando su influencia sobre la coagulación sanguínea, estos autores han demostrado que el análogo de la heparina alcanza mayores niveles plasmáticos de actividad frente al factor Xa y a la antitrombina, pero sin modificar el tiempo parcial de trombo-plastina activada.

También se ha comparado la eficacia de una de estas sustancias (PZ68B) con la del dextrano 70, en cirugía ortopédica. Aunque la primera fué superior, las complicaciones hemorrágicas derivadas de las dosis necesarias para esta óptima acción desaconsejan su uso (BERGQVIST y cols., 1980).

El papel de los heparinoides y análogos semisintéticos de la heparina en la profilaxis del tromboembolismo venoso no está establecido. No obstante, los resultados preliminares han determinado que se continúen las investigaciones en esta línea.

3.6.- OTROS METODOS FARMACOLOGICOS INVESTIGADOS

Tras observaciones experimentales de influencia en la coagulación sanguínea ó de alteraciones presentes en individuos con tromboembolismo, se han realizado algunos estudios aislados con una serie de sustancias para determinar su posible aplicación profiláctica.

Exponemos sucintamente la experiencia obtenida con algunos de ellos.

3.6.1.- Lidocaína

Se ha observado que esta sustancia evita la adhesión de los leucocitos a la pared venosa sin afectar directamente a la coagulación ni a la fibrinólisis.

"In vitro" altera la reacción plaquetaria (O'BRIEN, 1977).

En cirugía de cadera, COOKE y colaboradores (1977) han evaluado su eficacia en comparación con un grupo control. Los pacientes a los que se administró una pauta intravenosa de lidocaína -1 mgr por Kgr de peso antes de la intervención, seguido de 2 mgr por minuto, 6 días- desarrollaron trombosis venosa profunda con menor frecuencia que los pacientes no tratados.

No se observaron complicaciones hemorrágicas.

3.6.2.- Vitamina C

Dado que la deficiencia de esta vitamina conlleva fragilidad vascular, se pensó que podría tener aplicaciones en la profilaxis.

Sin embargo, los estudios realizados no han demostrado efectividad en este sentido (TAYLOR y cols., 1979).

3.6.3.- Ancrod

El *ancrod* es un componente del veneno de la víbora malaya "*Agkistrodon rhodostoma*", cuya investigación comenzó tras observar que su inoculación daba lugar a un cuadro de coagulopatía en un tercio de los casos.

Se ha demostrado que el *ancrod* actúa sobre el fibrinógeno pero, a diferencia de la trombina, sólo libera fibrinopéptido A. Consecuencia de ello la fibrina formada en su presencia es más fácilmente lisada por los agentes fibrinolíticos. Asimismo, el *ancrod* no actúa sobre el factor estabilizador de la fibrina, reforzando lo anteriormente expuesto.

De ambas acciones resulta una reducción en la viscosidad plasmática y mejora del flujo sanguíneo (GUSTAFFSON, APPELGREN y MYRVOLD, 1977).

Administrado vía subcutánea, LOWE y colaboradores (1979) objetivaron con flebografía convencional una reducción de la incidencia de TVP en pacientes intervenidos por fractura de cadera.

En un grupo similar de enfermos, BARRIE y colaboradores (1974) no pudieron constatar efecto profiláctico alguno administrando esta sustancia mediante infusión intravenosa continua.

Para BERGQVIST (1983), sería de interés determinar la pauta a administrar, aunque sólo con fines de investigación. Es la opinión de este autor que el *ancrod* no puede ser recomendado para uso clínico.

3.6.4.- Fármacos que estimulan la actividad fibrinolítica

Estos fármacos han sido investigados tras observar que los pacientes con trombosis recurrentes idiopáticas tienen reducida la actividad fibrinolítica plasmática debido a un bajo nivel del activador del plasminógeno (t-PA) en las paredes venosas (ISACSON y NILSSON, 1972).

Se ha investigado la asociación de una diguanida -la fenformina- con dos esteroides anabólicos, el etilestrenol y el estanozolol.

Con la primera combinación los resultados han sido decepcionantes. Respecto a la segunda, se ha mostrado favorable en pacientes que presentan flebitis superficiales idiopáticas, en los que existe una deficiencia en la síntesis del activador del plasminógeno (JARRET, MORLAND y BROWSE, 1977).

Estas combinaciones han sido abandonadas con fines profilácticos ya que, para ser efectivas, requieren ser administradas 6 semanas antes de la intervención.

PRESTON y colaboradores (1984) refieren que el estanozolol eleva los niveles de antitrombina III y potencia la actividad de la proteína C, tanto en voluntarios sanos como en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal.

Recientemente se han obtenido óptimos resultados con la utilización "in vitro" del t-PA, que se ha mostrado superior a la estreptoquinasa y a la urokinasa en cuanto a la capacidad lítica del coágulo.

Aunque se requieren posteriores investigaciones, parece que su aplicación reduciría la dosis total de agente fibrinolítico administrada y, subsiguientemente, obviaría la inevitable fibrinogenolisis que tiene lugar con los fármacos utilizados actualmente (GARCIA FRADE y cols., 1989).

3.6.5.- Antitrombina III

La experiencia con este fármaco es escasa. No obstante, se estima que podría tener eficacia profiláctica ya que algunos pacientes que han desarrollado tromboembolismo tras la intervención presentan niveles reducidos de esta proteína.

De especial interés sería su administración a enfermos con déficit congénito (BERGQVIST, 1983).

3.7.- ASOCIACIONES CON FINES PROFILACTICOS

Al igual que en el caso de la asociación heparina-dihidroergotamina, se han realizado algunos estudios con otros métodos físicos y farmacológicos encaminados a evaluar su posible papel en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

El fundamento es el mismo que apuntábamos en aquella, esto es, al tener distintos mecanismos de acción tal vez presenten un efecto sinérgico que los complementa.

Nos ocupamos en unas líneas de las asociaciones que han mostrado efectividad.

El único objeto de este breve apartado es resaltar la incesante búsqueda por parte de los investigadores de una profilaxis que tenga la máxima efectividad en la reducción de la incidencia de una complicación de la trascendencia del tromboembolismo venoso, teniendo -al mismo tiempo- un mínimo de efectos colaterales indeseables, especialmente la hemorragia.

En 1973, KORVALD y colaboradores demuestran la superioridad de la combinación warfarina y dextrano frente a éste de forma aislada, en cirugía traumatológica por fractura de cadera. Flebo-

gráficamente, la incidencia se redujo de un 33% a un 10%; no obstante, la tendencia al sangrado fué muy marcada.

Similares conclusiones son referidas por SWIERSTRA y colaboradores (1984).

En cirugía ortopédica, la asociación al ácido acetilsalicílico de dihidroergotamina, administrada vía oral, fué tan efectiva como el acenocoumarol, siendo mejor aceptada por el enfermo y de más fácil administración (STERN y VASEY, 1987).

Combinada la dihidroergotamina al dextrano 70 en cirugía traumatológica por fractura de cadera, superó en eficacia al dextrano 70 administrado de forma aislada. No se presentaron efectos adversos (BERGQVIST y cols., 1984).

Asimismo en cirugía traumatológica, la asociación de ácido acetilsalicílico a dextrano 40 puede potenciar su acción, mostrándose notablemente superior a la heparina a bajas dosis (ROSELL y cols., 1988).

En cirugía abdominal electiva ha sido referida la combinación de dihidroergotamina y heparina de bajo peso molecular mostrándose tan efectiva y segura como la heparina-dihidroergotamina convencional (HDHE), siendo mejor aceptada por el enfermo, con mayor facilidad en su administración y más económica (SASAHARA y cols., 1986).

La mayor efectividad de esta asociación sin influir la hemostasia primaria se ha demostrado experimentalmente en conejos (BERGQVIST y NILSSON, 1987).

Unida a la aplicación de medias elásticas, dicha asociación farmacológica es segura en cirugía ortopédica (BROWSE, 1988).

Respecto a las restantes medidas mecánicas, presentan la ventaja de poder ser asociadas a cualquier método farmacológico.

No obstante, son destacables los buenos resultados obtenidos en cirugía ginecológica con la asociación de la compresión neumática intermitente a la heparina a bajas dosis ó al dextrano (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

3.8.- VALORACION CONJUNTA. CONSIDERACIONES PRACTICAS.

Hemos visto en este epígrafe que el cirujano y el facultativo en general disponen de una serie de métodos profilácticos de probada eficacia, todos con ventajas e inconvenientes y, asimismo, todos con unas bien definidas indicaciones en la actualidad y con limitaciones.

Parece oportuno, tras la revisión realizada de la literatura al respecto, recoger en una tabla el método indicado para cada tipo de cirugía y para cada grupo de riesgo.

La elección de la profilaxis a administrar se fundamenta en tres pilares básicos:

- 1/ Valoración del riesgo del enfermo, para incluirlo en alguno de los distintos grupos de riesgo.
- 2/ Efectividad y seguridad demostrada por el método en ese grupo de pacientes. Valoración de las posibles contraindicaciones de los diversos fármacos en cada paciente.
- 3/ Viabilidad de administración/aplicación de esa profilaxis según los medios de cada hospital.

Un cuarto pilar a añadir sería la determinación por el médico del balance entre riesgo y beneficio en ese paciente, recordando que ningún método es cien por cien efectivo e inocuo -por lo que no debe crear un falso sentido de seguridad- y, más importante si cabe, teniendo en mente que una pauta de profilaxis para un determinado paciente puede ser inapropiada ó inefectiva en otro.

En la TABLA 5 se detalla el tipo de profilaxis más aceptado en la actualidad para cada grupo de enfermos.

De forma genérica, desde un punto de vista práctico, se consideran las siguientes gradaciones de riesgo:

1/ **enfermos de bajo riesgo:** menores de 40 años, sin factores de riesgo de tromboembolismo y cirugía no complicada ó mayores de 40 años, cirugía de duración menor de 30 minutos y sin inmovilización postoperatoria

2/ **enfermos de moderado riesgo:** 40 ó más años y cirugía de duración superior a 45 minutos. A considerar todos los factores de riesgo

3/ **enfermos de alto riesgo:** idem que moderado y antecedente de tromboembolismo reciente ó cirugía severa por neoplasias.

Respecto a cada tipo de cirugía, también de forma genérica, hay que prestar especial atención a la asociación de:

- 1/ cirugía general: edad avanzada y neoplasias
- 2/ cirugía ortopédica: intervención sobre cadera
- 3/ cirugía urológica: edad y tipo de intervención
- 4/ cirugía ginecológica-obstétrica: embarazo, puerperio, cesáreas e histerectomías
- 5/ neurocirugía: alto riesgo en general
- 6/ traumatología: edad y fracturas de cadera; traumatismos craneales y medulares

Cirugía	Riesgo	Método
GENERAL	Bajo Moderado Alto	Ejercicios activos y deamb. precoz HBD, dextrano, CNI, HDHE(?) HBD, dextrano, HDHE
ORTOPEDICA	Alto Si sangrado	Dextrano, HDHE, HSC a DA, AO a BD CNI
UROLOGICA	Excepto prostatectomía Prostatectomía Neoplasias	HBD CNI CNI + AO
GINECOL- OBSTET.	Bajo Moderado Alto (neo)	CEL HBD, CNI dextrano, AO ± CNI
NEUROL.	Extracraneal Intracraneales	HBD ± CNI CNI
TRAUMAT.	Edad avanzada y cadera Cráneo ó médula Músculo-esque- lético en jóvenes	dextrano, CNI CNI HBD, dextrano

Tabla 5.- Profilaxis a seleccionar según riesgo en distintos tipos de cirugía.

* HBD=heparina a bajas dosis; AO=anticoagulantes orales; CNI=compresión neumática intermitente; CEL=compresión elástica gradual; HSC a DA=heparina subcutánea a dosis ajustadas; BD=bajas dosis; HDHE=heparina-dihidroergotamina.
-en negrita método de elección-

OBJETIVOS

Según se desprende de la literatura, en algunos pacientes la heparinización profiláctica con heparina a bajas dosis fijas no logra el grado de anticoagulación necesario para evitar la aparición de la trombosis venosa profunda en el periodo postoperatorio y, en contraposición, a pesar de las pequeñas dosis administradas otros pacientes presentan complicaciones hemorrágicas con su uso.

Ello es debido, tal como señalase DE TAMMIS, en 1943, a la marcada variabilidad interindividual ante igual dosis de heparina administrada por vía intravenosa y, aún más, dicha variabilidad se presenta en el mismo individuo bajo diferentes circunstancias, como tras cirugía.

Estas observaciones han sido constatadas, asimismo, con la administración subcutánea de la heparina.

Dicho autor propuso la realización de lo que denomina "test de tolerancia a la heparina" que, determinado preoperatoriamente, identifica a los enfermos de riesgo de desarrollar TVP tras cirugía ya que la no respuesta a pequeñas dosis administradas (valorada mediante la determinación de un tiempo de coagulación en tubo capilar) significaría trombosis en evolución ó, cuando menos, "tendencia trombótica".

Por otra parte, en la actualidad la mayoría de los autores coincide en que, dadas las controversias de la eficacia y riesgos de la profilaxis farmacológica, es en la selección de los grupos

de riesgo de desarrollar TVP donde se encuentra la clave del éxito en la prevención de esta trascendente y frecuente complicación (BERSTEIN, 1978; HIRSH, 1981; COLDITZ y cols., 1986; BERGQVIST, 1988).

Los métodos de laboratorio propuestos por los distintos autores para la realización de las modificaciones al "test" original de tolerancia a la heparina presentan inconvenientes.

Frente a ellos, la tromboelastografía es una prueba de fácil realización, que permite obtener información global del estado de la coagulación y que se muestra superior a las restantes al poner de manifiesto no solo la velocidad a la que se forma el coágulo -información proporcionada por los restantes "tests"- sino también -más importante y destacable- cómo se ha desarrollado estructuralmente dicho coágulo, esto es, su aspecto dinámico mediante la determinación del índice del potencial trombodínámico (IPT) cuando se realiza la prueba en sangre total (RABY, 1968 y 1976).

Asimismo, la tromboelastografía se ha mostrado como un método de laboratorio óptimo para la detección del estado hipercoagulable (KIMCHE y EISENKRAFT, 1970; COPPOLA y cols., 1985; BLAIR y cols., 1986; TRAVERSO, 1986) y sensible al efecto de pequeñas dosis de heparina (DE NICOLA, 1955; HOWLAND y cols., 1974).

Por todo ello, la realización preoperatoria "in vivo" del "test" de tolerancia a la heparina con esta prueba sería de gran utilidad para valorar la respuesta a la heparina y permitiría es-

tablecer una relación entre la respuesta tromboelastográfica a dicho fármaco y su eficacia profiláctica, así como el porcentaje de aparición de complicaciones hemorrágicas.

Por otra parte, podría ser un índice de la hipercoagulabilidad existente en ese momento en un determinado paciente, que es uno de los factores patogénicos más importantes en la aparición de la TVP y, por tanto, su realización tendría valor predictivo de la presentación de la mencionada complicación en el postoperatorio.

Según lo expuesto, la presente investigación fué diseñada con objeto de alcanzar los siguientes **objetivos**:

- 1.- Valorar la importancia de la detección con tromboelastografía de un estado hipercoagulable previo a la intervención, así como relacionar dicho factor "hematológico" de riesgo con los factores clínicos de riesgo recogidos en la literatura.
- 2.- Estudiar la diferente respuesta tromboelastográfica de cada paciente ante una misma dosis de heparina administrada por vía intravenosa.
- 3.- Establecida la tolerancia a la heparina de un determinado paciente, valorar la incidencia de aparición de TVP postoperatoria así como de complicaciones hemorrágicas en un grupo de pacientes control y en otro grupo de enfermos a los que se prescribe una pauta de heparina a las dosis profilácticas habituales.
- 4.- Correlacionar el grado de tolerancia a la heparina con las mencionadas complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas.

Este estudio ha podido llevarse a cabo por la obtención de una Beca de Formación del Personal Investigador, concedida por la Consejería de Educación y Ciencia de la Junta de Andalucía -tras aprobar y apoyar el presente trabajo de investigación-, para el periodo comprendido entre los meses de Marzo de 1987 y Febrero de 1989.

PACIENTES Y METODOS

PACIENTES

El presente trabajo de investigación ha sido realizado en el período comprendido entre los meses de **Abril de 1987 y Noviembre de 1988.**

Todos los enfermos han sido intervenidos y controlados postoperatoriamente en el Hospital Universitario de Granada, Servicio B de Cirugía General que dirige el Prof. Dr. D. Jose ^{MA} García Gil.

En este proyecto, prospectivo y randomizado, se han estudiado 113 pacientes considerados de riesgo de presentar **enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria** por tener **40 ó más años** de edad y ser sometidos a una **intervención electiva abdominal**, bajo **anestesia general**, cuya duración excediera los **sesenta minutos.**

Tras la randomización, se revisaron las historias clínicas con objeto de evaluar la posible presentación de alguno/os de los siguientes **criterios de exclusión:**

- x estar sometido a algún tipo de tratamiento anticoagulante ó que produzcan interferencia en la función plaquetaria

- x presentar historia de diátesis hemorrágica ó mostrar alteraciones en las pruebas preoperatorias rutinarias de coagulación
- x lesión ulcerosa gastroduodenal activa
- x hipertensión arterial severa
- x insuficiencia cardíaca congestiva ó insuficiencia coronaria
- x insuficiencia renal
- x embarazo
- x arteropatías obstructivas
- x hipersensibilidad conocida a la heparina ó al iodo

A cada paciente le fué asignado un **protocolo**, cuyo modelo queda recogido en las FIGURAS 22 y 23.

Todos fueron debidamente informados, solicitándoles su consentimiento.

Para la valoración de los resultados tromboelastográficos han sido **excluidos 13 enfermos**, por las siguientes circunstancias:

- tiempo de acción del anticoagulante insuficiente: 3
- error en la técnica de realización: 2
- problemas técnicos con el tromboelastógrafo: 4
- técnica de extracción de sangre incorrecta: 4

Figuras 22 y 23.- Protocolo

GRUPO

Primer apellido	Nombre	Edad
Segundo apellido	Intervención	Fecha
Diagnóstico		
Antecedentes		
Analítica general y pruebas de coagulación		
Otros datos de interés		

TEG REALIZADOS

Antes de la HIV	Durante	min.	Fecha
Número de registro	Número de cubeta		
Tratamiento			
VALORES	r =		am/r+k =
	k =		am/k =
	r+k =		I.P.T. =
	am =		

INTERPRETACION

min. tras 2.500 U.I. de HIV	Durante	min
Número de registro	Número de cubeta	
VALORES	r =	am/r+k =
	k =	am/k =
	r+k =	I.P.T. =
	am =	

INTERPRETACION

Duración de la intervención min.
 Observaciones del cirujano: *sangrado intraoperatorio* *otras*

TEST DE CAPTACION DEL FIBRINOGENO MARCADO

Fecha	Día p.o.	Fecha	Día p.o.
<u>CORAZON</u>		<u>CORAZON</u>	
<u>MIJ</u>	<u>MIJ</u>	<u>MIJ</u>	<u>MIJ</u>
1			
2			
3			
4			
5			
6			

Exploración clínica

Fecha	Día p.o.	Fecha	Día p.o.
<u>CORAZON</u>		<u>CORAZON</u>	
<u>MIJ</u>	<u>MIJ</u>	<u>MIJ</u>	<u>MIJ</u>
1			
2			
3			
4			
5			
6			

Exploración clínica

Fecha	Día p.o.	Fecha	Día p.o.
<u>CORAZON</u>		<u>CORAZON</u>	
<u>MIJ</u>	<u>MIJ</u>	<u>MIJ</u>	<u>MIJ</u>
1			
2			
3			
4			
5			
6			

Exploración clínica

DRENAJES (día del postoperatorio)

OTRAS COMPLICACIONES u OBSERVACIONES

Por consiguiente son 100 los pacientes cuyos protocolos han sido completados y cuyos resultados son valorables. El 50% perteneciente al grupo **control** e igual porcentaje configura el grupo **tratado** (heparina subcutánea a bajas dosis).

Debemos señalar que el seguimiento con "test" de captación del fibrinógeno se ha realizado en 94 pacientes, ya que dos enfermos fallecieron el tercer día del postoperatorio -por parada cardiorrespiratoria- y una enferma se negó al posterior seguimiento (una vez inyectado el marcador). En los tres casos restantes, la no valoración se debe a alteraciones técnicas del aparato.

Por estos mismos motivos, la clínica es analizada en 97 enfermos.

Respecto a su distribución por grupos, en el caso del "test" de captación 4 pertenecían al control y 2 al grupo tratado. En cuanto a la clínica, los tres enfermos en los que no pudo llevarse a cabo eran del grupo no tratado.

Todo ello, obviamente, ha sido tenido en cuenta a la hora de analizar los resultados.

La edad media de la muestra es de 61.02 ± 10.10 años. También considerado como valor promedio, la edad del grupo control es de 62.34 ± 11.36 años y la del tratado (heparinizado) de 59.7 ± 8.49 años.

Respecto al **sexo**, el porcentaje de mujeres (58%) fué superior al de hombres (42%).

El **factor de riesgo** de más frecuente presentación fué la obesidad (30%), seguido de la objetivación de varices en miembros inferiores (26%), enfermedad cardíaca (20%), tabaquismo (18%), infección (16%), diabetes (14%), enfermedad pulmonar crónica (12%), administración de fármacos "tromboplásticos" (11%) y antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) (5%).

En cuanto a los factores de riesgo "hematológicos", se detectó hipercoagulabilidad mediante la técnica tromboelastográfica en el 36% de los casos.

En un 25% de los pacientes la patología por la que se indicó la intervención fué **neoplásica**; las restantes entidades clínicas (75%) correspondían a procesos benignos.

La afectación colo-rectal fué la más frecuente entre los procesos malignos (48%); las restantes (carcinoma de vía biliar, de páncreas, de estómago, ampular y hepático) se presentaron en un porcentaje similar, próximo al 8%.

Referido al **tipo de intervención**, la cirugía de vía biliar fué llevada a cabo en más de la mitad de los casos (52%); a una distancia considerable se encuentran la cirugía colo-rectal (18%), gástrica (12%), paliativa (8%), herniorrafias (6%) y otras (4%).

La duración de la intervención, en valor promedio, resultó algo superior en el grupo control -156.8 ± 68.38 min- en relación al grupo tratado (130.2 ± 56.62 min). En el conjunto de la muestra, la media de este dato es del 142.9 ± 61.80 min.

La distribución en cada uno de los grupos estudiados se detalla en las TABLAS 6, 7 y 8.

Pacientes(%)	Control	Tratado
SEXO		
Hombre	52	32
Mujer	48	68
EDAD (décadas)		
40-49 años	14	12
50-59 años	28	42
60-69 años	32	30
70 ó más años	26	16
FACTORES DE RIESGO		
Clínicos:		
Obesidad	30	30
Varices	16	36
Enfermedad cardíaca -exclusivamente	6	4
alteraciones ECG	12	18
Tabaquismo	22	14
Infección	14	18
Diabetes	16	12
Enfermedad pulmonar crónica	14	10
Fárma. "tromboplásticos"	18	4
Antecedentes de ETV	2	8
Hematológicos		
Hiperccagulabilidad de- tectada con TEG:		10
-discreta	26	6
-importante	16	

Tabla 6.- Distribución, en ambos grupos estudiados, según sexo, edad y factores de riesgo de presentar ETV.

GRUPO(n° enfermos)	Control	Tratado
TIPO DE INTERVENCION:		
- Cirugía biliar	24	28
- Cirugía colo-rectal	9	9
- Cirugía gástrica	6	6
- Cirugía paliativa (neoplasias)	5	3
- Herniorrafia	4	2
- Otras	2	2
DURACION DE LA INTERVENCION	156.8±68.38	130.2±56.62

Tabla 7.- Tipo de intervención y duración de la misma (en medias) en el grupo control y en el grupo tratado.

PATOLOGIA (n° enfermos)	Control	Tratado
Litiasis biliar	24	28
Neoplasias	14	11
- de colon	5	1
- de recto	2	6
- gástrica	2	1
- de vía biliar	1	1
- hepática	1	1
- de páncreas	1	1
- ampuloma	2	0
Ulcus	6	4
Hernias:		
- inguinales	2	1
- laparotómicas	1	1
- umbilicales	1	0
Otras	2	5

Tabla 8.- Patología por la que se indica la intervención, en cada uno de los grupos.

METODOS

1.- Protocolo de realización del estudio

A los 100 pacientes incluidos en esta investigación -considerados de riesgo de presentar ETV-, les fueron realizados:

1/ Antes de la intervención

- * *Tromboelastograma control*, encaminado a obtener datos basales de referencia
- * Tras la extracción de sangre para dicha prueba, se inyectaron 2.500 UI de heparina sódica al 5% vía intravenosa
- * *Tromboelastograma a las 2h-2h15 minutos* de dicha administración, con objeto de analizar las modificaciones tromboelastográficas inducidas por la heparina intravenosa en cada enfermo, estudiado de forma individual
- * Detallada *anamnesis* para la valoración de los factores de riesgo de desarrollar ETV.

2/ Completado el estudio tromboelastográfico, los pacientes fueron divididos, de forma controlada y randomizada, en dos grupos, a saber:

- x *Grupo control*, esto es, no sometido a profilaxis alguna salvo las recomendaciones hechas a todos los enfermos intervenidos en el Servicio, cuales son la

deambulaci3n precoz y los ejercicios de flexo-extensi3n activa de ambos pi3s

- x Grupo tratado (heparinizado) al que, am3n de las medidas referidas para el anterior grupo, le fu3 prescrite una pauta profil3ctica de heparinizaci3n. Con tal fin, se administraron 5.000 UI de heparina s3dica v3a subcut3nea 2-3 horas antes de la intervenci3n, siguiendo con la misma dosis y v3a de administraci3n cada 12 horas -comenzando a las 21 horas del d3a de la intervenci3n-, durante al menos una semana 3 hasta que el paciente deambulase plenamente.

3/ Per3odo postoperatorio:

- * "screening" mediante el "test" de captaci3n del fibr3geno marcado con ^{125}I para el diagn3stico de las trombosis venosas profundas (TVP), realizado los d3as 3 $^{\circ}$, 5 $^{\circ}$ y 7 $^{\circ}$ del postoperatorio, a menos que los resultados fuesen positivos en cuyo caso se llev3 a cabo diariamente. Si transcurrida esta semana se manten3a la situaci3n de riesgo tromb3tico, la inyecci3n de una segunda dosis de radiois3topo permiti3 el seguimiento durante dicho per3odo
- * seguimiento cl3nico -asimismo para la detecci3n precoz de las TVP- realizado diariamente, con objeto de evaluar los signos y s3ntomas locales y generales

4/ El protocolo de estudio se completa con la valoración de las complicaciones hemorrágicas en ambos grupos, encaminadas a determinar las derivadas del uso de la profilaxis heparínica.

Con tal fin se tasaron las hemorragias perioperatorias, transfusiones requeridas, alteraciones en el valor hematocrito y en la concentración de hemoglobina, hematomas de la herida operatoria y equimosis en la zona de inyección del fármaco.

2.- Técnica tromboelastográfica

Hemos utilizado la tromboelastografía para la realización de lo que denominamos "test de tolerancia a la heparina intravenosa", eje central de este estudio, cuyo objetivo es conocer la respuesta individual de cada paciente a dicho fármaco.

Con tal fin, y como ha quedado recogido en el protocolo anteriormente expuesto, a todos los enfermos les ha sido realizado un tromboelastograma (TEG) control, basal, y un segundo TEG en el intervalo de tiempo comprendido entre las 2h y 2h15 min -x= 2h9'; s=6'- tras la administración intravenosa de 2.500 U.I. de heparina sódica al 5%.

La técnica tromboelastográfica aplicada en el presente trabajo, para la obtención de ambos registros, ha sido la de AUDIER modificada.

La prueba se inicia con la extracción de sangre, realizada con el método de doble jeringa. Mediante una punción venosa, lo más atraumática posible, se extraen 2 ml de sangre, que se desprecian por su alta concentración en tromboplastina tisular -liberada durante la punción-. Acto seguido, conservando la vía y retirando el torniquete, se cambia de jeringa y se obtienen nuevamente 2 ml de sangre, que son introducidos en un tubo graduado de polipropileno conteniendo 0.5 ml de citrato sódico al 3.8%, suministrado por el Servicio de Hematología; inmediatamente, merced a 5-8 movimientos lentos, sucesivos y regulares, se lleva a cabo la mezcla de la sangre y el decalcificante. Sin perder la vía, se conecta una tercera jeringa cargada con heparina sódica a la dosis especificada.

Si bien la referida mezcla sangre-decalcificante es útil durante 4 h, preferimos realizar la prueba dentro de los primeros 30 minutos desde su obtención. Ello ha sido posible al disponer en nuestro Servicio de un tromboelastógrafo de tres columnas (marca HELLIGE®) con motor de arrastre para papel fotosensible; permite, pues, obtener tres registros de forma simultánea.

A los 10 min de encendido el aparato colocamos las cubetas y los pistones exploradores, con cuidado de no arañar sus superficies.

Transcurridos unos 5 minutos aproximadamente -momento en que el tromboelastógrafo alcanza su temperatura óptima de funciona-

miento (37°C)- introducimos en la cubeta 0.25 ml de la mezcla sangre-decalcificante, mediante jeringa de precisión.

Inmediatamente, añadimos 0.1 ml de cloruro cálcico al 1.29%, especialmente comercializado para esta técnica, que habíamos precalentado en el aparato unos 5 min antes.

Descendiendo tres veces el pistón explorador en la cubeta aseguramos la mezcla completa y homogénea del contenido, tras lo cual aquél se deja sumergido.

Desbloqueamos el alambre de torsión del que pende el pistón explorador descendiendo la palanca correspondiente a la cubeta sobre la que trabajamos, con lo que aparece en la escala graduada la señal luminosa propia de dicha cubeta. Tras ello, procedemos al centrado del punto luminoso y conectamos el motor de arrastre del aparato.

Con cuidado de no tocar el pistón explorador añadimos 2-3 gotas de aceite de parafina, que evita el contacto de la muestra con el aire y su evaporación.

Tras unos 90 minutos desde el inicio de la prueba -duración promedio de los registros en nuestro trabajo 97.02 ± 15.30 min- se desconecta el motor de arrastre, manteniendo el sistema de calefacción del aparato para la realización de los registros tromboelastográficos siguientes, en los que también se utilizó la técnica descrita.

Como referimos anteriormente, la extracción de sangre para el segundo estudio tromboelastográfico se realizó a las 2h-2h15m

tras la administración intravenosa de la heparina; vemos que dicho período se ve prácticamente completado por la suma del tiempo necesario para la preparación de la técnica y la duración de la prueba en sí. Por consiguiente, en la mayoría de los casos la segunda extracción de sangre se llevó a cabo en tanto finalizaba el primer registro. Tras la extracción, se procedió a la realización del segundo estudio tromboelastográfico que, según lo expuesto, tuvo lugar también dentro de los primeros treinta minutos tras la obtención de la mezcla sangre-decalcificante, tiempo considerado preferible por nosotros y coincidente con el fijado para el primer análisis. La técnica utilizada fué la misma, respetando el método en los mínimos detalles, aspecto esencial que jamás debe ser olvidado si queremos obtener resultados fiables y equiparables.

Completado el segundo estudio, se extrajo el dispositivo contenedor del fragmento de papel registrado y se procedió al revelado en cámara oscura, para lo que hemos utilizado los reactivos reveladores usualmente empleados en el Servicio de Radiodiagnóstico.

Se sumerge el papel en el reactivo revelador unos 25 segundos, haciendo lo propio con el reactivo fijador durante un tiempo similar. Tras ello, se puso bajo chorro de agua corriente unos 15 segundos, dejándolo secar al aire.

Mediante regla milimetrada y lápiz 4-H se llevó a cabo la determinación de los parámetros tromboelastográficos habituales

r, k, r+k y am, calculando posteriormente los índices tromboelastográficos correspondientes $am/r+k$, am/k e índice del potencial trombodinámico (I.P.T.), tras lo que se procedió a la interpretación de los resultados.

La técnica tromboelastográfica finaliza con el lavado de cubetas y pistones, paso que debe ser cuidado para la óptima valoración de los siguientes estudios.

Con algodón montado sobre un vástago y bajo chorro de agua corriente se eliminaron los restos macroscópicos del coágulo, tanto de las cubetas como de los pistones, tras lo cual se sumergieron en agua con jabón un tiempo no inferior a media hora. Pasado éste se colocaron, de nuevo, bajo chorro de agua. El lavado se completó con una minuciosa limpieza de cubetas y pistones, utilizando de nuevo algodón montado sobre un vástago.

Una vez finalizado, las parejas homólogas fueron colocadas en una caja, al abrigo del polvo.

Para la correcta interpretación posterior del tromboelastograma anotamos los fármacos prescritos al paciente previos a la realización de la prueba, prestando especial atención a aquellos que sabemos interaccionan con la heparina.

3.- "Test" de captación del fibrinógeno marcado con ^{125}I

El "test" de captación del fibrinógeno marcado con ^{125}I (TCF) ha sido el método utilizado en la presente investigación

para el "screening" diagnóstico de las trombosis venosas profundas (TVP) postoperatorias.

Para su realización disponemos en el Servicio de un detector adecuado que registra la radiación emitida por el isótopo.

Consiste, básicamente, en una sonda de centelleo conectada por un cable a una unidad de registro. Ésta dispone de un rotímetro digital que recoge las cuentas recibidas por unidad de tiempo, preseleccionada por nosotros en 60 segundos.

El aparato es portátil, lo que nos ha permitido su aplicación a la cabecera del enfermo.

El radioisótopo ha sido proporcionado por el Servicio de Radiodiagnóstico. Se trata del preparado monodosis empleado en la mayoría de los Centros de nuestro país, de excelente calidad y alta fiabilidad, elaborado por el "Radiochemical Centre" de Amersham (Reino Unido). Cada vial contiene 1.1 mgrs de fibrinógeno marcado con 100-110 microCi de ^{125}I , proporcionando suficiente radiactividad para explorar los miembros del enfermo durante una semana.

La radiación recibida por la administración de un vial es despreciable, representado menos de la mitad de la dosis anual de radiación absorbida recomendada para la población general por el Consejo Británico para la protección de la radiación.

Se contraindicó su aplicación a pacientes embarazadas y a enfermos alérgicos al yodo.

Con objeto de bloquear y proteger la glándula tiroides, entre 45 y 60 minutos antes de administrar el isótopo se inyectaron 100 mgrs de una solución de ioduro potásico, especialmente preparado para su utilización parenteral.

Para evitar la acción irritante directa sobre la vena y el dolor, la inyección se llevó a cabo de forma lenta en el sistema de conexión del suero, dejando fluir éste de manera rápida para que ejerciese un efecto de "lavado".

Se continuó con esta dosis durante dos semanas, si bien una vez que el enfermo comenzó a tolerar líquidos se prescribió vía oral. Tanto la solución preparada para la administración parenteral como la oral fueron proporcionadas por el Servicio de Farmacia de este Hospital.

El isótopo se inyectó en una vena del antebrazo el primer día del postoperatorio.

Dado que no es hasta pasadas 48-72 horas cuando los resultados tienen validez diagnóstica, las determinaciones comenzaron a realizarse el tercer día tras la intervención, salvo en pacientes de muy alto riesgo en los que se hizo una primera evaluación basal unas 6 horas después de administrar el vial.

Normalmente, las determinaciones se realizaron en días alternos, esto es, tercero, quinto y séptimo días, excepción hecha de aquellos casos en los que las captaciones patológicas indicaron la prueba diariamente con objeto de vigilar de forma estrecha la evolución del trombo.

Según lo expuesto, a todos los pacientes les fueron realizadas un mínimo de tres determinaciones, en días alternos, durante una semana.

Si pasado este período el enfermo continuó en situación de riesgo ó se detectó una trombosis aún no resuelta, la inyección de una segunda dosis -de iguales características- permitió continuar el seguimiento siete ó nueve días más.

Como hemos referido líneas arriba, la prueba se realizó en la habitación del enfermo, cuidando que la temperatura ambiente fuese confortable para evitar el frío -que puede sesgar los resultados-.

Estando el paciente en decúbito supino, se elevaron ambos miembros inferiores unos 30 grados sobre la horizontal, colocándolos separados y en ligera rotación externa, desprovistos de ropa.

Con objeto de llevar a cabo las determinaciones sobre los mismos puntos en los distintos días, se marcaron con rotulador dermatográfico las señales del área precordial y las de ambos miembros inferiores. La primera en cuarto espacio intercostal izquierdo; respecto a los miembros, se trazaron 6 puntos en cara antero-interna -separados unos 7-8 cm-, siendo el punto 1 el proximal y el punto 6 el más distal.

Sobre estas marcas cutáneas se aplicó la sonda registradora comenzando, en los miembros, en la zona proximal y descendiendo.

El tiempo de detección preseleccionado fué, como ya indicamos, de sesenta segundos, transcurridos los cuales el rotímetro

cesaba automáticamente en su registro. En principio, pues, el resultado de la prueba nos viene dado en cuentas por minuto.

Fueron considerados *criterios de positividad* para la interpretación de la prueba la captación en un punto, mantenida más de veinticuatro horas, un 20% mayor a la registrada en el punto supra y/o subyacente, en el homólogo contralateral ó en dicho punto el día anterior.

Para la correcta interpretación de los datos se tuvieron en cuenta, intentando su objetivación, las distintas circunstancias que pueden dar lugar a resultados falsos positivos y falsos negativos.

4.- Seguimiento clínico

Todos los pacientes han sido sometidos diariamente a un "screening" clínico minucioso con objeto de valorar los **síntomas y signos, generales y locales**, que orientan al diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en el período postoperatorio.

En la exploración clínica realizada se ha prestado especial atención a los siguientes **signos locales**:

- * dolor a la palpación superficial y/o profunda de los trayectos venosos
- * dolor al "andar de puntillas"

- * modificaciones de la temperatura de ambos miembros
- * alteraciones en las medidas de los diámetros de ambos miembros
- * signo de Homans

Para la interpretación de los datos se ha establecido la siguiente **gradación** de los resultados:

- x **clínica negativa**: ausencia de signos y/o síntomas
- x **clínica moderada**: dolor a la palpación en tercio superior y medio ó dolor a la palpación en tercio superior y otro signo ó síntoma
- x **clínica importante**: dolor a la palpación en tercio superior y medio del miembro y otro signo ó síntoma.

Con el "test" de captación del fibrinógeno marcado hemos determinado la **incidencia de trombosis venosa profunda postoperatoria**. Asimismo, hemos correlacionado los **valores del tromboelastograma basal** y el grado de **tolerancia a la heparina intravenosa**, según el estudio tromboelastográfico, con la aparición de dicha **complicación** detectada con el test de captación.

También hemos hallado la **incidencia de TVP clínicamente detectada**.

Por último, hemos **valorado conjuntamente** los resultados de ambos **métodos diagnósticos** para estudiar su correlación.

5.- Complicaciones derivadas de la profilaxis heparínica

Para la valoración de las **complicaciones hemorrágicas** debidas a la heparinización profiláctica hemos determinado en ambos grupos estudiados:

- *Incidencia de hemorragias perioperatorias.* Las hemorragias **intraoperatorias** han sido valoradas de forma cualitativa, cuestionando al cirujano si, según juicio subjetivo, el sangrado durante la intervención había sido el esperado para ese tipo de cirugía (**grado I**), algo mayor de lo habitual (**grado II**) ó excesivo (**grado III**). Las hemorragias **postoperatorias** se han cuantificado anotando los drenajes que diariamente mide el personal de enfermería
- *Incidencia de hematomas de la herida operatoria*
- *Necesidad de transfusiones tras la intervención*
- *Alteraciones en el valor hematocrito y concentración de hemoglobina*
- *En el grupo heparinizado, incidencia de equimosis en la zona de inyección del fármaco.*

El grado de tolerancia a la heparina intravenosa, determinado por el estudio tromboelastográfico, se ha correlacionado con

la aparición de las mencionadas **complicaciones hemorrágicas**, en ambos grupos.

Obviamente, se ha tenido en consideración la posible presentación de **otras complicaciones** derivadas de la administración subcutánea de la heparina a bajas dosis.

6.- Otras consideraciones

Por último, hacer constar que se ha valorado la **deambulación postoperatoria** del paciente, de acuerdo con los siguientes grados: ausencia de (0); escasa (I); insuficiente (II) y correcta (III).

Se ha estudiado su influencia -según grado- en las manifestaciones clínicas y en las captaciones del TCF, así como su posible acción coadyuvante de la heparinización.

Para estudiar la influencia del **tipo de intervención practicada**, las hemos clasificado en:

- x **cirugía mayor**: colecistectomías; vagotomías; herniorrafias
- x **cirugía importante**: hemicolectomías; gastrectomías; anastomosis intestinales
- x **cirugía severa**: amputación abdomino-perineal; resecciones intestinales amplias.

7.- Métodos estadísticos

El estudio estadístico se ha realizado según los siguientes pasos:

1/ Con objeto de demostrar que existían variaciones en los parámetros del tromboelastograma tras la administración de heparina por vía intravenosa, se realizó para cada uno de los 7 parámetros (r , k , $r+k$, am , $am/r+k$, am/k e IPT) el test de la t-Student para muestras apareadas.

2/ Con objeto de ver qué factores influían en el haber sufrido ó no trombosis, se llevó a cabo un estudio de doble tipo:

2.1.- en el caso de caracteres de tipo cualitativo (sexo, presencia ó ausencia de factores de riesgo, etc...), se hizo el análisis usando el estadístico χ^2 exp para la tabla de contingencia correspondiente

2.2.- en el caso de caracteres de tipo cuantitativo (como son los valores del tromboelastograma), el test que se usa es la t-Student para muestras independientes.

3/ Obtenidos los factores que daban significativos para el análisis univariante indicado en el apartado 2, se realizó un análisis multivariante de los factores que podían influir en presentar ó no trombosis.



Tal análisis involucró como variable de respuesta al sufrir ó no trombosis y como variables predictoras las del tromboelastograma y, en un primer paso, el haber sido sometido ó no a tratamiento con heparina subcutánea a bajas dosis.

Visto que el haber sido sometido a tratamiento con heparina eclipsaba a las demás variables, se usaron sólo las del tromboelastograma.

El análisis multivariante se realizó a través del análisis discriminante de FISHER, según un mecanismo paso a paso.

4/ Con respecto al volumen de sangrado, se realizó un análisis de correlación lineal de cada una de las variables con la variable drenaje, determinaciones y el cociente que los relaciona, llevándose a cabo posteriormente un análisis de tipo multivariante mediante un análisis de regresión múltiple, siguiendo un algoritmo paso a paso.

5/ Asimismo, dicho análisis de correlación lineal se llevó a cabo para establecer la posible relación entre el tiempo de coagulación y la patología, ésta y el tromboelastograma, y ambos métodos de laboratorio.

RESULTADOS

Las TABLAS 6, 7 y 8 recogen la distribución en los dos grupos estudiados respecto al sexo, edad, factores de riesgo, patología, tipo de intervención y duración de la misma.

Contrastando ambos grupos puede observarse que el porcentaje de mujeres es significativamente mayor en el grupo tratado (68%) ($p < 0.05$).

En la totalidad de la muestra ($n=100$), la década de mayor presentación es la que comprende desde los 50 a los 59 años (35%). Comparando ambos grupos, no existen diferencias significativas respecto a la edad.

La patología benigna es la de mayor frecuencia (75%), triplicando a las neoplasias. Entre ambos grupos, la presentación de los dos tipos de patología es similar.

La frecuencia de presentación de los distintos factores de riesgo en la totalidad de la muestra fué expuesto anteriormente -ver epígrafe: "sujetos y métodos"-.

En la TABLA 6 se detallan los porcentajes de aparición de cada factor en el grupo control y en el tratado. Contrastando los datos, no existen diferencias significativas entre ambos grupos,

excepción hecha de la objetivación de varices en miembros inferiores, que es mayor en el grupo tratado ($p < 0.02$), en tanto que los enfermos del grupo control presentaron un registro tromboelastográfico basal más hipercoagulable ($p < 0.05$) y tenían prescritos fármacos "tromboplásticos" con mayor frecuencia ($p < 0.05$).

A pesar de estas pequeñas discrepancias, ambos grupos son homogéneos respecto a los factores que más puedan influir.

Es importante destacar que el 80% de los pacientes presentaron 4 ó más factores de riesgo; de ellos, en el 66.25% se asociaron 6 ó más. Sólo 14 enfermos (14%) tenían 2 ó 1, y únicamente en el 6% (6 pacientes) el riesgo vino definido por los criterios mínimos seleccionados para la inclusión en el presente estudio.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en las asociaciones de factores de riesgo entre el grupo control y el tratado ($p = 0.4383$).

Respecto a los datos de la intervención, la que hemos clasificado como "cirugía mayor" fué realizada con mayor frecuencia (65%), si bien el 29% de los enfermos fueron sometidos a "cirugía importante". Entre ambos grupos no existen diferencias estadísticamente significativas en este sentido.

Casi en la mitad de los casos (47%) la intervención no superó las 2 horas, aunque el porcentaje que registra una duración entre 120 y 180 minutos no es despreciable (29%). Contrastando ambos grupos, no existen diferencias significativas.