

MAPFRE MEDICINA

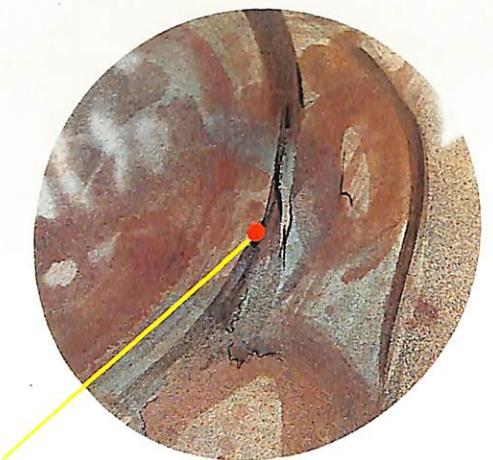
**Enfermedad
tromboembólica pulmonar**



FUNDACION MAPFRE MEDICINA



FUNDACION MAPFRE MEDICINA



XV Curso Internacional de PATOLOGÍA DE LA RODILLA (Curso teórico-práctico)

Majadahonda (Madrid), 18-21 de enero de 1995

Organizado por el Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica
del Centro de Rehabilitación FREMAP. Majadahonda (Madrid)
Jefe del Servicio: Prof. P. Guillén García

Curso organizado bajo los auspicios de la S.E.C.O.T.

Secretaría del curso:

Dr. J. M. Abad Morenilla
Centro de Rehabilitación FREMAP

Ctra. Pozuelo a Majadahonda, km. 3,500. 28220 Majadahonda (Madrid)
Tel.: (91) 626 56 44 - 626 55 00 - Fax: 639 26 07

Intervendrán en el desarrollo del Curso, los Servicios de Traumatología y C. Ortopédica, Rehabilitación, Laboratorio, Radiología, Anestesiología y Quirófano del Centro de Rehabilitación FREMAP, y como invitados al mismo, los Profesores:

V. Concejero López, Jefe de los Servicios Médicos del Atlético de Madrid C.F. (Madrid); J. de Felipe Gallego, Servicio de Traumatología de FREMAP (Toledo); S. F. Harwin, New York (USA); M. A. Herrador Munilla, Jefe de los Servicios Médicos del Real Madrid (Madrid); J. Jiménez Collado, Catedrático de Anatomía de la Universidad Complutense (Madrid); S. Josa Bullich, Jefe Clínico del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Central de Q.S. La Alianza (Barcelona); J. M.º Madrigal Royo, Director Médico del Centro de Rehabilitación FREMAP (Sevilla); M. Marín Navarro, Jefe del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital de la Esperanza (Barcelona); J. M. Ordoñez Parra, Jefe de Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica de la Cdad. Sanitaria de la S.S. "La Paz" (Madrid); M. Padrón, Jefe del Servicio de Resonancia Magnética de la Clínica San Camilo (Madrid); F. Samsó Bardés, Jefe de Sección del Servicio de Traumatología de FREMAP (Barcelona); J. Sobrado Pérez, Profesor Adjunto de Anatomía de la Universidad Complutense (Madrid); J. R. Valentín Nin, Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología de la Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona); J. M. Vilarrubias, Jefe del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Instituto Universitario Dexeus-F. Icatle (Barcelona).

Miércoles, 18 de enero

- 7,30 h. Salida de la Moncloa al Centro (autocar)
- 8,00 h. Inauguración y recogida de documentación
- 8,15 h. **Anatomía quirúrgica de la rodilla. Respuesta de la articulación ante el trauma y el esfuerzo. La rodilla en el deporte.** P. Guillén García, J. Jiménez Collado, J. Jorge Gómez y M. González Esteche
- 9,30 h. Desayuno
- 10,00 h. Quirófano (retransmisión por circuito cerrado de cirugía con láser)
- 13,00 h. **Semiología de la rodilla. Diagnóstico por imágenes radiológicas.** V. Concejero López, J. A. Llopis Mingo y C. Perdices Acero
- 14,30 h. Comida
- 15,30 h. **Meniscos I.** P. Guillén García, J. A. Llopis Mingo y J. Vaquero Ruipérez
- 16,30 h. **Historia de la artroscopia. Experiencia de 15.000 casos de artroscopias de rodilla.** J. A. Llopis Mingo, P. García-Polo Alguacil y P. Guillén García
- 17,00 h. **Micro-artroscopia.** P. Guillén García y J. A. Llopis Mingo
- 17,30 h. **Cirugía artroscópica de la rodilla (CAR).** J. Martínez Ibáñez, J. I. Piñillas Madinaveitia, J. M. Abad Morenilla, P. Muñoz-Mingarro Martínez y P. Guillén García
- 18,30 h. **Prácticas o taller de artroscópica.** J. A. Llopis Mingo, P. García-Polo Alguacil, J. de Felipe Gallego, T. Fernández Jaén y Departamento de Quirófano y Esterilización

Jueves, 19 de enero

- 7,30 h. Salida de la Moncloa al Centro
- 8,00 h. **Meniscos II. Cirugía con láser.** P. Guillén García, J. Martínez Ibáñez, J. Vaquero Ruipérez, J. J. Asenjo Siguero y T. Fernández Jaén
- 9,30 h. Desayuno

10,00 h. Quirófano (retransmisión por circuito cerrado de cirugía con láser)

13,00 h. **Artrosis de rodilla. Prótesis.** J. M. Ordoñez Parra

13,45 h. **Desalineación de rodilla. Artrosis de rodilla. Osteotomía.** J. Martínez Ibáñez, T. Fernández Jaén y P. Guillén García

14,30 h. Comida

15,30 h. **Inestabilidad femoro-patelar. Cirugía retráctil CAR-láser. Síndrome rotuliano y condromalacia. Diagnóstico y tratamiento. Valor del mediador de cartílago.** P. Guillén García y J. Vaquero Ruipérez

16,00 h. **Roturas del aparato extensor de la rodilla.** J. M. Abad Morenilla, J. J. Asenjo Siguero, B. Porras-Isla

16,30 h. **Correlación entre clínica, RNM y artroscopia.** P. Guillén García, J. Vaquero Ruipérez y P. Muñoz-Mingarro

17,00 h. **Salida a la Cátedra de Anatomía II (dissección: anatomía quirúrgica de la rodilla).** Prof. J. Jiménez Collado

Viernes, 20 de enero

- 7,30 h. Salida de la Moncloa al Centro (autocar)
- 8,00 h. **Lesiones agudas de los ligamentos de la rodilla y nueva clasificación. LCP, 52 casos de rotura aislada.** P. Guillén García
- 9,30 h. Desayuno
- 10,00 h. Quirófano (retransmisión por circuito cerrado de cirugía con láser)
- 13,00 h. **Prótesis de rodilla (Kinemax total).** S. F. Harwin
- 13,30 h. **Lesiones de rodilla en el deporte.** M. A. Herrador Munilla
- 14,30 h. Comida
- 15,30 h. **Rehabilitación de la rodilla.** R. Cámara Anguita y M. Miranda Mayordomo
- 16,30 h. **T2M por CAR. Estadística.** P. García-Polo, J. A. Llopis Mingo, J. Vaquero Ruipérez y P. Guillén García
- 16,30 h. **Artritis séptica de rodilla post-artroscopia.** J. J. Asenjo Siguero
- 17,00 h. **Luxación de rodilla.** J. de Felipe Gallego
- 17,30 h. **Reartroscopia.** J. A. Llopis Mingo
- 17,30 h. **Economía y amortización de la cirugía artroscópica (CAR).** P. Guillén García, Quirófano
- 18,00 h. **Embriología, anatomía y biomecánica de la articulación de la rodilla.** J. Jiménez Collado, J. Sobrado Pérez y P. Guillén García
- 19,00 h. **Prácticas o taller de artroscópica.** J. A. Llopis Mingo, P. García-Polo Alguacil, J. de Felipe Gallego, T. Fernández Jaén y Sección de Quirófano y Esterilización

Sábado, 21 de enero

- 8,00 h. Salida de la Moncloa al Centro
- 8,30 h. **Artrosis postmeniscectomía.** F. Samsó Bardés
- 8,50 h. **Osteocondritis disecante de rodilla.** J. I. Piñillas Madinaveitia
- 9,10 h. Desayuno
- 9,30 h. Mesa redonda sobre "Lesiones del LCA" (experiencia en el tratamiento de la rotura aguda aislada del LCA. Rotura del LCA asociada y conducta en las crónicas y en los fallos de la reconstrucción). V. Concejero López, P. Guillén García, M. A. Herrador Munilla, S. Josa Bullich, J. M.º Madrigal Royo, M. Marín Navarro, M. Padrón, J. R. Valentín Nin y J. M.º Vilarrubias
- 13,00 h. **Genufonía (voz de la rodilla. Lenguaje).** P. Guillén García
- 13,30 h. **Coloquio**
- 13,45 h. **Clausura**
- 16,00 h. **Cóctel de despedida**

MAPFRE MEDICINA

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA

Editor: José Luis Cabello Flores

Director Ejecutivo: Ricardo Gutiérrez Fayos

Director Científico: Pedro Guillén García

Comité de Redacción:

Carlos Hernando de Larramendi
Carmen Hernando de Larramendi
José M.º López Puerta
José M.º Madrigal Royo
Mariano Malillos Pérez
Ángel Martín Sánchez
Joaquín Martínez Ibáñez
Jesús Paylos González
Montserrat Valls Cabrero

Consejo Asesor:

Vicente Moya Pueyo (Madrid)
Roberto Pastrana Pérez-Canales (Madrid)
Lars Peterson (Gothenburg)
Juan Plaja Masip (Barcelona)
Raymond Roy-Camille (París)
Luis Miguel Ruiz Urioste (Madrid)
Ulises Ruiz Ferrández (Madrid)
Carlos Sáenz de la Calzada y Campo (Madrid)
Julián Sanz Esponera (Madrid)
Salomón Schächter (Buenos Aires)
José María Segovia de Arana (Madrid)
Juan Tamargo Menéndez (Madrid)
Juan A. Traver Aguilar (Madrid)
Eliseo Vaño Carruana (Madrid)
José Delfín Villalaín Blanco (Valencia)
Enrique Villanueva (Granada)
George W. Wood (Memphis)
Pedro Zarco Gutiérrez (Madrid)

Secretaría de Redacción:

Carmen Amado Castela

Los originales o correspondencia deben ser enviados a la siguiente dirección:

FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA
Ctra. de Majadahonda a Pozuelo, km. 3,500. MAJADAHONDA - 28220 MADRID
Tel.: (91) 626 57 04 - 626 55 00 - Télex: 48.125 MAPFR-E - Fax: 639 26 07 - 626 58 25

ISSN:1133-5602

MAMEE6 5(Supl. I)1-70 (1994)

FUNDACION MAPFRE MEDICINA

Edita: EDITORIAL MAPFRE, S.A. - Paseo de Recoletos, 25 - 28004 MADRID - Tel.: (91) 581 53 60

Producción: P. Duperier Fernández

Imprime: GRÁFICAS MONTERREINA, S.A.

Fotocomposición: NUAN



Publicación Trimestral (4 números al año). Textos originales, 1994. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright. Fundación MAPFRE Medicina no se hace responsable del contenido de ningún artículo firmado por autores ajenos al staff editorial de la Revista. Únicamente, publica artículos que reflejan las opiniones individuales de los mismos.



Sumario

	Págs.
Presentación	5
Tromboembolismo pulmonar. Concepto, etiología, incidencia	7
<i>Pedro García Méndez</i>	
Enfermedad tromboembólica pulmonar. Diagnóstico: Métodos no invasivos	12
<i>Fernando Calanca Julio</i>	
TEP. Diagnóstico: Métodos invasivos y novedades por imagen	15
<i>Concha Perdices Acero</i>	
Tratamiento médico de la trombosis venosa profunda	22
<i>Pedro García Méndez</i>	
Tratamiento del tromboembolismo pulmonar	32
<i>Luis Fernández Quero</i>	
Enfermedad tromboembólica pulmonar. Evolución y pronóstico	34
<i>Fernando Calanca Julio</i>	
Farmacología de la coagulación sanguínea: profilaxia y tratamiento del tromboembolismo pulmonar	36
<i>Alfonso Velasco Martín</i>	
Otras medidas profilácticas. Resultados de la profilaxis	45
<i>Antonio Delgado Lacosta</i>	
Estudio económico del TEP	55
<i>Francisco de la Gala Sánchez</i>	
Nuevas perspectivas en el diagnóstico de los estados de hipercoagulabilidad	58
<i>Domingo Espinós</i>	
Nuevas perspectivas en la profilaxis y tratamiento médico de la enfermedad tromboembólica pulmonar	64
<i>Alfonso Velasco Martín</i>	

Presentación

La enfermedad tromboembólica pulmonar (TEP) es una entidad muy frecuente, mucho más frecuente de lo que podría deducirse de las estadísticas basadas en diagnósticos clínicos y muchísimo más aún de las basadas en certificados médicos de defunción. Independientemente de los casos espontáneos, idiopáticos o primarios, se trata de una patología secundaria a multitud de causas: desde el simple reposo en cama, síndrome paraneoplásico, gestación, anticonceptivos, hemopatías, diabetes incluso no complicadas, dislipemia, postoperatorios en especial en cirugía de extremidades inferiores y abdomino-pélvica, traumatismos de miembros inferiores, etc., hasta vendajes de cualquier tipo en extremidades inferiores. De esta enfermedad se diagnostican con frecuencia las trombosis venosas de MMII, aunque en muchas ocasiones incluso éstas pasan desapercibidas inicialmente, para establecerse el diagnóstico ya de forma retrospectiva en estadio de secuelas; de las embolias pulmonares es un exiguo porcentaje el que se diagnostica, siendo responsable de más del 50% de los casos de fallecimiento, etiquetados como muerte súbita de origen cardiaco.

Pese a su frecuencia se trata de una enfermedad poco conocida por la mayoría de los profesionales de la Salud, sin duda por la gran parcelación del saber en el mundo médico actual: se trata de un proceso médico mucho más que quirúrgico en el que intervienen médicos generales, internistas, cardiólogos y cirujanos vasculares, si bien en la entidad causal puede haber participado cualquier profesional desde reumatólogo a urólogo, pasando por enfermería de cuidados paliativos en oncología o matronas en obstetricia.

Ya a mediados de siglo describía el insigne cirujano vascular F. Martorell: «Es un hecho conocido que la coagulación intravenosa de la sangre suele presentarse como complicación de una operación, de una fractura, de un parto, etc.; pero, con frecuencia cada vez mayor, la trombosis aparece con carácter primario, esto es, espontáneamente y en plena salud aparente. Las estadísticas demuestran que en el sexo masculino, pasados los cincuenta años, la trombosis primaria de comienzo embólico es la más frecuente de todas las trombosis. Y así, la enfermedad tromboembólica se convierte en uno de los problemas más trascendentales planteados actualmente a la Medicina.

Todos los cirujanos de larga historia quirúrgica conocen la amargura de perder bruscamente a un operado después de la operación más correcta y a veces el mismo día que se le da el alta; pero este desenlace súbito y mortal ocurre también en personas que llevan su vida normal, que no guardan cama por ningún proceso patológico. Muchos de ellos figuran como muertos por «ataque al corazón». Y es sabido que estas muertes por ataque al corazón corresponden a trombosis coronarias o a grandes embolias de la arteria pulmonar.

En la actualidad, disponiendo de un importante arsenal para la profilaxis de esta enfermedad, todos los profesionales que luchamos día a día contra ella, debemos esforzarnos por difundir entre los demás la importancia de su incidencia, tanto en frecuencia como en severidad, con su coste material y sobre todo en número de vidas y secuelas, los múltiples factores etiológicos y fundamentalmente la profilaxis en cuanto a medidas generales, fármacos y especialmente, en relación con la minimización o anulación de los factores etiológicos modificables.

Con esta publicación pretendemos, a través de buena parte de los textos de las ponencias presentadas en la I Jornada de T.E.P., recordar los aspectos fundamentales de esta enfermedad desde puntos de vista etiológicos, clínicos, diagnósticos y sobre todo profilácticos, mostrando el costo comparativo de la enfermedad y su profilaxis.

Queremos dar las gracias a Don Carlos Álvarez Jiménez, Director General de FREMAP y Presidente de la Fundación MAPFRE Medicina, por su constante ayuda de todo tipo y su gran humanidad. A la Fundación MAPFRE Medicina, personalizada en el Director General Don José Luis Cabello y su Subdirector, el Doctor Ricardo Gutiérrez Factor, gracias por promover este tipo de reuniones científicas y soportar los gastos de impresión de esta publicación. La Editorial MAPFRE ha soportado estoicamente nuestros retrasos y ha atendido espléndidamente todos los detalles hasta hacer una impresión cuidadosa y espléndida. Al Doctor Pedro Guillén García, queremos reiterarle nuestro profundo agradecimiento por su ayuda y estímulo ante las dificultades diarias y, sobre todo, por el ejemplo que supone su entrega y dedicación al Centro y a sus profesionales.

Dr. Pedro García Méndez
Jefe de Sección de Medicina Interna
Centro de Rehabilitación FREMAP

Tromboembolismo pulmonar. Concepto, etiología, incidencia

Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna
Centro de Rehabilitación FREMAP (Majadahonda)

Pedro García Méndez

CONCEPTO

Entendemos por enfermedad tromboembólica pulmonar o tromboembolismo pulmonar a un fenómeno de coagulación intravascular en territorio venoso, patológico por tanto, con riesgos de desprendimiento, desplazamiento y fijación en la red arterial pulmonar de la totalidad de ese coágulo o de una parte de él. Se trata de un cuadro muy frecuente y que acaece como complicación de diversos procesos.

Existen varios términos sinónimos y que podemos utilizar por tanto indistintamente: embolia pulmonar trombótica, enfermedad tromboembólica pulmonar, tromboembolismo pulmonar; por contra existen unos términos que no tienen absolutamente nada que ver, aunque algunas de las palabras de estas entidades sean comunes. No tiene nada que ver con el tromboembolismo pulmonar, la embolia pulmonar grasa, la embolia pulmonar gaseosa, la embolia pulmonar de líquido amniótico, la embolia pulmonar séptica, la embolia pulmonar metastásica, la embolia pulmonar por cuerpo extraño o la embolia pulmonar parasitaria.

ETIOLOGÍA

En cuanto a la etiología es importante tener presente que un 50% de las trombosis venosas profundas dan lugar a enfermedad embólica pulmonar. Entre un 75-96% de los casos el trombo venoso se origina en miembros inferiores. En 5-25% el trombo venoso se origina en tronco o miembros superiores. En cualquier caso, un 80% de los trombos que causan embolia pulmonar son de origen proximal frente a sólo un 20% distal y apenas un 2% se origina en miembros superiores, pese a la gran frecuencia de trombosis o tromboflebitis de miembros superiores de carácter yatrogénico, fundamentalmente por catéteres intravenosos.

En relación con la etiología siguen siendo vivientes los tres factores que describió Rudolf Virchow en 1862:

1. Alteraciones en el flujo sanguíneo.
2. Alteraciones en la pared de los vasos.
3. Alteraciones de la composición de la sangre.

De las alteraciones del flujo sanguíneo fundamentalmente será factor etiológico de trombosis venosa el cambio en el normal flujo laminar de la circulación venosa y especialmente en relación con el reposo en cama, creando turbulencias, por dos factores, por una parte el estasis y por otra la formación de remolinos. Estasis o formación de remolinos en cualquiera de los casos constituyen un cambio en el flujo laminar normal de esa circulación.

En cuanto alteraciones del endotelio es importante tener presente que no es un factor etiológico por sí mismo sino sólo como un factor asociado a otros, en ese sentido cabe recordar que cualquier herida venosa, sea la herida por la venopunción o la herida por el bisturí es una agresión al endotelio vascular esa herida por sí sola no provoca la formación de trombo patológico, únicamente un trombo autolimitado para ocluir esa herida. Sin embargo, si existen otros factores asociados de modo que ese pequeño trombo fisiológico va a ser el núcleo de puesta en marcha de un trombo masivo en el interior de ese vaso, en el caso de la trombosis de esa vena.

Cabe recordar que el estasis venoso, esa alteración del flujo que hemos comentado va a llevar como consecuencia una disminución de la presión de oxígeno en la sangre venosa, teniendo en cuenta que el endotelio se nutre a través del oxígeno de la sangre que por él discurre, la disminución de presión de oxígeno en sangre venosa va a dar lugar a una anoxia del endotelio. Esta anoxia del endotelio asociada a otras anomalías o agresiones de éste sí que va a ser un factor importante como para poner en marcha la trombosis venosa en el sentido de trombosis masiva.

El tercer factor de Virchow son las alteraciones de la composición de la sangre. Virchow ya

130 años hablaba de alteraciones de carácter local, inducidas por el reposo, cirugía, lesiones físicas o químicas, por inflamación, etc., y, otras alteraciones de carácter general, Virchow hablaba de poliglobulia, trombocitosis, hiperlipemia, disproteinemias, anemias, trastornos de la agregación plaquetaria, trastornos del pH de la sangre, trastornos electrolíticos como hipocloremia, deshidratación, hemoconcentración, etc.

En la actualidad aquellos factores de Virchow siguen siendo vigentes pero podríamos resumir que en definitiva, las alteraciones de la sangre van a constituir alteraciones bien por exceso de los factores que estimulan la trombosis o bien por defecto en los factores que protegen de ella (Tabla I). No en vano hemos de tener en cuenta que la formación normal de trombos, tanto en arterias como en venas, y con ella la ausencia de enfermedad trombótica constituye un perfecto equilibrio entre los factores que frenan la coagulación y los factores que la estimulan.

En el caso de predominio de los factores que inhiben la coagulación vamos a tener un riesgo de hemorragia, por el contrario si lo que hay es un predominio de los factores que estimulan la coagulación vamos a tener un estado de hipercoagulabilidad y con ella trombosis o riesgo de trombosis.

En la actualidad, hablamos de estados de hipercoagulabilidad y éstos podrán ser primarios (Tabla II) o secundarios (Tabla III). Los secundarios son los clásicos, los conocidos desde tiempos de Virchow, anomalías en la coagulación y fibrinolisis en relación con neoplasias, embarazos, empleo de anticonceptivos, etc., anomalías de las plaquetas en síndromes mieloproliferativos, hemoglobinuria nocturna paroxística, dislipemias,

diabetes, trombocitopenia, etc., anomalías en los vasos sanguíneos en condiciones que producen estasis, en situaciones como la obesidad, edad avanzada, postoperatorios, inmovilizaciones, en relación con superficies endoteliales artificiales (by pass artificiales), situaciones de vasculitis o arteriopatías crónicas y oclusivas, homocistinuria, estados de hiperviscosidad de la sangre, etc. y, finalmente púrpuras trombóticas trombocitopénicas. También existen los estados de hipercoagulabilidad primarios, que podríamos clasificar en dos grupos: alteraciones de la coagulación y alteraciones de la fibrinolisis. Entre las alteraciones de la coagulación hay a su vez otros dos grupos: disminución de los inhibidores fisiológicos (déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S) y alteraciones de factores de la coagulación, como algunas disfibrinogenemias, déficit del factor XII o la presencia del anticoagulante lúpico. Entre las alteraciones de la fibrinolisis, fundamentalmente, tendremos déficit del activador tisular del plasminógeno, déficit del factor XII y las hipo o displasminogenemias.

INCIDENCIA

Entrando ya en la frecuencia de la trombosis venosa quizás lo más importante es tener presente lo dispar de las diversas estadísticas que van a ser dispares fundamentalmente por los diferentes criterios diagnósticos de los distintos autores: unos el diagnóstico lo establecen por la clínica en tanto que otros lo hacen por flebografías, flebograma isotópico, Doppler, etc. Evidentemente, en función de la metodología diagnóstica segu-

Tabla I. Patogenia de la trombosis intravascular

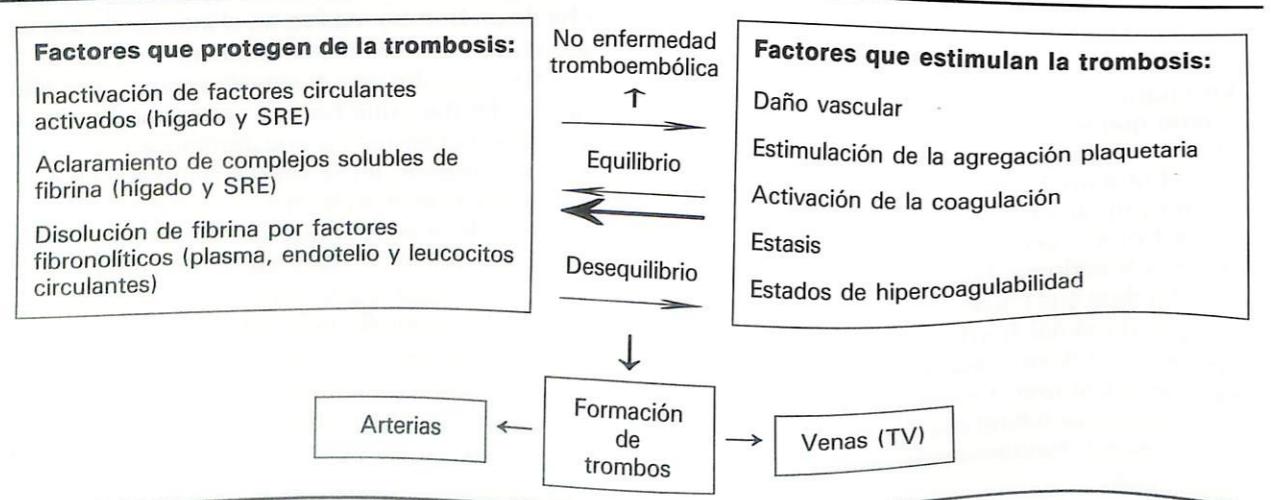


Tabla II. Estados de hipercoagulabilidad primarios

- 1. Alteraciones de la coagulación:**
 - Disminución de inhibidores fisiológicos:
 - Déficit de antitrombina III.
 - Déficit de proteína C.
 - Déficit de proteína S.
 - Alteraciones de factores de coagulación:
 - Algunas disfibrinogenemias.
 - Déficit de factor XII.
 - Anticoagulante circulante «lupus like».
- 2. Alteraciones de la fibrinólisis. Disminución de sus activadores:**
 - Déficit del activador tisular del plasminógeno.
 - Déficit del factor XII.
 - Hipo o displasminogenemia.

Tabla III. Estados de hipercoagulabilidad secundarios

- 1. Anormalidades de la coagulación y fibrinólisis:**
 - Neoplasia.
 - Embarazo.
 - Anticonceptivos orales.
 - Infusión de concentrados de complejo protrombinico.
 - Síndrome nefrótico.
- 2. Anormalidades en las plaquetas:**
 - Síndromes mieloproliferativos.
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna.
 - Hiperlipidemia.
 - Diabetes mellitus.
 - Trombocitopenia inducida por heparina.
- 3. Anormalidades en los vasos sanguíneos:**
 - Condiciones que producen estasis venoso:
 - Inmovilización.
 - Obesidad.
 - Edad avanzada.
 - Postoperatorio.
 - Superficies artificiales.
 - Vasculitis y arteriopatía oclusiva crónica.
 - Homocistinuria.
 - Hiperviscosidad:
 - Policitemia.
 - Leucemia.
 - Anemia de las células falciformes.
 - Leucoaglutininas.
 - Incremento de la viscosidad del suero.
- 4. Púrpura trombótica trombocitopénica.**

FUENTE: Según A. Schafer. The Hypercoagulable states. Ann Intern Med. 1985; 102: 814-828.

da, las estadísticas van a ser absolutamente dispares, pero también van a ser dispares en razón de la gran heterogeneidad del material humano: no será lo mismo el estudio realizado en un hospital geriátrico que en un hospital pediátrico; no será lo mismo en un centro oncológico que en un centro de accidentes deportivos.

También el criterio para establecer el diagnóstico a poner en marcha la búsqueda del diagnóstico será distinto si se hace un screening entre pacientes ingresados o se hace el estudio en pacientes con una clínica sugestiva. Con todo hay múltiples influencias que van a cambiar la frecuencia. Hay influencias ambientales y estamos acostumbrados a que en verano la incidencia se dispare: factores meteorológicos, factores geográficos, hábitos, etc.

En cualquier caso, la flebotrombosis en un 80% de los casos pasa desapercibida. La tromboembolia tiene una incidencia que es la mitad del número de infartos agudos de miocardio en un país como Estados Unidos y, tres veces más frecuente que los accidentes vasculares cerebrales. En cuanto a éxitos, en Estados Unidos se calcula que es responsable de entre 150.000 y 200.000 casos al año, entre el 1-10% de los fallecimientos intrahospitalarios y un 55% de las muertes súbitas tienen como causa la enfermedad tromboembólica pulmonar.

Si basamos la frecuencia en datos de necropsia tendremos, dependiendo de cual sea la motivación de la realización de ésta, también estadísticas dispares. Un 5% de los fallecidos fuera de los hospitales, lo han sido por embolia de pulmón; un 10% de las autopsias rutinarias, realizadas en los hospitales generales demuestran la embolia pulmonar como causa de muerte. En un 25% de las autopsias de pacientes fallecidos en UCI la responsable es la enfermedad tromboembólica pulmonar. En sujetos que han fallecido habiendo sufrido una insuficiencia cardiaca congestiva hasta en un 30-50% es responsable la embolia de pulmón y si hacemos la búsqueda de embolia pulmonar en autopsias especialmente dirigidas, la encontraremos hasta en un 60% de los casos.

Lógicamente la frecuencia varía dependiendo de qué tipo de pacientes estemos hablando o si la estemos buscando. Para Jurado Grau (Tabla IV) aparece trombosis venosa profunda en un 17% de los procesos médicos, hasta en un 53% de los procesos quirúrgicos y en torno al 30% en los procesos ginecológicos. En Traumatología, y es el caso que nos atañe, las estadísticas son también muy variadas. Para el Profesor Merle D'Aubigné aparece trombosis venosa profunda en el 3,2% de sus pacientes, sin embargo para

Tabla IV. Frecuencia y etiología de las trombosis venosas según Jurado Grau

Procesos médicos (17%):	
— Cardiopatías y arteriosclerosis	10%
— Carcinomas	5%
— Infecciones	1%
— Otros (hernias diafragmáticas, síndrome de Liau, idiopáticas, etc.)	1%
Procesos quirúrgicos (53%):	
— Gastrectomías	15%
— Hernias discales	10%
— Prostatectomías por laparotomía	10%
— Colostomías	7%
— Toracotomías	6%
— Nefrectomías	5%
Procesos ginecológicos (30%):	
— Reposición prolapsos	12%
— Histerectomías	10%
— Cesáreas	8%

Salleres llega a aparecer en el 17%. En cualquier caso, coinciden todos los autores en que aparece embolia de pulmón en el 20% de las trombosis venosas profundas y fallecen por embolia el 50% de los sujetos que la sufren. También coinciden todos los autores en que la trombosis venosa profunda es un cuadro excepcional en la infancia, alcanza su máxima frecuencia entre los 35 y 55 años, frecuentemente es bilateral, fundamentalmente en estudios realizados con isótopos; predomina en el lado izquierdo en una proporción de 5 a 3, tanto clínica como isotópicamente y esto viene justificado por el hecho del cruce de la arteria ilíaca sobre la vena ilíaca en el lado izquierdo, cruce y compresión que no ocurren en el lado derecho.

También es más frecuente en el sexo femenino y parece que viene justificado por el hecho de los trastornos del retorno previos y las compresiones en razón de embarazos, aumento de volumen abdominal, etc.

NUESTRA EXPERIENCIA

La experiencia en nuestro Centro coincide básicamente con lo que hemos venido refiriendo (Tablas V y VI). En función del sexo predominan los varones con un 96% si bien un 95% de nuestros pacientes son del sexo masculino. En cuanto a lesiones predisponentes o precursoras, fundamentalmente son las lesiones del sistema nervioso central las responsables, no obstante, lesiones de

Tabla V. Incidencia de flebotrombosis en función de la edad y comparativamente con resto de pacientes

	% trombosis	% resto
≤ 20 años	3	2,5
21-30 años	11	24,5
31-40 años	27	39,8
41-50 años	29	17,4
51-60 años	26	12,3
≥ 61 años	4	3,3
TROMBOSIS:	Media edad: 42,9 años Rango: 17-63 años	
RESTO PACIENTES:	Media edad: 36,2 años Rango: 17-79 años	

Tabla VI. Incidencia de flebotrombosis en función del sexo

VARONES: 96%
MUJERES: 4%: 1 postraumático
2 espontáneas
1 compresión por osteosarcoma pelvis

4,34% hembras en resto de pacientes

Tabla VII. Trombosis y patología predisponente

	Trombosis	Casos	%
Fractura de tibia	9	136	6,6
Fractura de cadera ..	8	122	6,55
Fractura de fémur ...	5	125	4,00
C.A.R.	6	1.871	8,32
Artroplastia cadera ..	5	95	5,26
Politraumatizados ...	7	174	4,02
Parapléjicos	5	62	8,06
Tetrapléjicos	2	6	33,33
Artrodesis tobillo	4	78	5,12
Plastias lig. rodilla ...	3	157	1,91
TOTAL	54	2.826	

rodilla, pierna, tobillo, pie, y por supuesto, los politraumatizados, fractura de columna sin lesión neurológica y lesiones de pelvis también tienen su porcentaje de incidencia.

En cuanto a factores claramente desencadenantes, en nuestra experiencia, el 44% es el reposo, en el 20% es la cirugía de miembros inferiores y la inmovilidad.

En nuestro Centro y en relación con la presencia de trombosis y la patología predisponente (Tabla VII), la mayor incidencia la alcanzan los te-

Tabla VIII. Factores desencadenantes

Reposo	85	44,0%
Yeso	22	11,4%
Cirugía	40	20,7%
— Bajo isquemia	27	..	14,0%
— Bajo isquemia y artroscopia ..	11	..	5,7%
— Otras cirugías	13	..	6,7%
Edema o hematoma cuantiosos	7	3,6%
Fiebre	9	4,6%
Shock	11	5,7%
Discrasia	12	6,2%
No se objetiva	7	3,6%
TOTAL	193	100,0%

trapléjicos con un 33%, es decir, uno de cada tres tetrapléjicos hace una trombosis venosa profunda. A continuación serán los parapléjicos con un 8% de incidencia y luego en cifras muy próximas, fracturas de tibia con un 6,6%, fracturas de cadera con un 6,5%, artroplastias de cadera con un 5,26%, artrodesis de tobillo con un 5,1%, y mucho más lejos ya, fracturas de fémur siendo la más rara la cirugía artroscópica de rodilla que entraña un porcentaje de un 0,32%, es decir, es-

tamos hablando de que tres de cada 1.000 pacientes sometidos a una cirugía artroscópica de rodilla hacen una trombosis venosa profunda de miembro inferior.

También en nuestro Centro (Tabla VIII) los factores desencadenantes de trombosis venosa profunda son reposo (44%), cirugía (20,7%), de las cuales la isquemia aparece en el 14%, y en un 3,6% de los casos no se detecta un factor concreto.

Enfermedad tromboembólica pulmonar.

Diagnóstico: Métodos no invasivos

Servicio de Cirugía Vascular
Centro de Rehabilitación FREMAP (Majadahonda)

Fernando Calancha Julio

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar tiene como principal punto de partida el sistema venoso periférico. Su diagnóstico precoz y preciso nos ayudará a tratar efectivamente el proceso desencadenado y principalmente prevenir migraciones masivas que pongan en peligro la vida del paciente o más aún, valorar las posibilidades de riesgo ante un primer ataque.

El Doppler, dentro de los métodos no invasivos, juega un papel preponderante en el estudio del retorno venoso y aporta a la práctica diaria las posibilidades de sencillez, comodidad y el elevado porcentaje de acierto. Desde la década de los sesenta con las primeras incursiones Stradness y la posterior popularización de los ultrasónidos en la patología vascular, los problemas venosos pueden ser valorados con más efectividad.

La evolución nos ha llevado a la sofisticación de los aparatos, con análisis de espectros más fiables y automatizados y con ellos al mayor acierto. Más aún, con el estudio de imágenes en tiempo real mediante ecografía a la que se asocia el velocímetro Doppler (Duplex Scanning), nos brinda la posibilidad de un estudio anatómico y hemodinámico. Se añade a estos avances, el sistema Color que valora mediante espectros colormétricos los cambios de velocidad en los vasos.

METODOLOGÍA

Por la efectividad y el aprovechamiento en situaciones de urgencia, trataremos exclusivamente del estudio velocimétrico Doppler, prueba para la valoración hemodinámica.

El efecto Doppler se basa en la variación de frecuencias acústicas, que se producen por un cuerpo que se desplaza delante de un observador estático (Figura 1).

Los cuerpos en movimiento, en el caso que nos ocupa, los constituyen las células sanguíneas

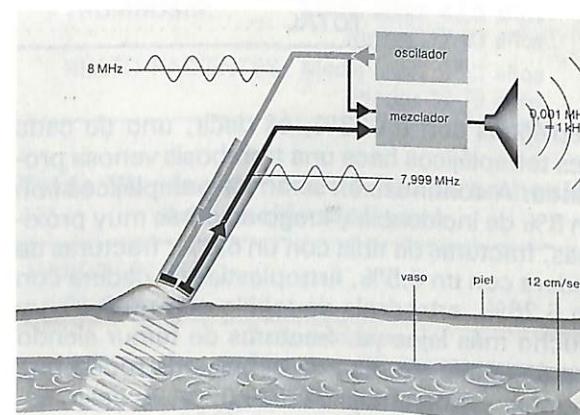


Figura 1

y el efecto acústico, la reflexión de las ondas de ultrasonido que parten de un oscilador y mediante un transductor o sonda formado por cristales piezoelectricos se dirigen a la masa sanguínea con la que chocan y se modifican. Estas modificaciones se recogen por el mismo transductor que actúa simultáneamente como receptor, y se dirigen a un mezclador y un intensificador, donde se convierten en sonidos y/o en caracteres gráficos en forma de ondas.

Hemodinámica venosa

Tomamos como parámetros de base, las ondas que se generan en la vena yugular interna y que son resultantes de la dinámica auricular derecha (Figura 2). Comienza con el llenado auricular que se traduce con una onda ascendente hasta un máximo pico, para iniciar un corto descenso, hasta la apertura de la válvula tricúspide que origina una pequeña ascensione, para descender a continuación con el vaciado de la cavidad y continuar la misma dirección con la sistole auricular.

El conjunto de ondas en un trazado continuo, experimentan oscilaciones con los movimientos

F. Calancha

Enfermedad tromboembólica pulmonar. Diagnóstico: Métodos no invasivos

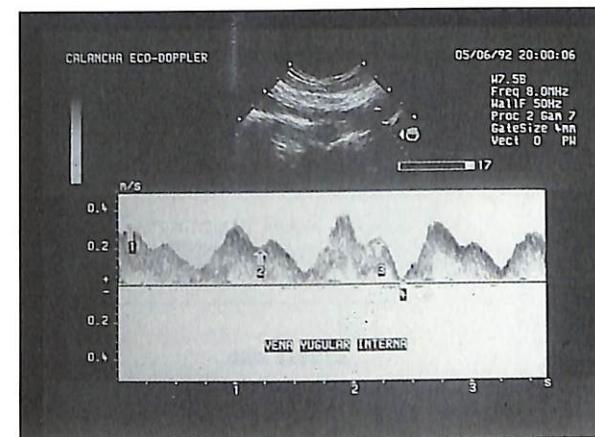


Figura 2

respiratorios, alejándose de la línea de base con la espiración y aproximándose a ella con la inspiración, atenuándose las deflexiones generadas por la dinámica valvular (Figura 3). Estas oscilaciones estarán presentes en todas las venas exploradas, con atenuación a medida que se alejan del corazón.

La continuidad del flujo de retorno permite realizar maniobras diagnósticas como la apnea respiratoria, que al generar presión negativa en la cavidad pleural, aumenta la velocidad de retorno (Figura 4). De forma similar a las otras maniobras, los cambios que se producen serán menos perceptibles en los vasos distales.

Las venas normales reúnen las manifestaciones velocimétricas antes descritas y los cambios en los diferentes puntos explorados se hacen menores en relación proporcional a la distancia de la desembocadura central. Así, la vena femoral genera ondas en las que los ascensos y descensos con la dinámica valvular son menos perceptibles (Figura 5).

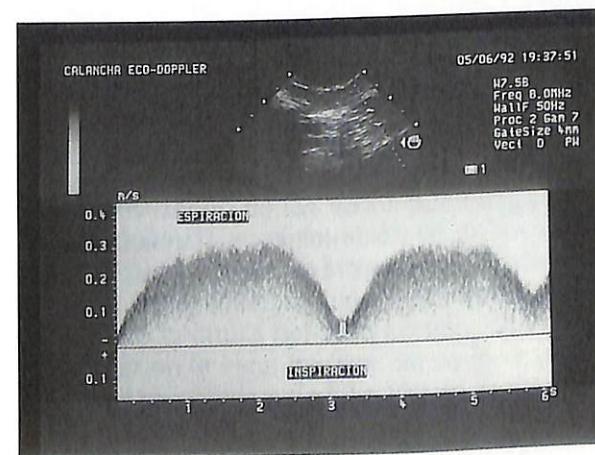


Figura 3

tibles y el influjo de los movimientos respiratorios son más manifiestos (Figura 5). En el sector poplíteo los cambios que genera la aurícula derecha son mínimos, aunque están presentes y los movimientos respiratorios habituales se transmite (Figura 6). En el territorio de las venas tibial anterior y posterior, los cambios relacionados con la

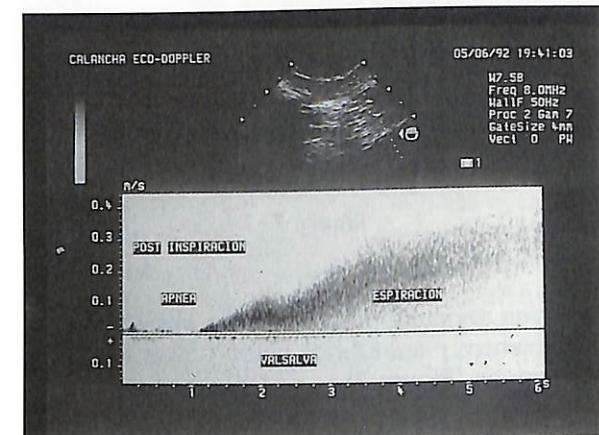


Figura 4

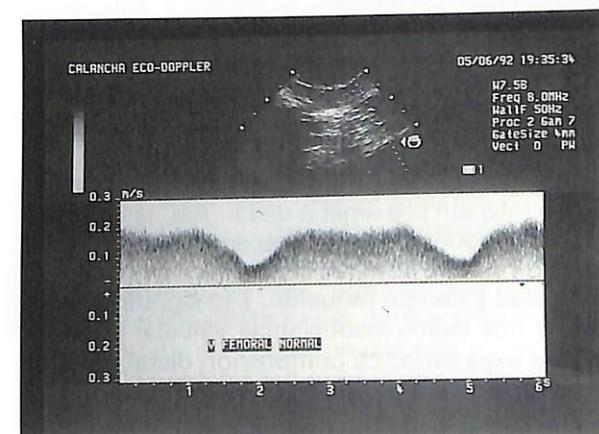


Figura 5

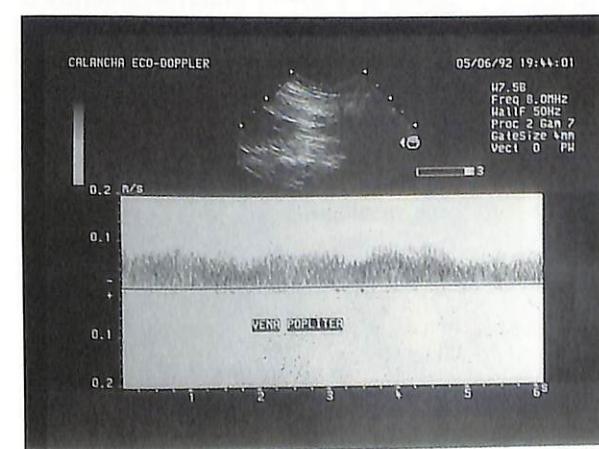


Figura 6

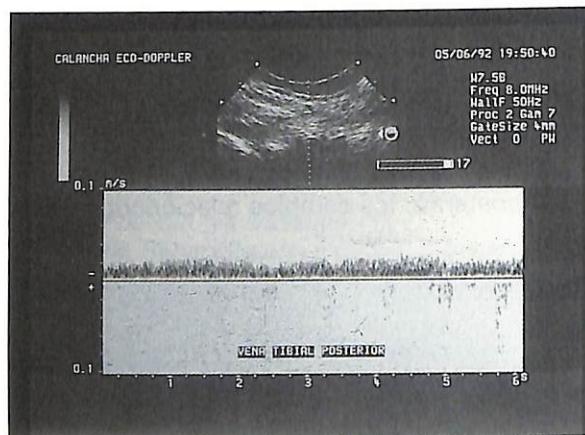


Figura 7

dinámica auricular derecha están abolidos y los movimientos respiratorios están presentes, aunque tenues (Figura 7).

Utilizando los conceptos básicos descritos, se estudian las diferentes venas, siendo las más habituales femoral, poplítea, tibial anterior y posterior en las extremidades inferiores y subclavia, axilar, humeral, cefálica y basílica en las superiores.

El estudio se completa con los agregados. Estos consisten en valorar los cambios en una vena elegida con la compresión de las masas musculares a diferentes alturas y niveles que pueden ser en relación proximal o distal. Así, la compresión del abdomen, con el transductor en la vena femoral, puede generar ondas negativas de alta velocidad y tiempo reducido. Esto significa un reflujo y nos indica insuficiencia valvular en el territorio explorado. La compresión distal, en este caso con la sonda en la femoral y presión en el muslo o la pierna, determinará permeabilidad si el flujo de retorno aumenta simultáneamente a la maniobra (Figuras 8 y 9). El enfleñecimiento o ausencia de cambios, indica obstáculo, que según su magnitud, será estenosis u obstrucción.

Un estudio completo puede ser realizado inclusive con un Doppler portátil bidireccional, con tan sólo parámetros acústicos. El protocolo a seguir es realizar un estudio basal de los diferentes puntos venosos, analizarlo con los movimientos

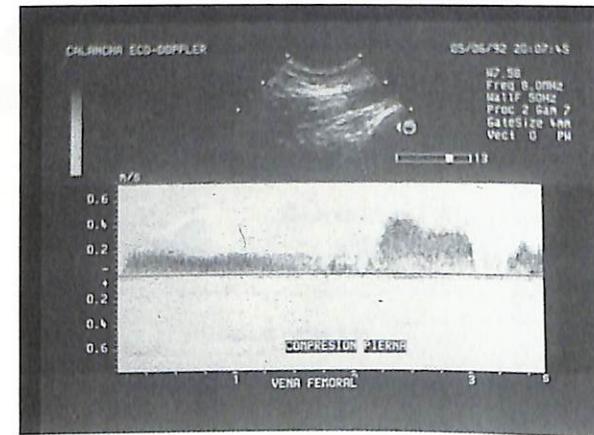


Figura 8

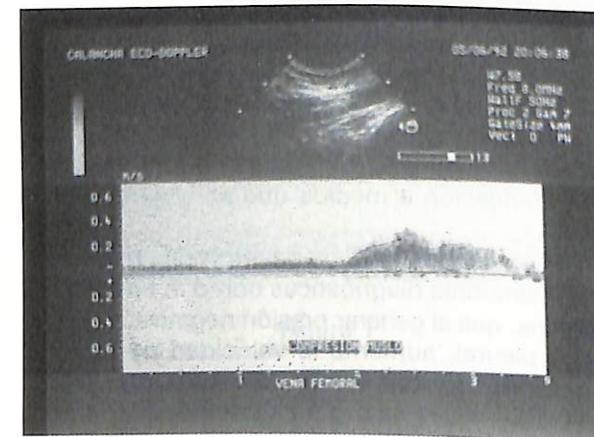


Figura 9

respiratorios del paciente. Luego se invita a realizar inspiraciones y espiraciones más intensas, seguir con apneas postinspiratorias y postespiratorias y terminar con los agregados mediante compresión de las masas musculares proximales, distales y en el abdomen. En la mayoría de las ocasiones, el diagnóstico inicial estará hecho. Posteriormente y resuelta la primera fase, se puede completar con estudio de espectros, imágenes en tiempo real o estudio de los parámetros colorimétricos.

TEP. Diagnóstico: Métodos invasivos y novedades por imagen

Jefe del Servicio de Radiodiagnóstico
Centro de Rehabilitación FREMAP (Majadahonda)

Concha Perdices Acero

INTRODUCCIÓN

En la mayoría de los casos se llega al diagnóstico de TEP con los scans de ventilación-perfusión (V/P). En algunas circunstancias puede ser necesaria la realización de una angiografía pulmonar para llegar a un diagnóstico definitivo, siendo ésta una técnica invasiva no exenta de riesgos. Cuando no es posible realizar una angiografía, la TAC se presenta como una alternativa diagnóstica no invasiva del TEP masivo, en pacientes en los que se sospecha dicha entidad y en los que se presentan con otras sospechas clínicas.

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA

En tiempos pasados, la TAC presentaba unas grandes limitaciones en el estudio de esta patología, debido a su mala resolución temporal. Con los avances técnicos, en la actualidad disponemos de TAC tanto convencionales como helicoidales, capaces de estudiar el tórax de un paciente en menos de 90 segundos, durante una única inspiración. De esta forma se pueden demostrar, tras una inyección de contraste iv, la presencia de lesiones vasculares, tanto anormalidades como defectos de replección intravasculares.

Técnica

La visualización de los vasos pulmonares con TAC, requiere la administración de un medio de contraste yodado por vía intravenosa. Primero se selecciona el nivel de comienzo del estudio, que suele ser a la altura del arco aórtico, se inserta un catéter en la vena basílica del codo, a través de la cual inyectamos de 80 a 100 ml de contraste yodado (habitualmente no iónico) a un flujo de 2-5 ml/s. Se realiza el primer corte tomográfico con un retraso de 5-13 s para permitir que el me-

dio de contraste llegue a la aorta y opacifique las arterias pulmonares. Con la TAC, los cortes se obtienen en el plano axial, si bien posteriormente se pueden hacer reconstrucciones siguiendo el eje de cada uno de los vasos en los diferentes planos del espacio. Las reconstrucciones resultan de gran ayuda para diferenciar entre trombo y compresión extrínseca. Es necesario para una correcta interpretación poseer un buen conocimiento de la anatomía mediastínica, tanto broncovascular como de los nódulos linfáticos torácicos, para no confundir pequeñas adenopatías intersegmentarias con trombos arteriales.

Hallazgos

— Defectos de replección intravasculares parciales: son vistos como hipodensidades intravasculares. Pueden ser centrales o marginales, con bordes regulares o lisos, pero siempre rodeados por la hiperdensidad del contraste que fluye por el vaso. Indica obstrucción parcial (Figura 1).

— Defectos de replección completos: no se visualiza la hiperdensidad producida por el paso de contraste en ningún punto del interior del vaso

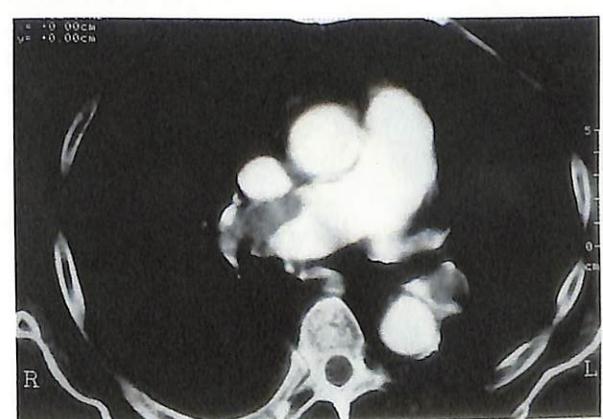


Figura 1. TAC: Trombos intravasculares vistos como lesiones hipodensas en arterias pulmonares derecha e izquierda.

en uno o más cortes. Indica una oclusión vascular completa a ese nivel.

— Defectos murales: son áreas periféricas de baja atenuación. Suelen ser trombos murales, no émbolos.

— Signo del «rail de tranvía», visto en escasas ocasiones, es producido por masas embólicas que flotan libremente en la luz de los vasos siguiendo el flujo sanguíneo.

Todos estos hallazgos los vamos a apreciar en las arterias pulmonares principales y en ramas segmentarias hasta la cuarta o quinta generación únicamente, por debajo de este nivel, la TAC no tiene poder de resolución espacial.

Si existe infarto pulmonar lo vamos a apreciar como una lesión pulmonar de tipo intersticial con base pleural. Es más resolutivo que la radiografía de tórax en la detección de pequeñas áreas de infarto pulmonar. La TAC nos muestra con gran nitidez las complicaciones del TEP, como pueden ser las condensaciones y cavidades quísticas pulmonares, derrames pleurales, etc. (Figura 2).

Indicaciones

Aunque en el momento actual no están claramente establecidas, sí que parece ser aceptado como método alternativo a la angiografía en pacientes hemodinámicamente inestables, con defectos de perfusión segmentarios o lobares, o bien si no se dispone de angiografía pulmonar en ese momento.

RESONANCIA MAGNÉTICA

La aparición de la resonancia magnética con su naturaleza no invasiva, la posibilidad de obte-

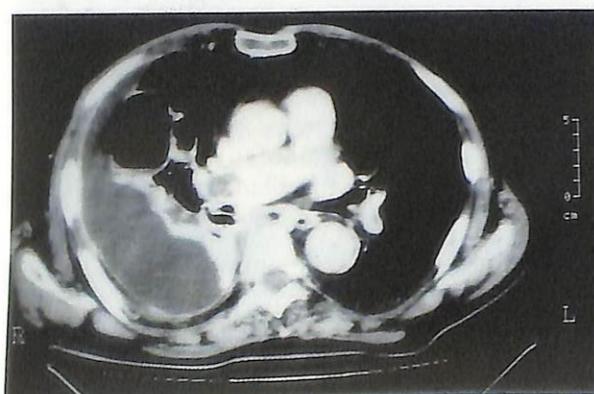


Figura 2. Trombosis de arteria pulmonar derecha produciendo afectación parenquimatosa y pleural.

ner imágenes en múltiples planos y el contraste intrínseco tisular que presenta ha creado grandes expectativas y entusiasmo, que no han cubierto todas las áreas a estudiar. La adquisición de estudios adecuados que den una información diagnóstica precisa, requiere poner atención a gran número de detalles técnicos. Hay que tener en cuenta que el movimiento afecta en gran medida a la obtención de la señal de RM. En el estudio torácico, nos encontramos con el movimiento cardiaco, los latidos vasculares y los movimientos respiratorios que nos artefactan de gran manera la imagen obtenida. Para obviar estos inconvenientes se han creado técnicas de compensación respiratoria y de sincronización de la obtención de la señal con el ciclo cardíaco.

Técnica

Para lograr una buena señal en las secuencias spin-eco (SE) se debe sincronizar la obtención de dicha señal al ECG del paciente. Las señales se obtienen durante la fase sistólica del ciclo cardíaco, que es en la que menos artefactos de flujo se producen. Se suelen realizar cortes axiales desde arco aórtico a ventrículo derecho, y cortes coronales. Se usan las secuencias SE ponderadas en T1 y doble eco (DP y T2).

Hallazgos

El flujo sanguíneo a velocidad normal muestra una ausencia de señal (hipointensidad) en todas las secuencias SE (Figura 3). Los émbolos se objetivan como señales intravasculares iso-hiperintensas, dependiendo de la edad del coágulo. Hay

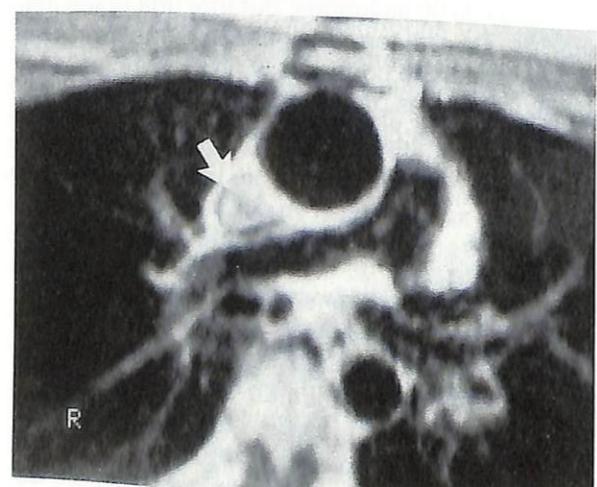


Figura 3. R.M., S.E. T1, ausencia de señal en vasos con flujo y señal intermedia en V.C.I. por flujo lento.

que tener en cuenta que una señal intravascular durante la sístole puede ser debida a la presencia de material tromboembólico o bien a flujo lento asociado a hipertensión pulmonar arterial (HTPA). El diagnóstico diferencial entre estas dos entidades se realiza estudiando el doble eco: la intensidad de la señal no varía casi nada del primer al segundo eco en el embolismo pulmonar, existiendo sin embargo un aumento de intensidad en el segundo eco (T2) en el caso de la HTPA.

En resumen, el diagnóstico de TEP proximal se hace basado en el hallazgo de la presencia de un área focal intraluminal de moderada/alta intensidad de señal en la arteria pulmonar o en sus ramas principales, que es fija en su distribución durante el ciclo cardíaco, y demuestra un mínimo o nulo aumento de intensidad en el segundo eco de la secuencia SE.

Problemas

Nos podemos encontrar al intentar diagnosticar el TEP con RM con resultados espúreos debido a la presencia de artefactos de flujo, una resolución espacial limitada, artefactos de movimiento. Esta técnica de imagen es lenta, muy costosa e incompatible con la claustrofobia que padecen un número no despreciable de pacientes.

Todavía no se han realizado estudios para detectar embolismos agudos en humanos, se están haciendo todavía en perros, presentando una sensibilidad del 82% y una especificidad del 88%, lo cual no es suficiente como para considerarla una técnica diagnóstica de screening, ni para establecer un diagnóstico definitivo, especialmente si tenemos en cuenta que con ella podemos diagnosticar el embolismo pulmonar central, pero no es adecuada para excluir émbolos en vasos más distales. Por otra parte, la afectación parenquimatoso no ofrece imágenes tan nítidas como las obtenidas con la TAC.

Técnicas de imagen rápidas

El desarrollo de estas técnicas está basado en utilizar un ángulo pequeño en lugar de los habituales de 90 y 180° usados en las secuencias SE. Ofrecen la oportunidad de estudiar la contracción cardíaca y evaluar el flujo sanguíneo. Se le denomina **cineRM**. Se usan altas resoluciones de contraste y tiempo, por lo que el flujo sanguíneo con velocidad normal aparece brillante en todas las fases del ciclo cardíaco. Es muy sensible a la presencia de turbulencias, que aparecerán como disminución de la intensidad de la señal. A pesar de ser una técnica rápida de estudio de los va-

sos, su utilización en el TEP es escasa, siendo usada de forma esencial en el estudio valvular en cardiólogía.

ANGIOGRAFÍA PULMONAR

La angiografía pulmonar es la prueba diagnóstica por excelencia del TEP. Pueden existir errores o falsos negativos si los émbolos son muy pequeños, o si están oscurecidos por el medio de contraste. Debe realizarse en las primeras 48 horas del inicio de la sintomatología clínica.

Riesgos

En manos experimentadas, el examen puede ser realizado de una forma rápida, segura, con un mínimo desconfort para el paciente. La literatura antigua habla de grandes riesgos, haciendo que sea una técnica infrautilizada. El mayor riesgo concierne al paso del catéter a través del corazón, ya que puede inducir arritmias cardíacas. El riesgo de perforación cardiaca ha disminuido al disponer de catéteres menos traumáticos.

En grandes series de arteriografías pulmonares, la complicación más significativa ha sido el cor pulmonale agudo, tendiendo a aparecer en pacientes con hipertensión pulmonar arterial. Debería tomarse la presión pulmonar antes de la inyección de contraste ya que si está elevada hay que disminuir el volumen y la concentración del mismo, o incluso suspender la prueba. Hay evidencia experimental de que la hipertonicidad de los agentes de contraste es la que causa el aumento de la presión en la arteria pulmonar y en el ventrículo derecho. El uso de contrastes hiposmоляres puede disminuir este riesgo.

Otros factores de riesgo son: bloqueo de rama izquierda (si se produce un bloqueo transitorio de rama derecha simultáneo resulta en bloqueo completo); historia de irritabilidad ventricular, o infarto de miocardio reciente.

Método angiográfico

Preparación previa

Es conveniente tener carro de parada y desfibrilador preparados. Deben identificarse previamente los pacientes con enfermedad renal o edema pulmonar para ajustarse los volúmenes de contraste a inyectar. Se suele usar premedicación sedante (diazepam im). Si el paciente presenta bradicardia se le inyecta 1 mg de atropina. La anticoagulación del enfermo no es problema, ya que

el abordaje es por vía venosa. Se debe realizar monitorización del enfermo con ECG y medición de la presión pulmonar, uno para descartar bloquesos y el otro para descartar HTPA.

Abordaje

Casi siempre es posible por vía venosa, siendo la de elección la femoral, impidiéndolo la presencia de trombosis, ya sea femoral, ilíaca o de la cava. La presencia de un filtro de cava no excluye obligatoriamente esta vía. La ruta alternativa es la vena basílica, y en segundo lugar la yugular interna.

Catéter

Se utiliza un pigtail recto 7F. Se introduce por punción percutánea por una vena periférica con técnica de Seldinger. Se llega con el catéter a aurícula derecha, se pasa válvula tricúspide para llegar a ventrículo derecho y de allí por la válvula pulmonar a las arterias pulmonares (llegando directamente a la izquierda sin necesidad de hacer maniobras). Hay que tener cuidado para no entrar en el seno coronario en lugar de en los vasos pulmonares.

Obtención de imágenes

Se estudia cada pulmón por separado, realizándose tres imágenes por segundo durante tres segundos, seguido de una imagen por segundo durante cinco segundos, todo ello tras la inyección de 40-50 ml de contraste a un flujo de 20 ml/s. Para evitar la superposición de vasos, especialmente a nivel basal, se realiza además de la proyección antero-posterior una oblicua posterior ipsilateral a 30°. La cinerradiografía da información dinámica, pero estudia campos muy pequeños, requiriendo múltiples inyecciones de contraste.

La angiografía por sustracción digital

Da una información dinámica y anatómica (Figura 4). Como ventajas presenta una mayor sensibilidad al contraste, haciendo que sea necesario menor volumen y concentración del mismo (dato importante en enfermos renales y cardíacos); se ven las imágenes en el momento en que se hacen, sin necesidad de esperar el revelado; el costo es menor ya que sólo se filman las imágenes de mayor interés. Desafortunadamente presenta como inconvenientes la escasa resolución espacial, que hace que se pierdan los detalles; la aparición de halos brillantes que degradan la imagen; y que el más mínimo movimiento del paciente hace que la imagen aparezca poco nítida.

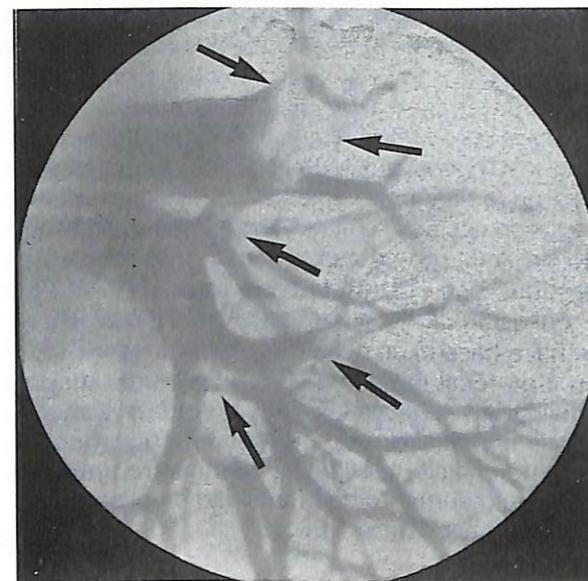


Figura 4. Angiografía por sustracción digital mostrando múltiples trombos intravasculares.

Hallazgos angiográficos

— **Signos primarios:** un diagnóstico definitivo requerirá una demostración de un defecto de replección o de una obstrucción abrupta de un vaso. Son habitualmente múltiples, pudiendo encontrarse en cualquier rama, a cualquier nivel entre la arteria pulmonar principal y las divisiones subsegmentarias (Figura 5). Una pequeña cantidad de contraste puede rodear al émbolo produciendo una poco nítida línea externa. Se pueden ver también como una sombra anular de medio de contraste, siendo el émbolo la luz central ra-

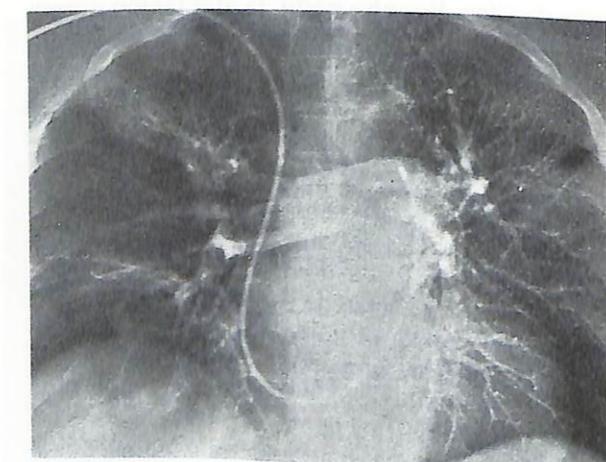


Figura 5. Angiografía mostrando múltiples defectos de replección en las arterias principales de ambos campos pulmonares, predominantemente en las bifurcaciones.

C. Perdices Acero

TEP. Diagnóstico: métodos invasivos y novedades por imagen

diotransparente. Los émbolos tienden a ser largos (8-12 mm de diámetro y 5-15 cm de longitud), de forma recta, convoluta o amorfa. Después de la trombolisis pueden aparecer como placas excéntricas causando estrechamiento irregular de la luz. Las localizaciones más frecuentes son las bifurcaciones arteriales, «en silla de montar». Si el embolismo es masivo y se ha producido en un paciente con hipertensión pulmonar arterial, encontraremos una marcada dilatación de las arterias pulmonares principales.

— **Signos angiográficos secundarios:** no son signos diagnósticos en sí, pero llaman la atención para la localización de pequeños defectos de replección: relleno y vaciamiento retardado de los vasos afectos; disminución o ausencia de teñido del parénquima de la zona irrigada por dichos vasos, con rápido estrechamiento de la luz del vaso.

Las apariencias angiográficas se complicarán en casos de BNCO, fallo ventricular izquierdo, enfermedad mitral, y en casos de déficit de perfusión.

Indicaciones

— Persistencia de duda diagnóstica (scan de V/P dudosos).

— Presencia de enfermedad pulmonar extensa que podría interferir con los tests diagnósticos.

— Posibilidad de embolismo masivo que podría necesitar embolectomía o interrupción de la vena cava inferior.

— Existencia de contraindicaciones al tratamiento anticoagulante.

— Enfermo joven, previamente sano, en el cual los riesgos de recurrencia y morbilidad que podrían esperarse serían menores que los riesgos de una terapia anticoagulante a largo plazo.

Complicaciones

Además de reacciones adversas al contraste, pueden presentarse, como complicaciones graves que precisan tratamiento: taquiarritmias sintomática 0,8%, perforación cardíaca 0,01%, muerte 0,02% más frecuente en enfermos con hipertensión pulmonar arterial.

FLEBOGRAFÍA

La trombosis venosa profunda de MM II es un desorden vascular frecuente, causante de TEP, y de difícil diagnóstico clínico seguro. Para su

diagnóstico, además de los tests no invasivos, como es el doppler, disponemos de una técnica invasiva, fácil de realizar y segura.

Técnica

Para la realización de una flebografía de MM II se punciona una vena del dorso del pie con una aguja fina. Se colocan dos torniquetes, uno en tobillo y otro en parte distal del muslo, con objeto de ocluir el sistema venoso superficial, para que todo el contraste circule por el sistema venoso profundo. Si se quiere ver también el superficial no es necesario colocar torniquetes. El paciente se coloca en decúbito para el estudio de la obstrucción, y en bipedestación para estudiar la incompetencia valvular, base de la patología varicosa crónica.

Indicaciones

Se utiliza para valorar la trombosis del sistema venoso profundo; y en el embolismo pulmonar, en el que se sospecha que las extremidades inferiores son la fuente de los émbolos.

Diagnóstico

Puede verse trombosis en un estadio precoz (primeras horas), más tarde (2-3 días), o a distancia del episodio agudo.

Estadio precoz

Los troncos venosos profundos no son visibles, en cambio sí se ve una rica red venosa superficial. Las venas perforantes están dilatadas y, a su través se pueden llenar parcialmente los troncos profundos, viéndose entonces imágenes intraluminales lacunares, que corresponden a los trombos.

Estadio intermedio

Pasados unos días, los troncos venosos profundos pueden verse, aunque algunos persisten totalmente cerrados. Los trombos se ven como defectos intraluminales (Figura 6), con recanalización por encima de la zona afectada, o como defectos adheridos a la pared de la vena estrechando su luz. Ocionalmente, pueden observarse como defectos de replección adheridos a la pared por un extremo, y con la parte proximal moviéndose dentro de la luz: trombos flotantes, que son los responsables de las embolias de pulmón, con frecuencia mayor cuanto más proximales se encuentran.

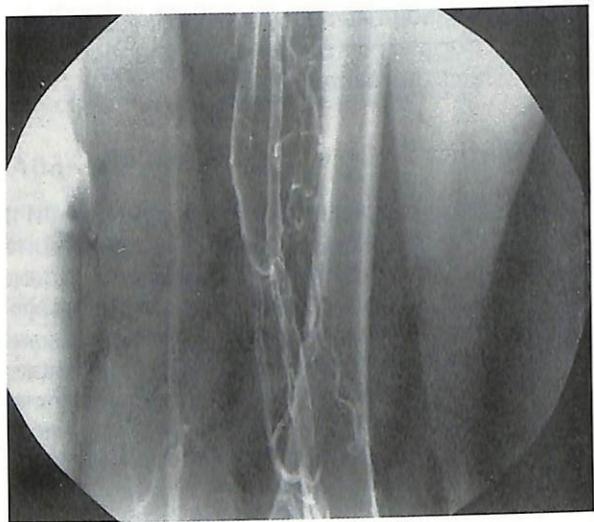


Figura 6. Flebografía M.I.I. con trombo visto como defecto de replección intramural.

Fase crónica

Los trombos tienden a adherirse firmemente a la pared venosa y a retrajerse, apareciendo irregular la luz de las venas, con destrucción de las válvulas. A veces los trombos pueden calcificarse.

Por lo tanto, el diagnóstico de TVP se apoya en la demostración de defectos de llenado en las venas del sistema venoso profundo. La no opacificación de los troncos profundos junto a la desviación del flujo a las ramas adyacentes o al sistema superficial es altamente sugestivo de trombosis.

Riesgos

Con el uso de contrastes no iónicos, el desconfort que envuelve a la pierna es mínimo, lo mismo que la flebitis química que pueda producir. Lo que es importante son los daños causados por la extravasación de contraste durante la inyección del mismo, ya que puede producir incluso necrosis tisular. Hay que tener mucho cuidado al colocar el catéter en el interior de la vena y usar inyección manual para vigilar estrechamente la posibilidad de extravasación.

Diagnóstico diferencial

La sangre no opacificada del shunt del sistema profundo al superficial dará un defecto lúcido en el sistema superficial, que se diferenciará de un verdadero defecto de replección porque cambia de forma durante fluoroscopia en films secuenciales. Hay que recordar también que el

estasis o no llenado del sistema venoso profundo puede ser debido a la presencia de presión extrínseca de hematomas u otras masas musculares o tejidos blandos diversos.

Puede haber embolismo pulmonar a pesar de una flebografía normal. La flebografía debe ser restringida a casos en los que el scan V/P es poco valorable y el riesgo de angiografía pulmonar es alto (en enfisema severo, fibrosis pulmonar, especialmente si está complicada con HTPA).

BIBLIOGRAFÍA

1. BERNARDO A I, et al. *Valor de la tomografía axial computada (T.A.C.) en el embolismo pulmonar masivo*. XXI Congreso Nacional de la SERAM, 1992.
2. BETTMAN M K, PAULIN S. Leg phlebography: The incidence, nature and modification of undesirable side effects. *Radiology* 1977; 122: 101-104.
3. BIELLO D R, MATTAR A G, MCKNIGHT R C, et al. V-P studies in suspected pulmonary embolism. *AJR* 1979; 133: 1033-1037.
4. COUREY W R, MERINO DEVILLASANTE J, WALTMAN A C. A quick simple method for percutaneous transfemoral pulmonary arteriography. *Radiology* 1974; 113: 475.
5. CRUMMY A B. Digital subtraction angiography. En: *Radiology diagnosis-imaging-intervention*. Taveras Ferrucci, tomo 2, 144.
6. GAMSU G, HIRJII M, MOOREE H, et al. Pulmonary emboli detection using MRI. *Radiology* 1984; 153: 467-470.
7. GARCIA MÉNDEZ P, et al. Tromboembolismo pulmonar. En: *Actualización clínica. Urgencias en Medicina Interna (2.ª parte)*. Fundación MAPFRE Medicina, 1992, 24.
8. GO R T, MAC INTIRY W J, MEZIANE M A, et al. Pulmonary embolism: increased ventilation in areas of decreased perfusion. *Radiology* 1993; 187: 51-54.
9. GODWIN J D, WEBB W R, GAMSU G, OVENFORS C U. Computed tomography of pulmonary embolism. *A.J.R.* 1980; 135: 691.
10. GOODMAN P C, BRANT-ZEWADZKY H. Digital subtraction pulmonary angiography. *A.J.R.* 1982; 139: 305.
11. HAASE A, FRAHM J, MATTHAEI D, et al. FLASH imaging: rapid N.MR. imaging using low flip angle pulses. *J Magn Reson* 1986; 67: 258.
12. HERFKENS R J, HIGGINS C B, HICAF H, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the cardiovascular system: normal and pathologic findings. *Radiology* 1983; 147: 749-759.
13. HERFKENS R J. Thoracic and cardiovascular imaging techniques. En: *Syllabus: A categorical course in diagnostic radiologic*. RSNA: M R Imaging, 1988; 155-160.
14. HULL R D, HIRSH J, CARTER C J, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Int Med* 1983; 98: 891-899.
15. MILLS S R, JACKSON D C, OLDER R A, et al. The incidence, etiologies and avoidance of complications of pulmonary angiography in a large series. *Radiology* 1980; 136: 295-299.
16. MOORE E H, GAMSU G, WEBB W R, STULBERG M S. Pulmonary embolus: Detection and follow-up using M.R. *Radiology* 1984; 153: 471-472.
17. PEDROSA C S. El tórax: embolismo pulmonar. Lesiones yatrogénicas del tórax. En: *Diagnóstico por imagen. Tratado de radiología clínica*. Ed Interamericana; 347-363.
18. POND G D, OVITT T W, CAPP M D. Comparison of conventional pulmonary angiography with digital subtraction angiography for pulmonary embolic disease. *Radiology* 1983; 147: 345.
19. REMY-JARDIN M, et al. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-bleath-hold technique. Comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1993; 185: 381-387.
20. ROSEN R J. Angiography: general techniques, complications and risk management. En: *Radiology: Diagnosis imaging and intervention*. Taveras-Ferrucci: Ed Lippincott; 134: 1-17.
21. SIMON M. Radiology of pulmonary circulation, hemodynamic disturbances and thromboembolism. En: *Radiology: Diagnosis, imaging and intervention*. Taveras-Ferrucci: Ed Lippincott, 1: 71.
22. SOSTMAN H D, et al. Imaging of pulmonary embolism. *Invest Radiol* 1986; 21: 443-454.
23. STEIN M G, et al. MRI of pulmonary emboli: an experimental study in dogs. *AJR* 1986; 147: 1133-1137.
24. THICKMAN D, KRESSEL H Y, AXEL L. Demonstration of pulmonary embolism by MRI. *AJR* 1984; 142: 921.
25. WEBB W R, et al. MRI of the pulmonary hilum: normal and abnormal. *Radiology* 1984; 152: 89-94.
26. WHITE R D, WINKLER M L, HIGGINS C B. MRI of pulmonary arterial hypertension and pulmonary embolism. *AJR* 1987; 149: 15-21.



FUNDACION MAPFRE MEDICINA

XVII Jornadas Médicas FREMAP Actualización Clínica: Fiebres de origen desconocido

Madrid, 9 y 10 de marzo de 1995

Primera mesa redonda: Introducción, concepto y generalidades

Segunda mesa redonda: Infecciones como causa de FOD

Tercera mesa redonda: Enfermedades neoplásicas como causa de FOD

Cuarta mesa redonda: Colagenosis como causa de FOD y patología poco común

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES:

FUNDACION MAPFRE MEDICINA
Sra. M.ª Ángeles Serna
Ctra. Pozuelo-Majadahonda, km. 3,500
28220 Majadahonda (Madrid)
Tel.: (91) 626 55 00

Tratamiento médico de la trombosis venosa profunda

Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna
Centro de Rehabilitación FREMAP (Majadahonda)

Pedro García Méndez

GENERALIDADES

El objetivo del tratamiento será prevenir el embolismo pulmonar, impedir la extensión de los trombos, permitir la recanalización del vaso y con ello evitar el síndrome post-trombótico. A la hora de instaurar el tratamiento hemos de valorar (Tabla I): localización del trombo, extensión del mismo y luego una serie de factores individuales como edad, factores de riesgo, posibilidades de movilización tanto por el riesgo de la suelta de un émbolo como en el sentido de que la movilización precoz de este paciente va a disminuir el período evolutivo y va a mejorar el pronóstico. Hemos de tener en cuenta también los días de evolución y otra serie de circunstancias individuales de cada paciente, su patología subyacente y las posibilidades del centro en que nos encontramos.

En cualquier caso y en la actualidad, podríamos hablar de cinco tipos de fármacos, el primero las heparinas, que si bien son los más clásicos, han sufrido modificaciones conceptuales. En la actualidad, aunque siguen siendo el grupo farmacológico más importante; segundo, los clásicos anticoagulantes orales; tercero, los fibrinolíticos mucho más útiles en el tratamiento de la embolia que de la enfermedad trombótica periférica, y quizás puede ser el futuro; cuarto, la Hirudina y, quinto, el TPA recombinante.

Tabla I. Valorar

- Localización
- Extensión
- Factores individuales:
 - Edad
 - Factores de riesgo
 - Posibilidades de movilización
 - Días de evolución, etc.

HEPARINAS

Las heparinas son polímeros de mupolisacáridos obtenidos a partir de pulmón o intestino de diversos animales, tienen actividad anticoagulante y nos referimos a ellas en forma de unidades, pudiendo establecerse la equivalencia entre 1 mg = 100 unidades, aproximadamente. Las heparinas (Figura 1) estimulan la actividad de la antitrombina III, provocando inhibición de los factores II, IX, X, XI y XII de la coagulación, pero a su vez también estimulan la actividad del cofactor II. Podemos ver en la figura los puntos de actuación de heparinas y anticoagulantes orales, dentro de la cascada de la coagulación.

De las heparinas disponemos de dos grupos fundamentales, por una parte las heparinas clásicas no fraccionadas, que a su vez pueden ser sódicas o cárnicas y en la actualidad, la novedad son las heparinas de bajo peso molecular. Las heparinas de bajo peso molecular tienen dos características fundamentales: por una parte hay diversas con múltiples diferencias entre ellas, diferencias determinadas por los distintos métodos de obtención y los distintos pesos moleculares peso a ser siempre más bajo que el de las heparinas no fraccionadas. También hay diferencias en razón de la heterogeneidad de acciones, que nos debe hacer permanecer alerta y actuar de forma individual con una heparina de bajo peso en relación con otra. En cualquier caso, sus acciones tanto molecular como biológica son absolutamente distintas de unas a otras.

En la Tabla II vemos las características de las distintas heparinas de bajo peso molecular, utilizadas actualmente en la clínica. De cualquier forma y como características diferenciales de las heparinas de bajo peso con las heparinas no fraccionadas podríamos decir (Tabla III) que las heparinas de bajo peso tienen una mayor acción antitrombótica, y un menor efecto antitrombina lo que las hace menos anticoagulantes, provocan un débil alargamiento del TPTA y quizás esto se

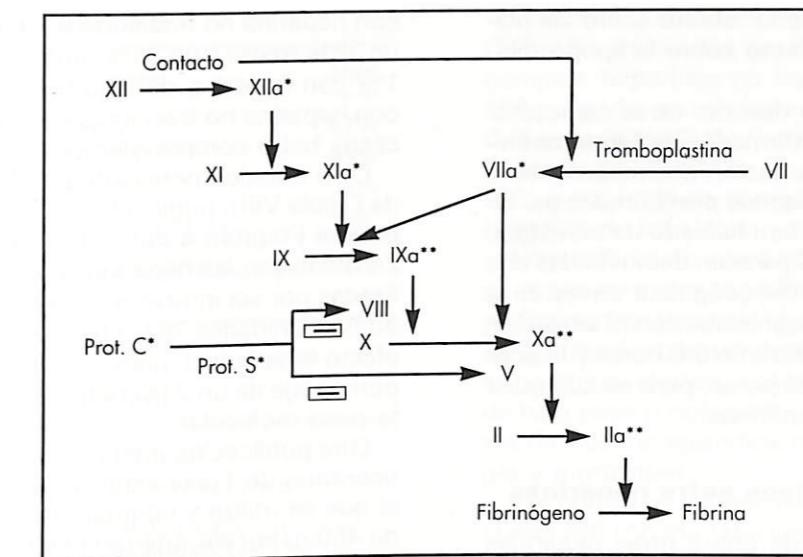


Figura 1. Esquema de la cascada de la coagulación. Los factores marcados como * son los afectados por la heparina, y los marcados como ** por los anticoagulantes orales.

Tabla II. Características de las principales heparinas de bajo peso molecular utilizados en clínica

HBPM	Casa comercial	Método de preparación	PM
CY 216 (fraxiparina)	Sanofi (Francia)	Depolimerización ácido nitroso	4.500
K 2165 (fragmin)	Kabi (Suecia)	Depolimerización ácido nitroso	5.000
PK 10169 (enoxaparina)	Rhone-Poulenc (Francia)	Depolimerización alcalina	4.500
CY 222	Sanofi (Francia)	Depolimerización ácido nitroso	2.500
Org 10172 (lomparina)	Organon (P. Bajos)	Mucosa intestinal porcina con cromatografía de intercambio iónico	6.400
Logiparina	Novo (Dinamarca)	Depolimerización con heparinasa	4.500
Sandoz LMWH	Sandoz (Suiza)	Depolimerización química	7.600

Tabla III. HBPM

- Más acción anti Xa: Antitrombótica
- Menos efecto antitrombina (anti IIa): Anticoagulante
- Débil alargamiento TPTA
- HNF: anti Xa/anti IIa = 1
- HBPM: anti Xa/anti IIa > 1

Tabla IV. HBPM

- Vida media larga
- Mayor biodisponibilidad
- Menor afinidad proteínas y endotelio
- Menor efecto sobre plaquetas
- Menor efecto sobre lipoproteinlipasa

puede ver reflejado en que para las heparinas no fraccionadas el cociente entre la actividad anti factor X activado, y anti factor II activado, viene a ser igual a 1. Por contra para las heparinas de bajo peso ese mismo cociente es mayor de 1, es decir, en las heparinas de bajo peso molecular

tiene un franco predominio la acción antitrombótica en detrimento de la acción anticoagulante.

Características también comunes para todas las heparinas de bajo peso molecular (Tabla IV), son una mayor vida media y por tanto una mayor biodisponibilidad, una menor afinidad por las proteí-

nas y endotelio, un menor efecto sobre las plaquetas y un menor efecto sobre la lipoproteína lipasa.

Hay autores que han descrito otras características que no están confirmadas de forma definitiva, como puede ser: acción estimulante de la fibrinolisis, provocar estados profibrinolíticos, incluso hay autores que han hablado de un estado local profibrinolítico. Si parecen demostradas una actividad sobre la lisis del coágulo a través de la angiografía y otros mecanismos con la inhibición del factor X activado durante 6-8 horas y la actividad in vivo durante 24 horas, pero en cualquier caso están aún sin confirmar.

Estudios comparativos entre heparinas

Es tal la diferencia de una a otras heparinas que existen múltiples publicaciones comparando los efectos de las heparinas no fraccionadas con alguna o algunas de las heparinas fraccionadas a distintas pautas, con distintas dosis, distinto intervalo, distinta vía y, por supuesto, distinto preparado.

En la Tabla VI vemos un resumen de los trabajos más importantes, resumen tomado de Rocha de la Clínica Universitaria de Navarra y publicado en marzo de 1993 en Medicina Clínica de Barcelona. Quizá seleccionando los trabajos más interesantes, uno de ellos puede ser el de Levine (Tabla VII) de 1990 en que compara 97 casos tratados con heparina de bajo peso molecular y heparinas no fraccionadas, constatando, y siempre refiriéndonos al tratamiento, una mejoría en el 61% con heparina de bajo peso frente a un 57%

con heparina no fraccionada, una estaticidad en un 38% frente a un 36%, una progresión en sólo 1% con heparina de bajo peso frente a un 7% con heparina no fraccionada y en ninguno de los casos hubo complicaciones.

Otro trabajo interesante puede ser el de Albadia (Tabla VIII), publicado en 1989 en el que compara el Fragmín a dosis de 15.000 unidades en 24 horas con las heparinas no fraccionadas, utilizadas por vía intravenosa continua y a dosis de 30.000 unidades/día. La conclusión es: similar efecto terapéutico, pero menos hemorragia en un porcentaje de un 21% utilizando heparina de bajo peso molecular.

Otra publicación interesante es el estudio multicéntrico de Fraxiparina, publicado en 1991 en el que se utiliza y compara Fraxiparina en dosis de 450 u/kg/día, utilizada de forma subcutánea en dos dosis, frente a la heparina no fraccionada, aplicando 20 u/kg, intravenosa continua. La conclusión es: mejor efecto terapéutico de las heparinas de bajo peso molecular tanto en cuanto a mejorías de la trombosis como a la menor incidencia de recurrencias.

Tabla V. HBPM

Sin confirmar:

- Estimulación de fibrinolisis
- Estado profibrinolítico ¿local?
- Parece demostrada lisis de coágulo (angiografía)
- Otros mecanismos acción:
 - Acción in vivo: 24 horas
 - Inhibición Xa: 6-8 horas

Tabla VI. Principales estudios utilizados HBMP en el tratamiento de TVP

	HBPM		HNF		Dosis
	Preparado	n	n	HBPM (AXa)	HNF (U)
Bratt et al., 1985	Fragmín	12	15	240 kg/12 h/iv	240 kg/12 h/iv
		13	14	120 kg/12 h/iv	120 U/kg/12 h/iv
Holm et al., 1986	Fragmín	29	27	5.000-7.500/12 h/sc	10.000/12 h/sc
Lockner et al., 1986	Fragmín	25	29	120-240 kg/12 h/iv	240 kg/12 h/iv
Faire et al., 1987	CY-222	33	35	375 U/kg/12 h/sc	250 kg/12 h/sc
Multicéntrico francés, 1989	Fragmín	31	29	100 kg/12 h/sc	240 kg/12 h/iv
Albada et al., 1989	Fragmín	96	98	15.000 U/12 h/cv	30.000/24 h/iv
Prandoni et al., 1990	Fraxiparina	85	85	12.500-17.500/12 h/iv	iv continua
Harenberg et al., 1990	Heparina Sandoz	24	26	150 kg/12 h/sc	450 kg/24 h
Bratt et al., 1990	Fragmín	65	55	120 kg/12 h/sc	480 kg/24 h
Multicéntrico europeo, 1991	Fraxiparina	85	81	225 kg/12 h/sc	20 kg/h/iv
Simonneau, 1991	Enoxaparina	67	67	1 mg/kg/12 h/sc	480 kg/24 h
Hull et al., 1992	Logiparina	213	213	175 kg/12 h/sc	iv continua

Tabla VII

HBPM	97 casos	HNF
61%	Mejoría	57%
38%	Estaticidad	36%
1%	Progresión	7%
No	Complicaciones	No

FUENTE: LEVINE. *Balliere's Clinical Hematology* 1990; 3: 545-554.

Tabla VIII

Fragmín: 15.000 u/24 h sc
HNF: 30.000 u/24 h iv continua
Similar efecto terapéutico menos hemorragia con HBPM (-21%)

FUENTE: ALBADA. *Circulation* 1989; 80: 935-940.

Tabla IX

Fraxiparina: 450 u/kg/24 h, sc, dos dosis
HNF: 20 u/kg/iv continua
Mejor efecto terapéutico HBPM: mejorías, recurrencias

FUENTE: Multicéntrico Fraxiparina. *Thromb Haemostas* 1991; 65: 251-256.

Tabla X

Enoxaparina: 1 mg/kg/12 h sc
HNF: 480 u/kg/24 h iv
Mejor resultado No complicaciones

FUENTE: SIMONSEAU. *Thromb Haemostas* 1991; 65: 754.

Tabla XI

HBPM	213	HNF
2,8%	Nuevos episodios p = 0,07	6,9%
0,5%	Hemorragia p = 0,006	5,0%
4,7%	Mortalidad p = 0,049	9,6%

FUENTE: HULL. *N Engl J Med* 1992; 326: 975-982.

También es interesante el estudio de Simoneau (Tabla X), publicado también en 1991 en el que compara heparinas no fraccionadas a dosis de 480 u/kg/día por vía intravenosa, con Enoxaparina a dosis de 1 mg/kg cada 12 horas por vía subcutánea. También aquí obtiene mejor resultado y ausencia de complicaciones aplicando la heparina de bajo peso.

Otro estudio de interés es el de Hull (Tabla XI), en el que compara heparina de bajo peso con heparina no fraccionada, ajustando para la heparina no fraccionada las dosis de forma intravenosa continua, al peso, comparándola con heparina de bajo peso (Logiparina), en cuanto a la ausencia de nuevos episodios trombóticos, hemorragia y mortalidad.

Por contra, el estudio de Vitoux o el de Bakker (Tabla XII) son muy similares, publicados en 1988 y en ellos obtienen similar resultado, utilizando la heparina no fraccionada convencional, en régimen hospitalario frente al empleo domiciliario de heparina de bajo molecular. Es un resultado importante, fundamentalmente desde el punto de vista de coste social puesto que hay un gran ahorro en cuanto al coste de camas hospitalarias, siendo los resultados terapéuticos similares.

También es interesante el trabajo de Tery, publicado en 1992 en el que compara Fraxiparina con la heparina no fraccionada, obteniendo unos resultados terapéuticos muy similares en los casos de tromboembolia pulmonar submasiva, pero es un tema distinto de la trombosis venosa periférica a la que nos estamos refiriendo.

Con todo, y a pesar de las publicaciones a que estamos haciendo referencia quedan una serie de dudas (Tabla XIII). Realmente la capacidad de neutralización de las heparinas de bajo peso con protamina, ¿existe?, ¿es similar?, ¿qué interaccio-

Tabla XII

Similar resultado:
— HNF convencional hospitalaria
— HBPM domiciliaria

FUENTE: VITOUX. *JAMA* 1988; 259: 1180-1181.
BAKKER. *Lancet* 1988; 2: 1142.

Tabla XIII. Dudas con HBPM

- Capacidad neutralización protamina/HBPM
- ¿Interacciones?
- ¿Coste/beneficio?
- Heterogeneidad

nes existen?, ¿cuál es la relación coste-beneficio?, y sobre todo, la gran duda ante la gran heterogeneidad y multiplicidad de heparinas de bajo peso, ¿cuál usamos?, quizá la respuesta en este sentido sea usar aquella, sólo una, a la que nos hayamos acostrumbrado y conozcamos un poco más en profundidad que al resto de ellas.

Sí que parece claro ser el momento de establecer conclusiones (Tabla XIV): por una parte es pronto para poder hablar categóricamente en relación con las heparinas, en razón de las series cortas publicadas y de la gran heterogenidad de heparinas fraccionadas, pero sí parece definitivo que para profilaxis existe una gran ventaja de las heparinas de bajo peso en relación con las heparinas no fraccionadas y también existe ventaja en cuanto a costos por el hecho de ser una sola dosis por día y no precisar controles de la hemostasia.

Pautas de heparinoterapia

En cuanto al tratamiento de la trombosis venosa profunda con heparinas no fraccionadas, algo clásico, venimos usando (Tablas XV-XVII) entre 70-100 unidades/kg de peso en bolo y hacemos mantenimiento o bien a través de infusión continua con bomba entre 15-20 unidades/kg/h, con objeto de llegar a mantener un TPTA entre 1,5-2 veces por encima del control, siendo importante vigilar el TPTA y las plaquetas de forma periódica.

También se puede hacer el mantenimiento a través de la infusión intermitente, cada dos horas 40 unidades/kg de peso; para cuatro horas entre 80-100 unidades/kg de peso y, por supuesto, siempre controlando plaquetas y TPTA y con el objetivo de mantener un TPTA entre 1,5-2 veces por encima del control. Puede utilizarse también, y hay autores que la defienden, el mantenimiento de la heparinoterapia no fraccionada a través de la vía subcutánea, aplicando heparina cálcica (aquí sería cada doce horas y el objetivo es el mismo, incrementar en 1,5-2 veces el TPTA).

En cualquier caso, sean heparinas de bajo peso o heparina no fraccionada son contraindicaciones absolutas la predisposición a hemorragias al sangrado, la endocarditis bacteriana, hemorragias en el sistema nervioso central, hipertensión arterial maligna con presión diastólica superior a 120 mm, cirugía en el sistema nervioso central o ocular reciente, nefropatía severa o hipersensibilidad. Al contrario, son contraindicaciones relativas la presencia de hernia de hiato, rectocolitis hemorrágicas, hepatopatías con trastornos de la coagulación, diabetes mellitus, edad superior a los 70 años, úlcera gástrica o duodenal antigua,

Tabla XIV. Conclusiones HBPM

- Es pronto:
 - Heterogeneidad
 - Series cortas
- Claras ventajas en profilaxis, sc:
 - Costo
 - Una dosis/día
 - No controles

Tabla XV. Heparinoterapia (NF)

- Inicio: 70-100 u/kg peso en bolo (sódica)
- Mantenimiento:
 - Infusión continua (bomba) (sódica)
 - 15/20 u/kg/h
 - TPTA 1,5-2 x control
 - Vigilar TPTA, plaquetas

Tabla XVI. Heparinoterapia (NF)

- Mantenimiento:
 - Infusión intermitente (sódica):
 - /2 h: 40 u/kg peso/dosis
 - /4 h: 80-100 u/kg peso/dosis
 - TPTA: 1,5-2 x control
 - Vigilar TPTA, plaquetas

Tabla XVII. Heparinoterapia (NF)

- Mantenimiento: Vía subcutánea (cálcica)
 - /12 h
 - TPTA 1,5-2 x control

Tabla XVIII. HBPM EN TVP

- | | |
|----------------|------------------------------|
| Fragmin/Boxol: | 15.000 u/24 h, sc |
| Fraxiparina: | 450 u/kg/24 h, sc, dos dosis |
| Clexane: | 1 mg/kg/12 h, sc |

sprue, hemorroides, hepatopatía, desnutrición, alcoholismo o hipertensión arterial con cifras de diastólica superior a 110 mm.

Nuestro consejo en cuanto al tratamiento con heparinas de bajo peso molecular es el aplicar Fragmin o Boxol (el mismo tipo de preparado con dos denominaciones distintas por proceder de laboratorios distintos, asociados en su investigación), 15.000 unidades/24 horas por vía subcutánea o Fraxiparina, 450 unidades/kg de peso/día, subcutánea pero repartida en dos dosis o Clexane 1 mg/kg/12 horas también subcutánea, siem-

Tabla XIX. Heparinas

- Complicaciones:
 - 5-10% hemorragia
 - Protamina IV lenta en fisiológico
 - 0,3 mg/kg (continua)
 - 0,5 mg/100 u heparina > 30 min (intermitente)

pre refiriéndonos al tratamiento de la trombosis venosa profunda.

Complicaciones

Van a ser complicaciones del empleo de heparina tanto fraccionada como no fraccionada la hemorragia que acontece en el 5-10% de los casos y ante cuya presencia, el tratamiento (Tabla XIX) es la infusión de protamina por vía intravenosa lenta, diluida en suero fisiológico a dosis de 0,3 mg/kg de peso de forma continua, ó 0,5 mg por cada 100 unidades de heparina, a perfundir en menos de 30 minutos, haciendo esta perfusión intermitente.

Otra complicación de las heparinas es la trombocitopenia con dos situaciones. El cuadro en que las plaquetas no descienden por debajo de 100.000, que ocurre entre un 3-5% de los casos y que no añade nuevas trombosis, apareciendo entre el segundo y quinto día de la aplicación de heparina y es un cuadro banal; por contra, cuando las plaquetas descienden por debajo de 50.000, cuadro que sólo aparece en torno a un 1% de los pacientes y que se instaura entre el sexto y el décimo cuarto día de tratamiento, constituye una entidad grave, en la que hay una agregación plaquetaria de carácter inmune, por la que desaparecen las plaquetas de sangre periférica y aquí el tratamiento será: no aplicar plaquetas, suspender la heparina y podría estar indicada la aplicación del Loprost, lo que está en discusión.

Otras complicaciones del empleo de la heparina van a ser las hiperkalemias por inhibición de la síntesis de aldosterona, osteoporosis, anafilaxia, alopecia, etc., pero que tienen muy baja incidencia y que las mencionamos exclusivamente a título anecdótico.

ANTICOAGULANTES ORALES

El segundo grupo de fármacos usados en el tratamiento de la trombosis venosa profunda son los anticoagulantes orales. Su característica es que alteran la biosíntesis de los factores dependien-

Tabla XX. Anticoagulantes orales

- Actúan sobre microsomas hepáticos
- Compiten con vitamina K
- Originan factores inactivos (PIVKA) que compiten con los factores normales
- Dicumarina: (Sintróm) rápido x 3 días
- Warfarina: (Aldocumar) lento x 5-6 días

Tabla XXI. Anticoagulantes orales

- Dosis totalmente individuales:
 - INR protrombina 2-3
 - Sensibilidad paciente
 - Interacciones
- Comienzo 2-5 días antes de suspender heparina
- Controles iniciales diarios
- Duración 3-6 meses egún:
 - Causa del tratamiento
 - Evolución

tes de la vitamina K y afectan las proteínas inhibidoras de la coagulación: proteína C y proteína S. Actúan (Tabla XX) sobre los microsomas hepáticos compitiendo con la vitamina K; originan factores inactivos, que compiten con los factores normales. Fundamentalmente, en nuestro entorno se usan dos tipos de anticoagulantes orales: **dicumarinas**, de nombre comercial **Sintróm**, que es relativamente rápido, tiene actividad terapéutica a partir de tres días de aplicación o **warfarina**, de nombre comercial **Aldocumar**, cuyo mecanismo de acción es muy lento, siendo eficaz a partir de cinco-seis días de aplicación. En la Figura 1 vemos el punto de acción comparándolo con el punto de acción de la heparina dentro de la cascada de la coagulación.

La característica esencial de los anticoagulantes orales (Tabla XXI) es que las dosis son absolutamente individuales y las venimos determinando en función de los ratios normalizados de protrombina, considerándose margen terapéutico cuando estamos entre 2-3. Las dosis son individuales, fundamentalmente por la sensibilidad individual de cada paciente y por el efecto de interacciones con otros fármacos. Desde luego se debe comenzar entre dos y cinco días antes de suspender el tratamiento con la heparina, siendo imprescindibles los controles diarios de la hemostasia. El tratamiento debe persistir entre tres y seis meses, dependiendo de cual sea la causa de la trombosis y, por supuesto, en función de la evolución de la misma.

Son complicaciones de los anticoagulantes orales: hemorragias digestivas o genito-urinarias, necrosis cutánea, sobre todo en los casos en que exista déficit de proteína C, embolismos arteriales, teratogenecidad y por ello no debe aplicarse en el embarazo, diarrea, neutropenia, tromboflebitis, ... Debemos recordar que los antagonistas son la vitamina K, aplicada a dosis de 10-20 mg por vía intramuscular o iv y el plasma fresco congelado.

Es importante tener presente durante el empleo de fármacos anticoagulantes las posibilidades de interacción con otros fármacos, fundamentalmente fármacos que pueden potenciar la anticoagulación y fármacos que pueden inhibir a los anticoagulantes, reflejados en la Tabla XXII.

FIBRINOLÍTICOS

Otras posibilidades de tratamiento de la trombosis venosa profunda son los fibrinolíticos, fundamentalmente usados en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica pulmonar. En algunas ocasiones se usan en trombosis venosas profundas, estreptoquinasa y uroquinasa, si bien sus limitaciones son: indicación exclusivamente en trombos recientes, siendo 24 horas el plazo de aplicación en la enfermedad tromboembólica pulmonar frente a cinco días en la enfermedad trombótica periférica. La estreptoquinasa (Tabla XXIII) se aplica a dosis de 250.000 unidades intravenosas, con bomba, en 20-30 minutos, seguida de 100.000 unidades por hora durante 3-6 días. Es importante aplicar 100 mg de hidrocortisona previos y después, cada 12 horas por la sensibilización que origina lo que nos impide poderla aplicar de nuevo en el curso del siguiente año. La uroquinasa (Tabla XIV) se aplica a dosis de 4.400 unidades/kg por vía intravenosa también con bomba, perfundido en 10 minutos, seguida de 4.400 unidades/kg y hora en las 12-24 horas siguientes. La uroquinasa es un preparado muy caro, pero sin embargo tiene la gran ventaja de no crear resistencia ni anafilaxia con lo cual no se precisa ese año de intervalo entre dos episodios.

En resumen para los fibrinolíticos podríamos decir que su indicación son las trombosis venosas proximales, puede ser la trombosis venosa profunda muy extensa y es siempre el tromboembolismo pulmonar masivo con inestabilidad hemodinámica.

Complicaciones: hemorragia, fiebre y la anafilaxia que hemos descrito para la estreptoquinasa.

Son contraindicaciones absolutas la hemorragia activa o el accidente vascular cerebral agudo

Tabla XXII. Fármacos habitualmente usados que pueden establecer interacción con los anticoagulantes orales

Fármacos que pueden potenciar los anticoagulantes	Fármacos que pueden inhibir los anticoagulantes
Acetaminofén	Barbitúricos
Ácido nalidíxico	Colestiramina
Alopurinol	Contraceptivos orales
Hidrato de cloral	Difenihidantoina
Cloramfenicol	Etilclorvinol
Clofibrato	Griseofulvina
Disulfiram	Preparados de alimentación parenteral
Fenilbutazona	
Neomicina	
Nortriptilina	
Quinidina	
Quinina	
Rifampicina	
Salicilatos	
Sulfamidas	
Sulfpirazona	
D-Tiroxina	

Tabla XXIII. Estreptoquinasa

- 250.000 u iv con bomba en 20-30 min
- 100.000 u/h x 3-6 días:
 - 100 mg hidrocortisona previos y /12 h
 - Un año intervalo

Tabla XIV. Uroquinasa

4.400 u/kg iv con bomba de 10 min
4.400 u/kg/h x 12-24 h

Muy caro
No resistencias: no intervalo
No anafilaxia

reciente; son contraindicaciones relativas: cirugía, parto o biopsia visceral recientes, hemorragia digestiva, traumatismo de cualquier índole reciente y, por supuesto, la hipertensión arterial severa.

EL FUTURO

El futuro puede ser el activador tisular del plasminógeno recombinante, a punto de utilizarlo en clínica o quizás la hirudina. La hirudina es un de-

rivado de la Irudo Medicinalis, la sanguijuela común de la Medicina de siglos pasados. Se está consiguiendo o se ha conseguido, a través de ingeniería genética y tiene como ventajas ser apenas antigenica, una vida media muy corta, en torno a 1-2 horas, bloquear selectivamente la trombina y por ello carece del efecto hemorrágico, es decir prácticamente carecería de efectos secundarios.

Tabla XXV. Diagnóstico clínico sindrómico

- Ignorado: 5 casos debutan con embolismo
- Errado (5 casos):
 - 3 filiados como patología muscular gemelar
 - 1 filiado como linfangitis superficial
 - 1 filiado como insuficiencias valvulares
- Correcto: 90 casos

Tabla XXVI. Diagnósticos topográficos clínico y doppler

	Clínico	Confirmado doppler	Diagnóstico doppler	Tiempo medio desde accidente a diagnóstico
Trombosis superficial	3	3 = 100,0%	4	—
Trombosis tibio peronea distal	4	2 = 50,0%	10	—
Trombosis tibial pura	3	0 = 0	0	—
Trombosis gemelar pura	30	25 = 83,0%	35	3,7 meses
Trombosis tibio gemelar	3	0 = 0	1	1 mes
Trombosis poplíteo gemelar	9	2 = 22,2%	8	1 mes
Trombosis poplítea pura	4	0 = 0	13	2,5 meses
Trombosis gemelar poplíteo femoral	1	0 = 0	3	2,5 meses
Trombosis fémoro poplítea	7	1 = 14,2%	9	10 días
Trombosis femoral pura	3	0 = 0	1	2 meses
Trombosis fémoro ilíaca	14	4 = 28,5%	8	2,21 meses
Trombosis ilíaca pura	6	3 = 50,0%	2	3 meses
Trombosis ilíaca cava	3	2 = 66,0%	4	3 meses
TOTALES	90	42 = 46,6%	98	1 mes

Tabla XXVII. Tiempo desde la lesión hasta el diagnóstico (según la lesión precursora)

Lesión S.N.C.	2,6 meses
Politraumatizados	1,5 meses
Lesión columna sin afectación S.N.	1 mes
Fractura pelvis	1,9 meses
Lesión muslo	18 días
Lesión rodilla	27,56 días
Lesión pierna	19,6 días
Lesión tobillo	1,46 meses
Lesión pie	1,75 meses

MEDIA: 1,27 meses

Tabla XXVIII. Tiempo desde la aparición del factor desencadenante hasta el diagnóstico (según factor desencadenante)

Reposo	3-240 días	57 días
Yeso	10-365 días	82,7 días
Cirugía (total)	1-120 días	41,48 días
Cirugía bajo isquemia ..	1-120 días	25,27 días
Cirugía artroscópica bajo isquemia rodilla	1-4 días	3,25 días
Edema o hematoma cuantiosos	7-30 días	15,4 días
Fiebre	15-240 días	82,5 días
Shock	5-120 días	43,37 días
MEDIA: 48,87 días = 1,62 meses		

Tabla XXIX. Esquema terapéutico para la patología venosa en función de semiología clínica y hallazgos doppler

Doppler	Clínica				
	1	2	3	4	5
I	A	C	B	No es patología venosa	Imposible
II	A o B	C	B	B	B
IIIa	D + B	D + B	D + B	D + B + G	D + B
IIIb					
IVa	A o B	C	B + F	B + F + G	B + F
IVb	D + E + B	D + E + B	D + E + B	D + E + B + G	D + E + B

Doppler:

- I. Normal.
- II. Insuficiencias valvulares.
- III. Síndrome postrombótico con recanalización incompleta:
 - a) Reciente
 - b) Antigua
- IV. Síndrome trombótico con oclusión completa:
 - a) Reciente
 - b) Antigua

Clínica:

1. Ausente y sin factores de riesgo.
2. Ausente con factores de riesgo.
3. Edema.
4. Dolor.
5. Síndrome postrombótico residual.

Terapéutica:

- A) Abstención.
- B) Soporte elástico.
- C) Profiláctica: antiagregantes, heparina cálcica subcutánea.
- D) Heparina sódica IV seguida de dicumarínicos.
- E) Reposo con pies elevados.
- F) Flebotónicos.
- G) AINE

NUESTRA EXPERIENCIA

La experiencia en el tratamiento de la trombosis venosa profunda en nuestro Centro, y partiendo de cien casos elegidos aleatoriamente (Tabla XXV), de los cuales en 90 casos el diagnóstico clínico fue correcto y en cinco fue errado, bien por establecerse el diagnóstico inicial de patología muscular gemelar en tres casos, en uno linfangitis y en otro simplemente insuficiencia valvular; y otros cinco casos debutaron directamente como embolismo. Pues bien, en estos cien casos (Tablas XXVI-XXVIII) con tiempo medio de evolución hasta llegar al diagnóstico de 1,2 meses y extremos de 27 días para las lesiones en rodilla o 19 para las lesiones en pierna frente a meses para las lesiones neurológicas fundamen-

Tabla XXX. Evolución de las trombosis**Criterios:**

- CURACION: Remisión total doppler: recanalización completa.
- SECUELAS: Estaticidad en tres controles doppler, con intervalo de tres meses entre cada uno (seis meses de estaticidad).

Situación final:

- ESTABLE: 1 (sarcoma pelvis).
- EXITUS: 2 (embolismos).
- CURADOS: 26 sin anomalías
 - 1 trastorno funcional Südeik
 - 18 insuficiencia bilateral V.A.S.M.
 - 17 insuficiencia unilateral
 - 10 insuficiencia lado afecto
 - 7 insuficiencia contralateral
- SECUELAS: 35 recanalización parcial

P. García Méndez

talmente, todos ellos con varios factores desencadenantes o factores coadyuvantes para la presencia de trombosis, nosotros hemos seguido un esquema terapéutico superponible con el del Dr. Merryl Spencer para patología de tronco supraaórtico y que están viendo en la Tabla XIX. En base a la aplicación de estos criterios para establecer el esquema de tratamiento, nuestros resultados finales, considerando curaciones la remisión total en controles doppler con recanalización completa o secuelas cuando existe estaticidad en tres controles doppler con un intervalo entre ellos de tres meses, nuestros resultados son (Tabla XXX): estables un sólo caso, se trataba de sar-

coma de pelvis que comprimía directamente la vena ilíaca; exitus hemos tenido dos por embolismo pulmonar, curados 26 sin ninguna anomalía frente a 35 casos con recanalizaciones parciales, además de los 36 curados sin ninguna anomalía. Tenemos otra serie de curados vasculares pero con otro patología subyacente, en un caso trastorno funcional de Südeck; en 18 casos insuficiencia bilateral de la válvula de abocamiento de la safena magna; en 17 casos insuficiencia unilateral; en 10 casos insuficiencia en lado afecto y en 7 en el lado contralateral, es decir, insuficiencias valvulares que consideramos ajenas al proceso trombótico venoso.

**FUNDACION MAPFRE MEDICINA**

SEMINARIO ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PERTHES

Madrid, 27-28 de abril de 1995

PROGRAMA PRELIMINAR

- | | |
|---|--|
| I. SESIÓN <ul style="list-style-type: none"> • Historia de la enfermedad de Perthes • Epidemiología • Etiología • Sinovitis transitoria de cadera y enfermedad de Perthes • El papel del cartílago epifisario y fisario en la patogénesis • Morfología en la enfermedad de Perthes y proceso en la deformidad cefálica • Patología | IV.. SESIÓN <ul style="list-style-type: none"> • Generalidades • Indicaciones para tratamiento • Controversias del tratamiento conservador vs. quirúrgico del Perthes • Evolución en el tratamiento conservador y quirúrgico del Perthes • Evaluación radiológica de resultados |
| II. SESIÓN <ul style="list-style-type: none"> • Hallazgos antropométricos y madurez esquelética • Alteraciones clínicas • Perthes en niñas • Alteraciones radiológicas y estudios • Criterios radiológicos de subluxación • Clasificaciones radiológicas • Artrografía: indicaciones • Utilidad del TAC, Gammagrafía y RNM • Análisis tridimensional de la cadera con Perthes • Ecografía en el Perthes • Diagnóstico diferencial | V. SESIÓN <ul style="list-style-type: none"> • Tenotomías y férulas • Ortesis de abducción • Ortesis de Atlanta • Osteotomías femorales • Osteotomías pélvicas • Osteotomías combinadas • Tectoplastia • Osteotomía de Chiari en el Perthes • Cheilectomía |
| III. SESIÓN <ul style="list-style-type: none"> • Factores clínicos y radiológicos pronósticos • Índices pronósticos • Pronóstico a largo plazo • Dificultades en comparar series de Perthes | VI. SESIÓN <ul style="list-style-type: none"> • Presentación tardía • Osteocondritis disecante • Hipercrecimiento del trocánter • Dolor precoz y labrum • Cadera en bisagra • Osteoartrosis |
| | VII. SESIÓN <ul style="list-style-type: none"> • Pasado, presente y futuro del Perthes |

INSCRIPCIÓN:

Antes del 1 de marzo de 1995

- Cirujanos Ortopedas: 30.000 ptas.
 - Residentes: 15.000 ptas.
- Después del 1 de marzo, la cuota se incrementará en 5.000 ptas.

INFORMACIÓN:

FUNDACION MAPFRE MEDICINA
Ctra. Pozuelo a Majadahonda, km. 3.500
28220 Majadahonda (Madrid)
Tel.: (91) 626 57 03

Tratamiento del tromboembolismo pulmonar

Adjunto Unidad de Reanimación
Hospital Gregorio Marañón (Madrid)

Luis Fernández Quero

El tromboembolismo pulmonar tiene para el clínico la gran dificultad diagnóstica que supone la ausencia de signos y síntomas sensibles y específicos.

Así nos encontramos que si bien el TEP diagnosticado y tratado adecuadamente tiene una mortalidad inferior al 10%, las cifras absolutas nos dan una mortalidad superior al 30%, ya que la mayoría de los enfermos que fallecen con TEP lo hace sin diagnóstico. Una posible explicación para la pobre precisión diagnóstica en este proceso puede ser el hecho de que muchos pacientes con TEP tienen al mismo tiempo enfermedad cardíaca o pulmonar que pueden simular los signos y síntomas del embolismo pulmonar, y de que todos los signos y síntomas del TEP son inespecíficos.

Esquemáticamente podemos distinguir tres tipos de medidas:

- Profilaxis:
 - Movilización precoz.
 - Medidas físicas.
 - Anticoagulación.
 - Interrupción venosa.
- Tratamiento específico:
 - Anticoagulación.
 - Fibrinolisis.
 - Embolectomía.
- Tratamiento inespecífico:
 - Mantenimiento de oxigenación.
 - Soporte ventilatorio.
 - Soporte hemodinámico.

PROFILAXIS

La **movilización precoz** es una medida generalizada y sin discusión en la clínica.

El **vendaje elástico** tiene el importante inconveniente de disminuir el flujo venoso. Solamente es eficaz el vendaje elástico con mayor compresión en el tobillo que en el muslo.

La **elevación de piernas** durante el período de encamamiento no ha demostrado su utilidad en la prevención de la TVP.

La **compresión neumática intermitente** puede ser el método de elección en situaciones donde pueda estar contraindicada la heparina subcutánea.

Los fármacos utilizados han sido de dos tipos, antiplaquetarios y anticoagulantes. Los **dextranos** reducen la adhesión plaquetaria, disminuyen la actividad del factor VIII, mejoran la reología vascular, y al parecer hace más susceptible a la fibrina de ser atacada por la plasmina. Tiene el gran inconveniente de que para lograr efectos antitrombóticos es necesaria la perfusión de 1.000 ml/24 horas.

El **ácido acetil salicílico** parece ser eficaz en reducir la TVP en cirugía ortopédica de cadera en el sexo masculino.

La **heparina a bajas dosis (HBD)** y la **heparina de bajo peso molecular (HBPM)** son las que más se acercan a la anticoagulación profiláctica ideal, especialmente ésta última con mejor acción antitrombótica y menor interacción con las plaquetas.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

En la mayoría de los casos de TEP sintomático, la elevación de las presiones pulmonares no son lo suficiente como para originar un compromiso sistémico. En tales casos el tratamiento se dirigirá a evitar la formación o progresión de nuevos coágulos.

La anticoagulación se realizará con **heparina sódica** en bolo de 5.000-10.000 uu, seguido de una perfusión de 500-1.500 uu/h para lograr un PTT de 1,5-2 veces el normal. Debido a la dependencia de la heparina de los niveles de ATIII es importante comprobar estos ante ineeficacia de la heparinización. La ATIII es necesaria para que la heparina pueda actuar sobre la trombina y el factor Xa. Son necesarios unos niveles de actividad plasmática de al menos el 70%. Por debajo de estos niveles puede incluso haber una elevada tendencia espontánea a la trombosis.

L. Fernández

Habrá que tener un especial cuidado con la heparinización en las siguientes situaciones:

- Sangrado.
- Cirugía reciente.
- Traumatizados.
- Ancianos.
- Enfermedad ulcerosa.

La administración de **dicumarínicos** se iniciará precozmente para lograr un tiempo de protrombina de 1,25 y se ha de solapar durante cinco días con la heparina. La duración del tratamiento con warfarina dependerá del riesgo de recurrencia, desde ocho semanas a indefinidamente.

Los **fibrinolíticos** tienen un no despreciable riesgo de hemorragia, pueden producir fiebre y reacciones alérgicas. Actúan directa o indirectamente como activadores del plasminógeno, convirtiéndolo en plasmina activa. La **urokinasa (UK)** y **estreptokinasa (SK)** se han venido utilizando indistintamente sin clara superioridad de una sobre la otra. La SK se suele administrar en un bolo de 250.000 uu seguido de 100.000 uu/h durante 12-24 horas. Con la UK hay más disparidad de criterios y se ha usado a dosis entre 2.000 y 4.400 uu/h durante 12 horas. En la actualidad hay tendencia a utilizar la UK en un sólo bolo y hay dosis elevada (15.000 uu/kg en 10 s), seguida de perfusión de heparina.

- Efectos adversos de fibrinolíticos.
- Sangrado.
- Fiebre.
- Reacciones alérgicas.

El **complejo estreptoquinasa-plasminógeno acilado (APSAC)** también se ha utilizado aún sin suficiente experiencia.

El **activador tisular del plasminógeno (rt-PA)**, tiene la ventaja sobre otros fibrinolíticos de producir menos hipofibrinogenemia y PDFs por lo que el riesgo potencial de hemorragias será menor. Además no se asocia a reacciones alérgicas.

Criterios de fibrinolisis

- Evolución inferior a siete días.

- Arteriografía con obstrucción mayor de 40%.
- Gammagrama de alta probabilidad.

Contraindicaciones

- Absolutas:
 - Sangrado activo interno.
 - Proceso cerebro-vascular en los últimos dos meses.
- Relativas:
 - Cirugía reciente (dos semanas).
 - Embarazo.
 - Biopsia o procedimiento en lugar inaccesible (último diez días).

La **embolectomía** ha perdido indicaciones con la eficacia del tratamiento trombolítico y ha quedado limitada a un pequeño grupo de pacientes con situación hemodinámica límite, obstrucción de más del 70% y shock, en el caso de situación refractaria al tratamiento médico, o imposibilidad de hacer tratamiento trombolítico. Es obligada la documentación del embolismo masivo con angiografía. Algun autor ha recomendado en estos casos con obstrucción proximal de tronco pulmonar inclinarse por la embolectomía, mientras que si se aprecia una obstrucción múltiple distal inclinarse por los fibrinolíticos.

La **interrupción de la vena cava** se indicará en los casos de embolismo recurrente a pesar de tratamiento médico adecuado, ante la imposibilidad de continuar o iniciar tratamiento trombolítico-anticoagulante. En la actualidad el método más utilizado es el filtro de Greenfield que se coloca con tendencia percutánea.

TRATAMIENTO INESPECÍFICO

La aparición de shock, hipoxemia severa o necesidad de ventilación va a obligar al traslado del paciente a una unidad de cuidados intensivos.

Enfermedad tromboembólica pulmonar. Evolución y pronóstico

Servicio de Cirugía Vascular
Centro de Rehabilitación FREMAP (Majadahonda)

Trataremos de forma independiente la evolución y pronóstico del embolismo pulmonar y de la trombosis venosa periférica.

EMBOLISMO PULMONAR

Pronóstico

El pronóstico del TEP, depende básicamente de la magnitud del tejido afectado y de la precocidad del diagnóstico. Un embolismo masivo, ya en los estudios de Pisko-Dubiensky en 1968, tiene una mortalidad de un 40% en la primera media hora. La corrección quirúrgica en este período aumenta las perspectivas de vida sin llegar a una situación alentadora. El avenimiento de los fibrinolíticos brinda grandes posibilidades reduciendo la mortalidad de forma importante.

El TEP no masivo, que afecta a zonas reducidas, segmentos o todo un pulmón, tiene un pronóstico benigno tomando en cuenta de forma similar, la premura en el diagnóstico y el tratamiento. Se condiciona a factores como la edad, que puede ser más tórpido a partir de los cuarenta años y será más sombrío cuanto mayor sea el paciente. La patología concomitante como neoplasias, sobre todo con tratamiento quimioterápico, ACVA con compromisos sensitivo-motores medianos o importantes, IAM, HTA, insuficiencia cardíaca, etc.

También matizan el pronóstico las alteraciones venosas profundas, proclives a la trombosis y que afecten a vasos de mediano calibre. Existe el concepto de que los trombos situados por encima de la rodilla, son los que tienen más posibilidades de desprendérse y emigrar, aunque las occlusiones trombóticas de las venas profundas de la pierna, tienen la posibilidad de llegar a la circulación pulmonar, comprendiéndose que la magnitud será menor y por consiguiente el pronóstico mejor.

Factores como traumatismos importantes o con compromisos de las extremidades inferiores, ab-

Fernando Calancha Julio

domen o tórax, ensombrecen el pronóstico. Traumatismos que afecten menor superficie o menos importantes que requieran inmovilizaciones prolongadas, pueden provocar embolias repetitivas multifocales, al igual que las intervenciones quirúrgicas abdominales y las del aparato locomotor, pueden ser causantes de trombosis venosa, en el caso de provocar manipulaciones en el caso del abdomen o las lesiones directas de los vasos o compresiones en el caso de las extremidades. En ambas situaciones es imprescindible la profilaxis antitrombótica.

Las discrasias sanguíneas constituyen factores importantes para el pronóstico del TEP. Empezando por la eritrocitemia y la trombocitosis que pueden complicar el cuadro, llegando a alteraciones de la coagulación como la hiperfibrinogenemia, disminución de la AT-III, déficit de las proteínas «C» y «S». La presencia de estas anomalías, no estudiadas adecuadamente, pueden acarrear letalidad.

Evolución

Superada la fase aguda, con un tratamiento adecuado de fibrinolisis, anticoagulación, apoyo respiratorio y hemodinámico, la evolución depende del grado de hipertensión arteriolar pulmonar que se ha generado en los primeros momentos y la que queda después del tratamiento.

De ello dependerá la sobrecarga ventricular derecha, auricular derecha y la presión venosa sistémica. El grado de afectación hemodinámica llevará al paciente a la limitación funcional, la disnea en relación a la magnitud de los esfuerzos y proporcional al síndrome ventilatorio restrictivo, con todo su cortejo sintomático.

A pesar de todo ello, al no existir daño tisular, puesto que las arterias pulmonares forman parte del sistema de hematosis y no de nutrición del tejido, éste a cargo de las arterias bronquiales, la recuperación suele ser total, llegando en un porcentaje muy elevado a la curación total.

F. Calancha

Enfermedad tromboembólica pulmonar. Evolución y pronóstico

TROMBOSIS VENOSA PERIFÉRICA

Complicaciones

El riesgo más temido en las obstrucciones venosas trombóticas constituyen las infecciones, cuando existen vías de entrada para los gérmenes, generando un componente de flogosis local, regional o de toda la extremidad, con las consecuencias propias del proceso, tales como las colecciones purulentas, cuadros de celulitis de diferente magnitud que pueden llegar a provocar soluciones de continuidad de difícil curación: las septicemias, con el consiguiente compromiso sistémico y elevado riesgo para la vida del paciente.

Las trombosis venosas que afectan al sistema profundo de las piernas, por sobretrombosis, pueden seguir un camino de ascenso bloqueando vías de retorno y generando mayor ectasia y limitación que acompañará al afectado el resto de su vida. En sectores altos como el fémoro ilíaco, la oclusión sigue unas vías abiertas de ascenso que en el caso de progresión mural y adherida a las paredes, llega a la vena cava inferior y obstruye las venas renales, mesentéricas e inclusive las suprahepáticas originando un síndrome de Budd-Chiari, de muy difícil solución.

El pronóstico una vez controlado el proceso trombótico agudo, se condiciona a las vías de recanalización que se formen para aliviar el estasis sanguíneo. El sistema venoso, al contrario que el arterial, tiene más posibilidades de crear nuevas arterias gracias a la menor resistencia de sus paredes. De esta manera, los pequeños sectores que restan indemnes del proceso obstructivo, de forma más o menos acelerada adquieren mayor caída y forman redes con otras afluentes que a su vez se dilatan y ayudan a paliar los obstáculos. El sector fémoro ilíaco cuenta con excelentes vías como son las que corresponden a las hipogástricas que ejercen una verdadera colaboración con ramos como son las glúteas o espermáticas homolaterales, etc. y sus conexiones con los ramos

similares contralaterales, generando un flujo de retorno directo y/o cruzado que con la ayuda de medidas externas como son el descansar en Trendelenburg, soporte elástico y potenciación de la bomba muscular, aclaran las perspectivas de recuperación.

Evolución

La magnitud del o de los sectores obstruidos, condiciona la evolución. Será más tormentosa cuanto mayor sea el territorio afectado y el compromiso de vías, que en su momento actuarán como alternativas para el retorno.

La hipertensión venosa resultante del obstáculo, genera un menor gradiente arterio-venoso periférico, en el que si la presión de la arteria tiende a igualar o superar a la de la vena, se produce la reabsorción post-capilar de líquidos, la acumulación de líquidos extravasculares, provoca la salida de proteínas, aumentando la presión oncótica e iniciándose el edema. Si éste persiste, ejerce una acción mecánica de compresión de venas pequeñas y linfáticos, añadiéndose un componente linfostático.

La intensidad de acción del mecanismo descrito, determina la evolución. Las medidas de tratamiento son importante. Juega papel preponderante la dedicación al paciente, aunque ello conlleve a mayor tiempo hospitalario y por consiguiente un mayor costo. Las medidas que tratan de aliviar la presión hidrostática ayudan a una mejor recuperación. El eliminar líquidos intersticiales es importante, debiendo tenerse en cuenta que el uso de diuréticos es aconsejable solamente en las primeras etapas, puesto que al instaurarse un aumento de la presión oncótica, la vuelta de líquidos al espacio vascular, no resuelve la acción de las proteínas del intersticio que vuelven a absorber líquido, empeorando el edema. Para ello, son efectivas las medidas mecánicas como el drenaje linfático manual.

Farmacología de la coagulación sanguínea: Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo pulmonar

Catedrático de Farmacología
Facultad de Medicina (Valladolid)

Alfonso Velasco Martín

Antes de entrar en el tratamiento y profilaxis del tromboembolismo pulmonar voy a resumir muy someramente la farmacología de la coagulación sanguínea, en este capítulo me voy a limitar al tratamiento clásico dejando los avances terapéuticos para mi segundo capítulo.

INTRODUCCIÓN

La coagulación de la sangre es un proceso defensivo que tiene lugar cuando se produce una solución de continuidad en el árbol vascular. Su mecanismo es muy complejo. Se distinguen las siguientes etapas:

- Formación de tromboplastina.
- Conversión de protrombina en trombina.
- Transformación de fibrinógeno en fibrina.
- Retracción del coágulo.
- Lisis o destrucción del coágulo.

En la Figura 1 se resumen las etapas de la coagulación sanguínea y se indica el lugar de acción de los fármacos anticoagulantes.

En este capítulo se expone la farmacología sistemática de la heparina, fármacos hipoprotrombinémicos antagonistas de la vitamina K, antiagregantes plaquetarios, que son los más ampliamente utilizados, y los fármacos que actúan sobre la fibrinólisis (fibrinolíticos y antifibrinolíticos).

Los fármacos coagulantes son muy poco eficaces, excepto la vitamina K, muy útil como antídoto de los fármacos hipoprotrombinémicos; se tratará tratada en el capítulo de vitaminas.

HEPARINA

Origen y química-relación estructura-actividad

La heparina es un fármaco de origen natural aislado por Howell en 1916 de las células cebadas de la cápsula de Glisson y se obtienen a partir del pulmón e hígado de animales.

La heparina se compone de glucosamina más ácido glicurónico esterificados con ácido sulfúrico; el ácido presta a la molécula la capacidad de bloquear la coagulación en varios puntos y a mayor cantidad de ácido sulfúrico mayor actividad. El peso molecular de las heparinas naturales es de 12.000*; a mayor peso molecular mayor actividad, pero también mayor toxicidad. La molécula de la heparina es fuertemente electronegativa, lo que explica que bases orgánicas, como el azul de toluidina, bromuro de hexadimetrina y sulfato de protamina, neutralicen la acción de la heparina al formar compuestos en los que la carga es neutralizada.

* En estos últimos años se han introducido en terapéutica las heparinas de bajo peso molecular obtenidas por hidrólisis de las heparinas clásicas empleando ácido nítrico. Las heparinas de bajo peso molecular se eliminan más rápidamente que las heparinas clásicas, porque su captación por el sistema retículo-endotelial es menor y porque la eliminación es dosis independiente, por ello la semivida plasmática de estas heparinas es el doble de las heparinas clásicas de elevado peso molecular. El mecanismo de acción es distinto, ya que las heparinas de bajo peso molecular únicamente inhiben al factor X activado.

A. Velasco

Farmacología de la coagulación sanguínea

Sistema intrínseco

1. Factores de contacto de superficie.
2. Factores V-VIII-IX y X.
3. Calcio.
4. Plaquetas.

Sistema extrínseco

1. Extracto de tejidos.
2. Factores V-VII y X.
3. Calcio.

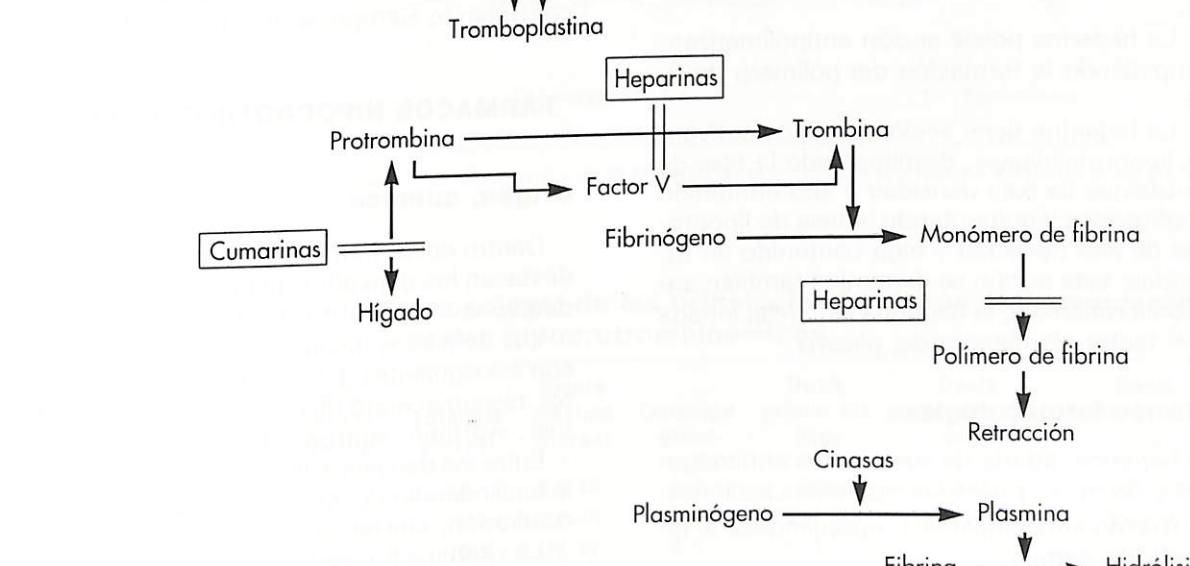


Figura 1. Etapas de la coagulación sanguínea y lugar de acción de los fármacos anticoagulantes. El ácido epsilon aminocaproico y sus análogos AMCHA y PAMBA impiden la activación del plasminógeno, siendo muy eficaces en la prevención y tratamiento de las crisis fibrinolíticas.

Hay varios tipos de heparinas de acción rápida (heparina sódica, cálcica o potásica) y heparinas de acción retardada (heparina-procaína, heparina-gelatina, heparina-polivinilpirrolidona); este último tipo de heparinas jamás se administra por vía intravenosa.

Farmacocinética

Debido a su compleja constitución química la heparina no es activa por vía oral; por vía sublingual presenta absorciones irregulares suficientes para los efectos metabólicos, pero no para los anticoagulantes. Su administración es, pues, parenteral intravenosa para los preparados de acción rápida. Se distribuye únicamente por el espacio intravascular, se une a las proteínas plasmáticas hasta un 95%, no atraviesa la placenta ni se encuentra presente en la leche materna, tiene una vida media aproximada de noventa minutos, aunque aumenta con dosis elevadas por sufrir una biotransformación de orden cero.

La heparina desaparece del plasma por los siguientes mecanismos:

- Hidrólisis por una heparinasa presente en el hígado.
- Eliminación renal en forma de uroheparina.
- Captación por el sistema reticuloendotelial y las células cebadas.

Mecanismo de acción

La heparina posee dos acciones fundamentales: anticoagulante y lipolítica.

La heparina inhibe la coagulación por los siguientes mecanismos:

- Como electrólito fuertemente negativo impide la agregación de las plaquetas.
- Tiene acción antitrombina; no sólo inactiva a la trombina ya formada, sino que impide que se active la protrombina; la heparina para su eficacia necesita de la presencia de una alfa₂ globulina denominada antitrombina III o cofactor de

la heparina, que se comporta como inhibidora de proteasas; la heparina estimula el efecto inhibidor de proteasas de esta alfa₂ globulina. Las heparinas de bajo peso molecular únicamente inhiben al factor X activado.

— La heparina tiene acción antitromboplastina, neutralizando al factor plaquetario y a otros que intervienen en la formación de la tromboquinasina.

— La heparina posee acción antipolimerizante, impidiendo la formación del polímero de fibrina.

— La heparina tiene acción lipolítica activando la lipoproteinlipasa, disminuyendo la tasa de lipoproteínas de baja densidad y alto contenido en triglicéridos y aumentando la tasa de lipoproteínas de alta densidad y bajo contenido en triglicéridos; esta acción se denomina también antíquilomicronémica; la heparina está relacionada con el factor clarificador del plasma.

Acciones farmacológicas

La heparina, aparte de sus efectos anticoagulantes y lipolítico, posee las siguientes acciones:

- Acción antianafiláctica, oponiéndose al fenómeno de Arthus.
- Acción anticomplemento, demostrada clínicamente, ya que disminuye las defensas frente a la infección.

- Acción antiarrítmica.
- Acción vasodilatadora.
- Acción antiexudativa.
- Modificación de la permeabilidad capilar e hística.

- Inhibición inespecífica de numerosas enzimas: fumerasa, hialuronidasa, lecitinasa, fibrolisina, etc.

Toxicidad y efectos no deseados

Manejando correctamente la heparina, son escasísimos; destacan:

- Hemorragias, que se corregirán administrando: sulfato de protamina 50 a 100 mg intravenoso, azul de toluidina 3-5 mg/kg de peso, bromuro de hexadimetrina 50-100 mg iv, etc.
- Alergia e hipersensibilidad.

- Trombopenia.
- Osteoporosis.
- Alopecia.

Preparados, vías de administración, posología e indicaciones

La heparina está indicada en el tratamiento de las trombosis venosas (tromboflebitis, flebotrom-

bosis); en estos casos tienen que controlarse el tiempo de coagulación, que se mantiene entre 15-20 minutos y en las trombosis arteriales (infarto de miocardio, ateromatosis, etc.).

La heparina se dosifica en unidades, sabiendo que 1 mg contiene 100 USP. La dosis habitual de las heparinas de acción rápida es de 10.000 USP cada cuatro horas o 100 mg cada cuatro horas, controlando siempre el tiempo de coagulación.

FÁRMACOS HIPOTROMBINÉMICOS

Origen, química

Dentro de los fármacos hipotrombinémicos destacan los derivados de la cumarina y de la indandiona.

Los derivados dicumarínicos más importantes son los siguientes: bishidroxicumarina o dicumarol, biscumacetato de etilo o tromexano, marcumar, warfarin, sintrón, etc.

Entre los derivados de la indandiona destacan: la fenilindandiona, difenilindandiona, anisindiona o miradón, clofenindiona, etc.

La vitamina K es un derivado metilnaftoquinónico y tiene efecto coagulante; pero si se dimeriza, adquiere propiedades anticoagulantes; el dicumarol es isóstero del dímero de la vitamina K (Figura 2).

Farmacocinética e interacciones

Los fármacos hipotrombinémicos son sustancias insolubles que se absorben por vía oral, si bien esta absorción es lenta e irregular; se unen intensamente a las proteínas plasmáticas, de las que pueden ser desplazados por antiinflamatorios, sulfonilureas, sulfonamidas, etc. Atravesan la barrera placentaria, produciendo efectos teratogénicos; administrados en los tres primeros meses de embarazo pueden producir nariz en silla de montar y administrados al final del embarazo pueden producir hemorragias en el recién nacido; están presentes en la leche materna. Se metabolizan en el organismo por oxidación microsomal, acelerada por los fármacos inductores enzimáticos e inhibida por el cloranfenicol y sus metabolitos; se eliminan por orina.

Las indandionas colorean la orina de color café; este color desaparece, acidificando la orina, detalle importante para no confundirse con una hematuria.

La semivida plasmática del tromexano es de tres horas; la del warfarín, de treinta-cuarenta horas, y la de la fenindiona, de cinco-diez horas.

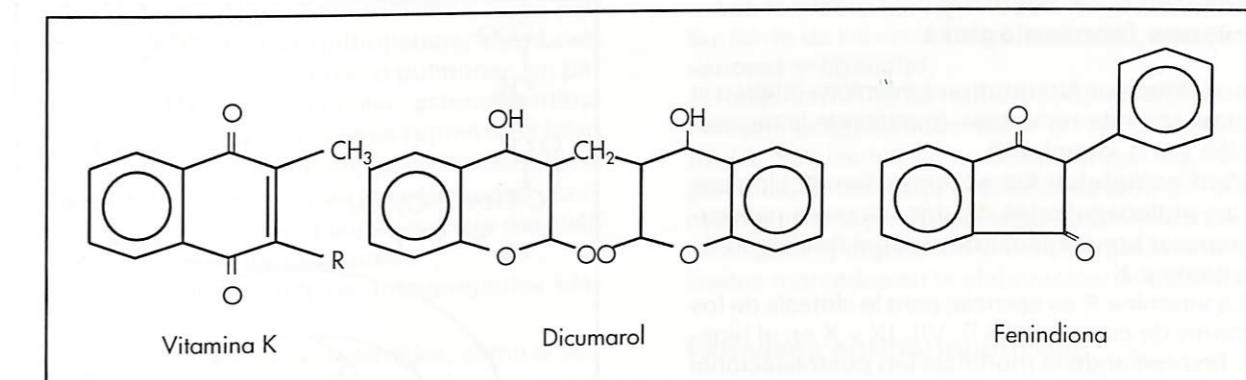


Figura 2. Estructura de la vitamina K, del dicumarol y de la fenindiona; obsérvese el isosterismo existente entre las tres estructuras.

Tabla I. Farmacocinética y posología de los principales fármacos anticoagulantes orales hipotrombinémicos

Fármaco	Vida media (horas)	Latencia (horas)	Efecto máximo (horas)	Duración (días)	Dosis primer día (mg)	Dosis segundo día (mg)	Dosis mantenimiento (mg)
Dicumarol	18-68 (*)	24	36-48	5-6	300	200	20-120
Discumacetato de etilo .	3	12	18-30	2-3	900-1.200	900-1.200	300-600
Warfarina	30-40	18	36-72	4-5	20-40	—	3-20
Fenprocumón	156	18	48-72	7-14	15-21	9-12	0,75-4,5
Acenocumarina	24	18	36-48	1,5-2	8-12	4-8	1-8
o nicumalona	—	18	36-60	6-8	100-150	—	10-50
Ciclocumarol	—	18	24-48	1-4	200	100	25-150
Fenindiona	5-10	18	24-48	14-20	20-30	10-15	2,5-5
Difenadiona	—	18	24-48	1,5-3	300	200	75-100
Anisindiona	—	18	24-72	4-6	20	—	2-4
Clorenindiona	—	18	48	—	—	—	—

La unión a proteínas plasmáticas de dicumarol y fenprocumón es del 99%; de la warfarina y acenocumarina es del 97%, y alrededor del 90% para los demás fármacos.

(*) Vida media, dependiente de la posología, que además es influida por numerosos factores (ver interacciones medicamentosas). La absorción digestiva del dicumarol es muy irregular.

El lector tiene que tener en cuenta que estos datos son aproximados, hay considerable variación individual y el control riguroso debe llevarse a cabo en el laboratorio de hematología.

Estos fármacos actúan después de un período de latencia variable de unos a otros; sus efectos farmacológicos persisten bastante tiempo después de suprimir la medicación y las respuestas varían ampliamente de unos individuos a otros, por lo que la dosificación es rigurosamente individual, controlando el tiempo de protrombina de Quick o mediante el trombotest de Owren. En la Tabla I se presentan las diferencias existentes entre los distintos preparados, así como su dosificación aproximada.

Estos fármacos presentan numerosas interac-

ciones medicamentosas con aquellas sustancias que los desplazan de su unión a las proteínas plasmáticas, inductores enzimáticos, inhibidores del metabolismo de fármacos, antimicrobianos que alteran la flora intestinal (tetraciclinas, sulfonamidas, aminoglicósidos, etc.). Todo médico que emplee estos fármacos, previamente deberá leer la lista de interacciones medicamentosas de los derivados dicumarínicos, que es la más amplia de toda la farmacología; por ello, al final de este capítulo proporcionaremos al lector algunos libros de interacciones medicamentosas asequibles.

Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Los fármacos hipoprotrombinémicos inhiben la enzima epóxido-reductasa, impidiendo la regeneración de la vitamina K.

Para comprobar las acciones farmacológicas de los anticoagulantes dicumarínicos es necesario repasar brevemente el papel fisiológico de la vitamina K.

La vitamina K es esencial para la síntesis de los factores de coagulación II, VII, IX y X en el hígado, favoreciendo la modificación postraslacional por carboxilación en posición gamma de residuos de ácido glutámico (Glu) a ácido gamma carboxiglutámico (Gla). Los residuos de ácido gamma carboxiglutámico permiten a la protrombina y demás factores de coagulación quedar el calcio en una interacción específica proteína-calciofosfolípido esencial para su función fisiológica. La carboxilación dependiente de la vitamina K se realiza en los microsomas y requiere oxígeno molecular, anhídrido carbónico y la forma hidroquinónica de la vitamina K, que puede ser convertida mediante una monoxigenasa en su 2-3 epóxido que, mediante epóxido reductasa, se transforma en la forma quinónica de la vitamina K; una reducción posterior de la forma quinónica a la forma hidroquinónica mediante la acción de NADH completa el ciclo de la vitamina K, regenerándose la forma activa de esta vitamina (Figura 3).

Toxicidad y efectos no deseados

Los efectos tóxicos de las cumarinas e indandionas son los siguientes:

Hemorragias (hematuria, epítaxis, metrorragias, hematemesis, melenas, hemorragia cerebral, hematomas, etc.), intolerancia digestiva, erupciones, adenopatías, hepatitis, agranulocitosis, nefropatías, malformaciones fetales, etc.

Indicaciones y posología

Estos fármacos se emplean en el tratamiento de las trombosis venosas, embolismo pulmonar, profilaxis de trombosis, infarto de miocardio; algunos derivados, como el warfarín, se emplean como raticidas.

La dosificación de estos fármacos es rigurosamente individual y debe controlarse siempre el tiempo de protrombina; el antídoto de los fármacos hipoprotrombinémicos es la vitamina K por vía intravenosa; en casos muy graves hay que recurrir a la transfusión sanguínea. Los salicilatos y los antibióticos que alteran la flora intestinal po-

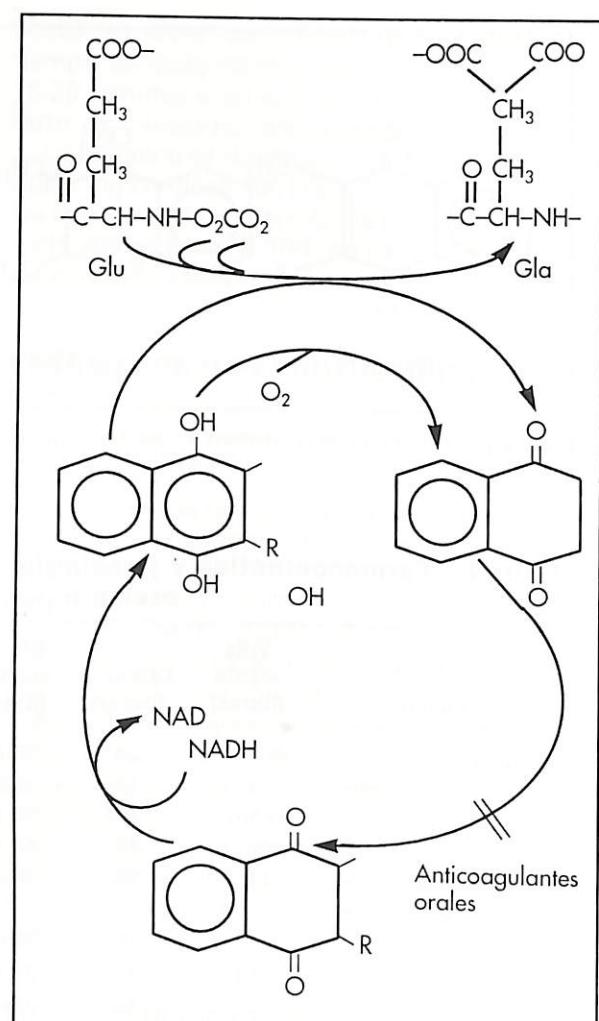


Figura 3. Carboxilación de un residuo de ácido glutámico catalizada por la vitamina K, que se transforma en un epóxido derivado cuya regeneración es bloqueada por dicumarínicos e indandionas (más explicación, en el texto).

tencian los efectos tóxicos de los anticoagulantes orales.

El empleo de estos fármacos es muy peligroso en enfermos afectos de procesos hemorrágicos (púrpuras, hemofilia), úlcus gastroduodenal, heridas quirúrgicas, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, etc.

La dosificación se expone en la Tabla I.

FÁRMACOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

La mayor parte de los fármacos antiagregantes plaquetarios han sido tratados en otras partes de la obra; por ello nos limitaremos a unos breves comentarios. Estas sustancias se emplean

A. Velasco

fundamentalmente para la profilaxis a largo plazo de la aparición de tromboflebitis, trombosis arteriales, embolismo venoso o pulmonar, en pacientes con fibrilación auricular, estenosis mitral o accidentes cerebrovasculares isquémicos transitorios repetidos, tras la implantación de prótesis valvulares cardíacas y en la enfermedad coronaria para incrementar la supervivencia después del primer infarto de miocardio.

Los principales fármacos antiagregantes plaquetarios son:

- Antiinflamatorios no esteroides, como el ácido acetilsalicílico y la sulfpirazona.
- Clofibrato.
- Dipiridamol.
- Dextrans.
- Eicosanoides (prostaglandina E y prostaciclinas).
- Ditazol, derivado del feniloxadiazol, inhibidor selectivo de la síntesis de tromboxanos, se presenta en cápsulas de 400 mg y se administra una cápsula cada ocho horas.
- Ticlopidina, fármaco antiagregante plaquetario e hipolipemiante, se presenta en grageas de 250 mg y se administra una o dos al día. Entre sus efectos no deseados destacan: manifestaciones hemorrágicas, intolerancia digestiva con diarrea o gastralgia, reacciones cutáneas de tipo alérgico, ictericia colostática, agranolocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, etc.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA FIBRINOLISIS

Se distinguen dos grupos de fármacos: los fibrinolíticos y los antifibrinolíticos. Un esquema de la fibrinólisis se presenta en la Figura 1.

Fármacos fibrinolíticos

Destacan la estreptoquinasa, enzima proteolítica de origen bacteriano obtenida a partir del estreptococo beta hemolítico tipo C; es una sustancia antigenética, puede producir fiebre, reacciones alérgicas, hemorragias, se emplea parenteralmente, su semivida plasmática es de dieciocho minutos y activa el plasminógeno de forma indirecta.

La uroquinasa es una enzima proteolítica obtenida a partir de la orina humana y de células embrionarias renales humanas, es un activador directo del plasminógeno, su semivida plasmática es de diez-quince minutos.

Las enzimas proteolíticas digestivas (tripsina y alfa quimotripsina) son poco eficaces y escasamente empleadas.

Los fármacos fibrinolíticos se emplean en el tratamiento de las embolias pulmonares, trombosis venosas y arteriales.

Recientemente se han introducido trombolíticos tromboespecíficos como el factor activador tisular del plasminógeno obtenido por ingeniería genética, el complejo activador acilado SK-plasminógeno y la prouroquinasa. No se entra en su descripción porque rebasa considerablemente los límites marcados en la elaboración de esta obra.

Fármacos antifibrinolíticos

Destacan el ácido ε-aminocaproico o EACA, que impide la activación del plasminógeno y es inhibidor no competitivo de pepsina y tripsina. Se emplea por vía oral o intravenosa a la dosis de 4-6 g, es muy bien tolerado, produce intolerancia digestiva, hipotensión ortostática y en animales es teratógeno. Aparte de su acción antifibrinolítica, es antialérgico, previniendo el shock anafiláctico y endotoxílico. Otros fármacos análogos con el mismo mecanismo de acción y más potentes son el ácido tranexámico o AMCHA y el ácido para aminometilbenzoico o PAMBA. La aprotinina o Trasylol es un péptido de bajo peso molecular de uso exclusivo endovenoso, inhibidor de tripsina, plasmina y calicreína, muy útil en crisis fibrinolíticas, pancreatitis aguda hemorrágica y quemaduras; su dosis es de 100.000 unidades endovenosas cada hora. El iniprol es un péptido de características semejantes al anterior, es inhibidor de tripsina y plasmina útil en el tratamiento de las crisis fibrinolíticas.

Los agentes antifibrinolíticos se emplean en la prevención y tratamiento de las crisis fibrinolíticas.

Profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

Dada la mortalidad de la EP y las dificultades que entraña su diagnóstico clínico, es decisiva la profilaxis de la TVP y de la EP. Por lo menos un tercio de los enfermos de más de 40 años que se sometan a una intervención de cirugía mayor o que tengan un infarto de miocardio, van a sufrir una TVP y esta cifra todavía es mayor en el caso de la cirugía de la próstata, cadera o rodilla. El tromboembolismo pulmonar se produce en el 5 a 10% de los enfermos que se han sometido a cirugía ortopédica de la cadera o la rodilla.

Heparina

La heparina es la sustancia más conocida y frecuentemente usada para la profilaxis. La dosis ha-

bitual es de 5.000 U SC cada 8 a 12 horas. La heparina es eficaz en los enfermos que al someterse a una intervención de cirugía general están en riesgo elevado de TVP o EP; en los enfermos con infarto de miocardio o en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. En los enfermos de cirugía general se debe empezar a dar la heparina dos días antes de la intervención. A pesar de los temores respecto a esta práctica, no se ha observado mayor tendencia a la hemorragia estadísticamente significativa. Esta pauta con la heparina puede no ser eficaz en los enfermos con procesos malignos urológicos o ginecológicos, ni en las fracturas traumáticas de la cadera, ni en los sometidos a cirugía de la cadera o a prostectomía. En los enfermos sometidos a una técnica electiva de sustitución completa de la cadera, deberá plantearse una dosificación individualizada de la heparina. La administración de heparina debe iniciarse dos días antes de la operación y el TTP debe llevarse hasta el límite superior de la normalidad. Al parecer, esta forma de proceder es eficaz y no aumenta significativamente el riesgo de hemorragia.

La heparina no debe emplearse en la profilaxis de la TVP o la EP en enfermos con alto riesgo de hemorragia durante una intervención de cirugía general, en los enfermos de cirugía ocular o intracraneal ni en los enfermos con traumatismos de la médula espinal.

Dextrano

El dextrano probablemente es eficaz, pero se acompaña de un riesgo bastante alto de inducción de edema pulmonar en los viejos, de reacciones alérgicas y de fácil sangrado con los roces. El dextrano 40 se administra por vía iv, 500 ml antes de la operación y luego a días alternos, hasta que el enfermo empieza a andar. Son candidatos para el tratamiento con dextrano los enfermos intervenidos por fracturas de cadera y los que se someten a una intervención electiva de sustitución completa de cadera.

Heparina con dihidroergotamina

Se administra heparina, 5.000 U, vía SC con 0,5 mg de dihidroergotamina SC que se repite cada 8 a 12 horas. Son candidatos a este tratamiento los enfermos que se someten a intervenciones de cirugía general, de sustitución completa de cadera o los que se operan por una fractura de cadera.

Warfarina en dos tiempos

Hay que dar warfarina por vía oral los diez días anteriores a la intervención programada, prolongando el TP en 1,5 a 3,5 segundos. Después de la intervención, se aumenta la dosis de warfarina hasta que el TP es de 1,5 veces la cifra del control. Son candidatos los que van a someterse a intervenciones de cirugía general por un proceso maligno o los que tienen una historia previa de TVP. La warfarina en dos tiempos también es una pauta conveniente en los enfermos programados para sustitución completa electiva de cadera y en los que han de ser operados de una fractura de cadera.

Compresión neumática de la pantorrilla

La compresión neumática de la pantorrilla es francamente eficaz y se tolera bien. Se debe iniciar antes de la intervención y mantenerse después de ella hasta que el enfermo deambule perfectamente. Es la profilaxis de elección en los enfermos que se someten a sustitución completa de cadera, en la cirugía mayor de rodilla, cirugía prostática, en neurocirugía y en las mujeres sometidas a cesárea.

Son ineficaces para la profilaxis, métodos tales como la aspirina y las medias elásticas sencillas (TED Hose). Cuando no puede emprenderse la profilaxis, a causa de sus contraindicaciones, es conveniente identificar a los enfermos de alto riesgo, para detectar precozmente la TVP subclínica. Las pruebas de detección selectiva comprenden la plethysmografía de impedancia, el doppler ultrasónico y la gammagrafía con fibrinógeno marcado con isótopos.

TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Heparina

También aquí la heparina es el clásico tratamiento de elección en la fase aguda de la TVP o la EP. La sistemática se describe en la Tabla II. En la embolia pulmonar aguda, algunos aconsejan que la dosis de choque inicial de heparina sea mayor (10.000 a 20.000 U de una sola vez, vía iv) y, que dos horas después de esto se inicie el goteo endovenoso continuo de heparina.

A. Velasco

Tabla II. Tratamiento de la trombosis venosa profunda con heparina y warfarina (Coumadin)

Determinar los valores basales del tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial (TTP), el hematocrito y el recuento de plaquetas

↓
Dar una dosis choque de heparina (500 U) vía iv, seguida de un goteo endovenoso de, aproximadamente, 1.000 U/hora

↓
Repetir el TTP a las 4-6 horas y cuantas veces sea necesario después (una vez al día, por lo menos); ajustar la dosis de heparina para mantener el PTT 1,5-2,0 veces lo normal (la dosis habitual de heparina es de 800-1.200 U/hora, pero algunos enfermos necesitan 2.000 U/hora)

↓
La warfarina (Coumadin) puede empezar a darse en cualquier momento del tratamiento con heparina; empezar con 4-10 mg/día. El TP debe determinarse diariamente y el objetivo es que el TP sea 1,2-1,5 veces mayor que el del plasma control (TP total, 14-17 segundos)

↓
Incluso cuando el TP está ya en valores «terapéuticos», el efecto anticoagulante pleno de la warfarina no se logra hasta 3-5 días después. Por tanto, la heparina no deberá interrumpirse hasta después de 4-5 días del tratamiento combinado con ambas

↓
Se seguirá dando la warfarina durante tres meses o hasta que los factores de riesgo hayan sido eliminados

Otros puntos terapéuticos clave:

1. El enfermo no deambulará durante los primeros siete días de tratamiento, para evitar la suelta de coágulos no adherentes.
2. El recuento de plaquetas debe repetirse periódicamente mientras el enfermo está con heparina, porque hay un 10% aproximadamente de casos que sufren una trombopenia inducida por la heparina.
3. Hay muchos medicamentos que tienen interacción con la warfarina. Deberán comprobarse todas las prescripciones y medicamentos restantes, por si tienen una posible interacción, antes de permitir su empleo.
4. La heparina cálcica subcutánea intermitente, cada 12 horas, se puede usar en lugar de la heparina IV continua. Aquí también el TTP deberá mantenerse 1,5-2 veces mayor que el del plasma control.

Adaptado de LINN B J, MAZZA J J, FRIEDENBERG W R. Treatment of venous thromboembolic increase. *Postgrad Med* 1986; 79: 171-180. SENIOR R M. Pulmonary embolism. En: J B Wyngaarden, L H Smith Jr (eds). *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: W B Saunders Company, 1988; 18th ed, 442-450.

Barreras en la vena cava inferior

Hay que aconsejarlas: 1) cuando el diagnóstico de EP está confirmado, pero el tratamiento anticoagulante está contraindicado o ha fracasado, o 2) cuando el enfermo ha sufrido ya una EP masiva, peligrosa para la vida. Con algunos dispositivos, como el filtro de Greenfield, la tasa de recidivas de la EP se puede disminuir hasta el 5%.

Embolectomía quirúrgica

Esta técnica tiene un papel discutido en el tratamiento de la EP. La mortalidad es, por lo menos, del 25%.

Terapéutica trombolítica

Los enfermos hemodinámicamente inestables mejoran más rápidamente con la terapéutica trombolítica que con la heparina. Un estudio ha demostrado que a las dos semanas y al año del tratamiento trombolítico, el volumen de sangre capilar y la DL_{CO} fueron más normales que con la heparina (aunque la mortalidad no fue diferente en los dos grupos tratados). La terapéutica trombolítica debe aconsejarse decididamente en caso de una EP confirmada con inestabilidad hemodinámica.

Estreptocinasa

La estreptocinasa se administra en una dosis de choque de 250.000 U en 30 minutos, seguida de un goteo de mantenimiento de 100.000 U por hora, durante 12 a 24 horas. Los efectos secundarios consisten en hemorragia con necesidad de transfusión en un 4% de enfermos, aproximadamente, sangrado lento de las heridas punzantes, fiebre en un 20% de enfermos y reacciones alérgicas intensas en el 6% de los pacientes. Algunos recomiendan dar 100 mg de hidrocortisona para reducir al mínimo los fenómenos alérgicos.

Urocinasa

La urocinasa puede administrarse en una dosis de choque de 4.400 U/kg, seguida de un goteo de mantenimiento de 4.400 U/kg/hora, durante 12 a 24 horas. Los efectos secundarios consisten en hemorragias en la misma proporción aproximada que se observa con la estreptocinasa, pero las reacciones alérgicas son raras.

Activador tisular del plasminógeno

Su papel y dosificación aún no están claros, y solamente se ha publicado un estudio (*Lancet* 1986; 2: 886-889).

Controles de laboratorio

Antes de iniciar el tratamiento trombolítico, deben controlarse el tiempo de hemorragia, el tiempo de trombina (TT), el TTP y el TP. Cuatro horas después de la dosis de choque inicial, hay que realizar un TT para confirmar que se ha alcanzado el estado de trombolisis (no es preciso comprobar el TT si se ha empleado activador tisular del plasminógeno [ATP]). Toda terapéutica trombolítica debe ir seguida de una anticoagulación con heparina, primero en embolada y después en goteo continuo (para llevar el TTP hasta 1,5 a 2 veces por encima del valor normal).

Contraindicaciones

Las **contraindicaciones absolutas** son: hemorragia interna en actividad, enfermedades cerebrovasculares graves, ictus, cirugía intracranial y ocular, y traumas craneales en los dos meses anteriores. Las **contraindicaciones relativas** se aplican a los enfermos que están en los diez primeros días de una intervención de cirugía mayor; los que han sufrido un trauma, biopsia de un órgano, reanimación cardiopulmonar con fracturas de costillas o técnica diagnóstica invasiva; además, a las embarazadas, y a los que tienen una hipertensión importante o un trastorno previo de la coagulación.

BIBLIOGRAFÍA

- HYERS T M. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1986; 89: 265-355.

- KRYDA M J, WEIR G J Jr. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Postgrad Med* 1986; 79: 138-148.
- LEVINE M N. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. *Chest* 1986; 89: 165-225.
- LINN B J, MAZZ J J, FRIEDNENBERG W R. Treatment of venous thromboembolic disease. *Postgrad Med* 1986; 79: 171-180.
- MOSER K M. Preventing pulmonary thromboembolism in pregnancy. *J Respir Dis* 1988; 17: 24.
- RASKOB G E, HULL R D. Deep venous thrombosis: Can you prevent it? *J Respir Dis* 1986; 71: 77.
- ROBERT J T. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA* 1986; 256: 744-749.
- SAUTTER R D. Etiology and prevention of thromboembolic disease. *Postgrad Med* 1986; 79: 159-166.
- VALENZUELA T D. Pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 209-213.
- VERSTRAETA M, COLLEN D. Thrombolytic therapy in the eighties. *Blood* 1986; 67: 1529-1541.

Monografías y revisiones

- KATZUNG B G. *Terapéutica Clínica*. Buenos Aires: Ed Médica Panamericana, 1993; 2.^a ed.
- GRAHAME-SMITH D G, ARONSON J K. *Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. Oxford: Oxford University, 1992.
- LARSON E B, RAMSEY P G. *Terapéutica Médica del Manual Cecil de Medicina Interna*. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1991.
- SÁNCHEZ DE LA CUESTA F, CRUZ J P DE LA. Farmacología de la coagulación sanguínea. En: *Velázquez Farmacología*. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1993; 16.^a ed, 689-718.
- VELASCO A, GONZÁLEZ J L, ÁLVAREZ F J. *Introducción a la Farmacología cardiovascular y respiratoria*. Barcelona: Sandoz SAE Ediciones, 1983.
- VELASCO A, BENEIT J V. *Farmacología Pregrado*. Madrid: Luzán 5 SA de Ediciones, 1989.
- VELASCO J L, BENEIT J V. *Farmacodinamia Pregrado*. Madrid: Luzán 5 SA de Ediciones, 1993.
- VELASCO A. *Compendio de Farmacología Aplicada y Terapéutica Clínica*. Barcelona: JR Prous Editores Internacionales, 1992.
- ANSELL J E. *Manual de Hemostasia y trombosis: Enfoque diagnóstico y terapéutico*. Barcelona: Salvat Editores SA, 1989.

Otras medidas profilácticas. Resultados de la profilaxis**Antonio Delgado Lacosta**

Adjunto Servicio Medicina Interna
Centro de Rehabilitación FREMAP (Majadahonda)

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso, que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), es la tercera vasculopatía sistémica en frecuencia después de los síndromes isquémicos coronarios y los accidentes vasculares cerebrales.

La trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar son complicaciones frecuentes y graves del período postoperatorio. En ausencia de medidas preventivas, un operado de cada tres (33%) desarrollará una TVP clínica o subclínica en cirugía general y uno de cada dos (50%) lo hará en cirugía traumatológica de miembro inferior, con una incidencia especialmente alarmante en cirugía de rodilla y de cadera (50-80%). La incidencia del embolismo pulmonar fatal varía entre un 0,8% para la cirugía abdominal y un 5,9% en la cirugía de cadera por fractura (Tabla I).

La incidencia de EP «teóricamente detectables», a la vista de los resultados de autopsias (hasta un 60% en fallecidos en hospital por cualquier proceso) y de un reciente meta-análisis publicado (donde un 2% de los pacientes sometidos a cirugía general que no recibieron profilaxis anti-trombótica fallecieron por EP) es mucho mayor aún.

Tabla I. Incidencia de TVP post-cirugía

Tipo de cirugía	Incidencia TVP
Cirugía de rodilla	75%
Cirugía por fractura de cadera	60%
Cirugía electiva de cadera	50-55%
Prostatectomía retropubica	40%
Cirugía general abdominal	30-35%
Cirugía ginecológica	25-30%
Neurocirugía	20-30%
Resección postraumática transuretral	10%
Hernia inguinal	10%

Esto revela que existe, por un lado una subestimación de los casos de EP en poblaciones previamente sanas al someterse a un procedimiento quirúrgico electivo o a una cirugía derivada de un traumatismo ocasional, debida a la falta de metodología simple para la detección de émbolos, pero también existe una sobreestimación, ya que la incidencia de los casos derivados de pacientes hospitalizados por procesos graves es alta y se ha extrapolado erróneamente a la población general.

Un índice de mortalidad mayor del 1% es considerado elevado y más si es en cirugía mayor de cualquier tipo en sujetos previamente «aceptablemente» sanos. Los cirujanos suelen desconocer estos datos, debido a que «la mayoría no están convencidos por las pruebas existentes», la muerte suele sobrevenir tras el alta hospitalaria, no hay evidencia de autopsia por lo que la muerte se atribuye a otras causas y porque, en caso de llegar al hospital, suele ingresar en otro servicio o ser tratado por otros médicos. Esto explica el hecho de que solamente una cuarta parte de los cirujanos de EE UU y la mitad de los europeos utilicen medidas profilácticas en cirugía general.

Los índices han permanecido invariables en los últimos 25 años. Los trabajos más recientes lo explican por el hecho de que la cirugía actual tiene a operaciones más complejas en gente de mayor edad y por ello de más riesgo, lo que ha contra-balanceado el descenso que provocó el uso de medidas generales (deambulación precoz, etc.) en los enfermos.

Para el cirujano considerado individualmente puede que estas cifras sean bajas (no más de 1-4 pacientes al año), pero valorando el problema globalmente debe estimarse como muy importante. La mortalidad anual en España se calcula en unas 8.000 personas, cifra equivalente al pasaje de 15 aviones tipo «Jumbo». Además del riesgo de muerte súbita, no hay que olvidar el síndrome postflebitico que queda como secuela en muchos casos y que es causa de discapacidad.

Estudios clínicos y post-mortem han mostrado una asociación de más del 70% entre EP y TVP de miembros inferiores y se admite que la mayoría nacen en los lagos venosos de la pantorrilla y que, hasta un 20% de los mismos progresan hacia venas proximales, siendo éstos los que tendrían suficiente entidad para producir EP clínicamente significativa. Por ello, la TVP debe ser considerada la causa subyacente de los episodios de EP en la práctica totalidad de los pacientes postquirúrgicos. Si la TVP postquirúrgica puede ser prevenida, la mayoría de los casos de EP podrían ser evitados.

Por otro lado, estudios con fibrinógeno marcado han demostrado que la mayoría de los trombos se localizan a nivel de la pantorrilla y que éstos se forman en el momento de la cirugía, por lo que hay que actuar desde el período preoperatorio para la profilaxis.

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE DE ALTO RIESGO

Es claro que el tipo de cirugía implica en sí mismo un riesgo más o menos elevado de TVP para el paciente. Pero también es indudable (y ha sido reflejado en múltiples estudios) que existe un gran número de pacientes que presentan mayor riesgo de complicación tromboembólica que otros. Desafortunadamente los hallazgos clínicos no se han mostrado útiles como predictores absolutos del riesgo de TVP (sensibilidad del 14-75% y especificidad del 4-21%), aceptándose, en general, que más de la mitad de las TVP son asintomáticas y que la mitad de los EP no tienen trombo demostrable.

Tampoco parece existir un método analítico que sea un «predictor absoluto de riesgo», aunque el desarrollo de algunos «índices» obtenidos por la valoración conjunta de criterios clínicos y variables analíticas (edad, obesidad, fibrinógeno, antitrombina III, tiempo de lisis de euglobulinas, PDF, etc.) está siendo objeto de múltiples estudios, con resultados esperanzadores, en la identificación preoperatoria de los pacientes con riesgo. Por ejemplo, Sue-Ling y cols han desarrollado un índice simple ($I = -11,5 + [0,113 \times EDAD] + [0,006 \times TIEMPO DE LISIS DE EUGLOBULINAS]$) con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 63% para predecir TVP, aunque adscribió erróneamente al grupo de riesgo un 17% de pacientes que no presentarían TVP.

De todas maneras, numerosos factores pueden ser considerados a la hora de asignar un nivel de riesgo a un paciente:

- **Edad:** Es, posiblemente, el factor general más importante y se comporta de forma independiente al resto de factores. Todo paciente por encima de los 40 años de edad debe ser considerado con riesgo postquirúrgico adicional.

- **Enfermedad neoplásica:** Bien como proceso asociado o bien como causa de la cirugía, incrementa el riesgo.

- **Infección:** Si es intercurrente a la cirugía, y más si es por gram negativos, incrementa sustancialmente el riesgo.

- **Obesidad:** Incrementa los riesgos quirúrgico, anestésico y tromboembólico del paciente.

- **TVP/EP previas:** Parece que la historia previa en el paciente o en su familia incrementaría el riesgo.

- **Venas varicosas:** Su presencia supone la existencia de un trastorno de retorno y favorece la aparición de TVP.

- **Traumatismos:** Como causa de intervención.

- **Reintervención quirúrgica:** Se asocia a mayor riesgo.

- **Tipo de anestesia:** La general conlleva mayor riesgo que la anestesia epidural o local.

- **Duración de la operación:** Parece ser significativa a la hora de decidir el riesgo, aunque la duración se asocia a la presencia de otros factores de riesgo en el paciente.

- **Terapia con estrógenos:** Incluido el uso habitual de anticonceptivos orales, en particular si la mujer es fumadora. Se relaciona con un aumento de 7 a 10 veces del riesgo de TVP/EP. Siempre que se pueda, debe interrumpirse la medición un mes antes de la cirugía y, aún así, usar medidas preventivas.

- **Cirugía por transplante renal:** El riesgo elevado se mantiene meses después de la intervención y no se relaciona con el rechazo del órgano.

- **Cirugía por escoliosis:** Conlleva un mayor riesgo durante y después de la cirugía; este riesgo es independiente de otros factores que puedan estar presentes en el paciente.

- **Inmovilización total o parcial por traumatismo espinal o ACVA:** Es otro factor independiente de mayor riesgo en la cirugía.

- **Embarazo y período post-parto:** Sobre todo en los casos en que la mujer ha tenido que guardar reposo en cama a causa de un cuadro de preeclampsia o eclampsia, ha precisado cesárea o tiene antecedentes de TVP/EP.

- **Cardiopatías:** como el infarto agudo de miocardio (más si afecta a cavidades derechas), la insuficiencia cardiaca congestiva, la endocarditis o la fibrilación auricular crónica, se han asociado a un riesgo, en algunos casos independiente, mayor (50-70%).

- **Alteraciones congénitas o adquiridas del sistema fisiológico anticoagulante/fibrinolítico:** Déficits de antitrombina III, de proteína C, de proteína S, de plasminógeno y/o de su activador tisular, presencia de anticuerpos antifosfolípidos o de material tromboplástico circulante, etc. Estas alteraciones aumentan el riesgo por sí mismas y son la causa del aumento de riesgo en otros casos como en la toma de anticonceptivos orales, sepsis, lupus eritematoso, adenocarcinomas, etc.

- **Enfermedad pulmonar crónica:** La inmovilización a que se ven sometidos estos pacientes supone un aumento de riesgo. Si precisan ingresos en UVI, la incidencia de EP mortal oscila entre el 13 y el 27%.

Varios factores de riesgo pueden concurrir en un mismo paciente. Análisis multivariados han sido realizados para valorar el riesgo global de un paciente, aunque no es posible un análisis numérico extensivo a todos los pacientes.

GRUPOS DE RIESGO

En base a la diferente incidencia de TVP/EP encontrada con los distintos métodos de estudio no invasivos y con objeto de facilitar la elección de profilaxis farmacológica y/o física en la práctica clínica, se clasifica a los enfermos según sus características en distintos niveles de riesgo:

Bajo riesgo

Incidencia baja (< 1% de TVP y < 0,01% de EP):

- Menores de 40 años/cirugía menor no complicada y sin factores de riesgo aparentes.

- Mayores de 40 años sin factores de riesgo y con cirugía de menos de treinta minutos de duración.

Riesgo moderado

Incidencia de TVP del 10-40%, de EP fatal del 0,1-0,8%:

- Mayores de 40 años con insuficiencia cardíaca y/o infarto agudo de miocardio, o sometidos a cirugía abdominal, pélvica o torácica «mayor» (más de treinta minutos de anestesia general).

- Pacientes neuroquirúrgicos (fosa posterior y sin déficit motor).

- Cirugía urológica transuretral.

Alto riesgo

Incidencia elevada de TVP ($\geq 40\%$), TVP proximal de 6-30% y EP del 1-5%:

- Mayores de 40 años con historia reciente de TVP/EP y sometidos a cirugía general.

- Cirugía amplia pélvica o abdominal por neoplasia.

- Cirugía ortopédica mayor de miembros inferiores, incluyendo la cintura pélvica.

- Neurocirugía supratentorial y/o con déficit motor asociado.

Como grupo especial, que comparte características de los grupos anteriores, se encuentra el **enfermo crítico**, en el que además de plantearse con frecuencia dificultades para la detección de TVP/EP así como mayor intensidad de efectos adversos de ciertas profilaxis, inciden en él factores adicionales de riesgo, algunos de ellos estrechamente relacionados con procedimientos terapéuticos (ventilación mecánica, cateterismo de venas centrales, marcapasos, etc.).

La ventilación mecánica interfiere el retorno venoso y la sedación/relajación muscular inducen venodilatación e inmovilidad. El cateterismo venoso central y la medicación infundida por él producen daño endotelial y actúa como factor de soporte del material trombótico, en relación con la duración de la cateterización. El riesgo de suelta del trombo es grande en el momento de retirar el catéter. Un estudio de necropsias de 142 adultos con catéter de Swan-Ganz encontró trombos adheridos en el 20% y un 4% más tenían trombo y hemorragia en ventrículo derecho asociados al catéter. La incidencia de EP en enfermos con cateterismo de extremidades inferiores (marcapasos transitorio, por ejemplo), se ha estimado superior al 50%.

En el politraumatizado agudo coinciden lesiones severas que predisponen a la TVP (fracturas de huesos largos de MMII y/o pelvis, necesidad de cirugía mayor, ventilación mecánica, etc. con otras que contraindicen la profilaxis farmacológica o la hacen de alto riesgo de hemorragia (lesiones intracraneales, medulares, rotura de vísceras abdominales, hemorragia retroperitoneal, etc.) y/o las medidas físicas (imposibilidad por férulas, osteosíntesis, tracciones...). La incidencia de TVP del enfermo de UVI es terriblemente elevada, oscilando según las series entre el 20 y el 90%. En estos casos se recomienda la interrupción profiláctica de la vena cava inferior mediante un filtro intraluminal.

El enfermo con TCE como lesión única tiene una incidencia de TVP del 40% y de EP mortal del 2-3% (triple que el paciente quirúrgico de alto riesgo), lo que ha sido atribuida a la liberación de tromboplastina cerebral al torrente sanguíneo, lo que activaría la cascada de la coagulación.

MODOS DE PROFILAXIS

Resulta incuestionable que en una enfermedad que cursa en un 50% de los casos de forma clínicamente asintomática y que, cuando presenta síntomas, entre el 50 y el 10% de las ocasiones lo hace en forma de tromboembolismo pulmonar, el papel de la profilaxis es básico.

Se denomina profilaxis primaria a los procedimientos físicos y farmacológicos enfocados a prevenir TVP y EP, y profilaxis secundaria al diagnóstico precoz de la TVP o del EP para evitar TP recurrente (se estima que un 50% de las TVP proximales no tratadas o EP, hay recurrencias de éste, siendo mortales la mitad de ellas).

Los métodos profilácticos frente a TVP/EP se pueden clasificar en base al patrón fisiopatológico del proceso, lo que resumimos en la Tabla II.

La profilaxis ideal sería aquella capaz de cumplir los siguientes requisitos: eficacia, ausencia de complicaciones, bajo coste económico, requerimiento de escasa monitorización, facilidad de utilización, buena aceptación por parte de los enfermos y del personal sanitario, aplicable a todo tipo de pacientes y capaz de cubrir todo el período de riesgo que, en los pacientes quirúrgicos, va desde el momento de la intervención hasta el séptimo-décimo día del postoperatorio.

Tabla II. Profilaxis de TVP/EP

Métodos físicos anti-éstasis venoso:

- Deambulación precoz.
- Elevación de los MMII.
- Masajes de drenaje gemelar.
- Vendaje compresivo/medias compresivas graduadas.
- Compresión neumática intermitente.
- Anestesia epidural.
- Estimulación muscular eléctrica.
- Compresión neumática en pies.

Fármacos que alteran la función plaquetaria:

- Dextrano.
- Ácido acetil-salicílico.
- Dipiridamol.
- Trifusal.
- Ticlopidina.

Anticoagulantes:

- Anti-vitamina K orales: dicumarínicos.
- Heparina (cálcica/sódica; dosis bajas/ajustadas).
- Heparinas de bajo peso molecular.
- «Heparinoides».

Fibrinolíticos.

Clipaje de la vena cava inferior.

Combinaciones de los anteriores.

La valoración de la eficacia de los diversos métodos de profilaxis encuentra numerosos escollos derivados de los problemas metodológicos de los estudios para poder ser comparados como el tipo de aleatorización, criterios de inclusión y exclusión, métodos objetivos de diagnóstico de EP y de seguimiento, método diagnóstico de TVP (en general, se prefiere el test de fibrinógeno marcado con ^{125}I en cirugía general y la flebografía en cirugía ortopédica), etc.

En los estudios denominados metaanálisis, de comparación de trabajos publicados sobre un mismo tema, se tiene en cuenta la variabilidad del muestreo dentro de cada estudio particular. Esta varianza interestudio permite una aproximación estadística a las diferencias entre las poblaciones de cada ensayo y sus niveles basales asociados de riesgo. Aunque se deben descartar estudios en los que intervengan poblaciones muy distintas (por ejemplo en nuestro caso, estudios con pacientes neoplásicos) que puedan comportar un sesgo, éste siempre debe considerarse como una posible explicación de los hallazgos, ya que algunas publicaciones pueden aportar datos incompletos referentes a los pacientes, tal vez porque no hayan encontrado diferencias significativas entre el grupo de control y el de tratamiento. Este sesgo es altamente improbable en los casos de tratamientos que cuentan con más de diez estudios, pero podría explicar las frecuencias inferiores a las esperadas en los tratamientos combinados.

Entre las **medidas de carácter general** que pueden reducir la incidencia de complicaciones tromboembólicas se hallan:

- Modificación de los factores de riesgo comentados, como pérdida de peso en obesos, etc.
- Evitar la inmovilización quirúrgica.
- Utilización de la anestesia local o regional si la general no es indispensable.
- Reducción al mínimo del trauma quirúrgico.
- Mantener la volemia durante y después de la cirugía, a fin de conservar el hematocrito dentro de valores normales.

Métodos físicos

Deambulación precoz

Ampliamente utilizada en enfermos de bajo riesgo, es aceptada como medida útil pero, en los últimos años, no se han publicado estudios que comparen su eficacia con placebo u otros métodos de profilaxis. Por otra parte no hay que olvidar sus riesgos potenciales, entre los que se encuentran la retirada precoz de otras medidas y la

A. Delgado Lacosta

adopción de posturas anómalas en enfermos con escasa movilidad.

Elevación de miembros inferiores.

Masajes de drenaje gemelar.

Vendajes compresivos

Medios fisioterápicos para favorecer el drenaje venoso, dependen en gran medida de la habilidad del técnico al aplicar el vendaje o dar el masaje. La elevación de los pies de la cama (y no el poner almohadillas en las piernas, que comprimen las masas gemelares dificultando el retorno y provocan hiperextensión de la rodilla, consiguiendo el efecto contrario al deseado) es un método simple, pero está contraindicado en casos de patología cardiaca o respiratoria.

Medias compresivas graduadas

Diseñadas para ejercer mayor compresión a nivel del tobillo (unos 18 mmHg) que en los muslos (8 mmHg) para crear un gradiente de presión que favorezca el retorno venoso. Algunos ensayos clínicos han mostrado su eficacia en la prevención de TVP en enfermos de bajo y de moderado riesgo en comparación con la compresión neumática. Sin embargo, son insuficientes en situaciones de alto riesgo, debido a la activación de factores trombogénicos. No está precisado el tiempo que el enfermo debe llevar puestas las medias, pero es razonable que su uso se prolongue hasta la deambulación completa.

Compresión neumática intermitente

Se caracteriza por la insuflación periódica de un balón colocado alrededor de la pantorrilla. Este modelo simple se elige para pacientes de riesgo moderado en cirugía general, neurocirugía o cirugía prostática, pero está contraindicado en casos de isquemia periférica o con TVP activa, recomendándose realizar un estudio no invasivo de detección de TVP antes de colocar el balón.

El sistema previene la TVP por aumento de la velocidad del flujo de retorno hasta un 180%. Algunos trabajos sugieren en la posible capacidad de estimular la actividad fibrinolítica endógena al conseguirse una reducción de TVP del 44% frente a un grupo control tras colocar el balón en los brazos y no en las piernas en el grupo de estudio.

Se han diseñado sistemas de balones conectados en serie y que aplican compresión secuencial de tobillos a pantorrillas y de éstas a muslos (hasta en un 240%). Estarían especialmente indicados en cirugía ortopédica en la que los movimientos de rotación del fémur pudieran tor-

sionar y/o lesionar la vena femoral, estimándose la reducción del riesgo en un 70% si se usan intra y postoperatoriamente.

Este procedimiento está muy indicado en situaciones de alto riesgo de hemorragia para aplicar profilaxis farmacológica, como en los pacientes críticos, pero llama la atención su escasa introducción en las UCI's, probablemente por lo engorroso de su uso y porque sólo se puede aplicar a un paciente.

Anestesia epidural

Con su uso se ha observado, en cirugía ortopédica, una reducción de TVP (48% con ella frente a 64% tras anestesia general) y aún mayor si se valora sólo la TVP proximal (4% frente a 9%). Este efecto antitrombótico se ha atribuido a alteraciones de la función plaquetaria y fibrinolítica inducidas por la anestesia epidural sumadas a un efecto reductor del tono venoso que favorece el flujo sanguíneo en las extremidades inferiores. Otros efectos adyacentes sería la mayor y más precoz movilidad, la posibilidad de mayor ingestión de líquidos y la analgesia más duradera que permite este tipo de anestesia.

Electroestimulación de los músculos de la pantorrilla

Consiste en la estimulación intermitente de la bomba muscular para favorecer el retorno venoso. Sus resultados están pendientes de nuevos estudios con series amplias.

Compresión neumática en pies

Tras el descubrimiento de un plexo venoso situado en la planta del pie que actúa como una potente bomba impulsora venosa activada por soporte de carga independiente de la acción muscular, se han diseñado dispositivos impulsivos neumáticos de la misma para impulsarla de forma artificial. Los resultados preliminares parecen ser esperanzadores: aunque la reducción de la incidencia de TVP parece ser similar al uso de medias, se ha mostrado muy eficaz en la reducción de la extensión de la TVP y ha disminuido la tumefacción postoperatoria, la presión compartimental y ha mejorado el dolor, probablemente por mejorar el flujo arterial.

Todas estas medidas pueden desarrollar efectos beneficiosos en pacientes de bajo riesgo y, combinadas con otras medidas en los pacientes de elevado riesgo de TVP. Sólo la compresión elástica de MMII goza de amplia aceptación en la actualidad. Ninguno de los métodos físicos

Tabla III. Efectividad de la profilaxis de TVP postprótesis de cadera

Método preventivo	Número estudios	Total pacientes	% TVP	Reducción del riesgo (%)
Controles sin tratamiento	8	394	52	—
Medias elásticas	2	137	38	27
Compresión MMII	2	109	24	54
Dextrano 70	6	257	30	43
Aspirina	2	141	52	0
Anticoagulante oral	3	162	19	64
Heparina dosis bajas	6	257	34	34
Heparina dosis ajustadas	3	118	11	79
Heparina + ergotamina	3	223	37	28
Heparina de bajo Pm	7	621	16	69

Metaanálisis modificado de TRIGO y cols (1992) y GALLUS (1990)

Tabla IV. Efectividad de la profilaxis de TVP en cirugía general

Método preventivo	Número estudios	% TVP	Reducción del riesgo (%)
Controles sin tratamiento	31	27	—
Medias elásticas ..	8	11,1	58,9
Compresión MMII ..	8	17,6	34,8
Heparina dosis ajustadas	31	9,6	64,4
Heparina + ergotamina	4	9,9	63,3
Heparina + medias ..	2	6,3	76,7
Medias + compresión	4	4,5	83,3

Metaanálisis modificado de Colditz y cols (1986)

existentes han demostrado reducir significativamente la incidencia de EP (mortal y no mortal) en pacientes quirúrgicos y, aunque es razonable suponer que puedan tener efecto beneficioso, éste es de menor magnitud que el derivado de la profilaxis farmacológica.

Profilaxis farmacológica

Dextranos

Disminuyen la adhesividad plaquetaria por aumento de la negatividad eléctrica en su superficie, reduciendo la actividad procoagulante del factor VII y la viscosidad sanguínea, así como haciendo más susceptible la red de fibrina a las plas-

mina. Se ha considerado útil en pacientes con moderado riesgo quirúrgico con contraindicación para la heparina y en la cirugía electiva de cadera (riesgo del 22% de TVP). Su uso implica algunos inconvenientes (sobrecarga de volumen, reacciones de hipersensibilidad y fracaso renal agudo) que lo contraindican en la insuficiencia cardíaca y en el enfermo crítico.

Antiagregantes plaquetarios

Son sustancias que, por diversos mecanismos, actúan alterando la función plaquetaria. La mayoría de estudios se han centrado en la prevención de la enfermedad cardiovascular y vascular cerebral, con resultados poco satisfactorios.

Ácido acetil-salicílico

Inhibe la síntesis de tromboxano A₂ y, con ello, la función plaquetaria. Aunque algunos estudios no encontraron diferencias significativas, otros ensayos internacionales y estudios realizados en España han mostrado su utilidad en cirugía ortopédica. Entre sus inconvenientes figuran el hecho de precisar unas 72 horas para comenzar a actuar (estudios realizados por nuestro grupo), sus problemas secundarios digestivos y la falta de estudios que determinen la dosis óptima.

Dipiridamol

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa impidiendo la fragmentación del AMP cíclico a AMP, inhibiendo de esta forma la activación de las plaquetas.

Los estudios para valorar su eficacia han sido siempre realizados en combinación con el AAS ya que el potente efecto vasodilatador del dipiri-

A. Delgado Lacosta

damol (con alta incidencia de efectos secundarios si se usa a las dosis necesarias para ser antiagregante) se sumaría el antiagregante del AAS. No se han visto ventajas de esta asociación en comparación con el AAS sólo, en prevención de coronariopatías. Si se indica en la prevención de trombosis por contacto de la sangre con una superficie distinta del endotelio vascular, como las válvulas cardíacas artificiales.

Trifusal

Inhibe la adhesividad de las plaquetas a las superficies lesionadas, bloqueando la actividad de la ciclooxigenasa (vía del tromboxano A₂) y de la fosfodiesterasa plaquetaria, aumentando los niveles de AMP cíclico, respetando la producción de prostaciclina en la pared vascular.

Entre sus problemas destaca la mala tolerancia digestiva, el que no esté probada su inocuidad en embarazadas y el que precisa 48 horas para ejercer su acción desde el comienzo de su administración.

Ticlopidina

Su mecanismo de acción es incierto, pero parece probable que sus efectos guarden relación con sus acciones sobre la membrana de las plaquetas, bloqueando los receptores específicos para el factor Von Willebrand y para el fibrinógeno, alargando el tiempo de sangría.

Ha sido restringida a uso hospitalario con la única indicación de «preventivo de la trombosis en circulación extracorpórea y en hemodiálisis», debido a la aparición de algunos efectos secundarios de importancia (neutropenia), aunque raros.

Precisa ser administrado con 48 horas de intervalo para ejercer su acción, y parece ser menos gastroresivo que Trifusal.

Anticoagulantes orales

Previenen la TVP inhibiendo los factores de la coagulación vitamina K-dependientes (II, VII, IX y X). El tiempo medio necesario para ser eficaz es de 4-5 días y debe monitorizarse mediante el tiempo de protrombina, lo que lo hace engorroso.

Las principales complicaciones de los dicumarínicos son las hemorragias. La probabilidad de hemorragia aumenta en presencia de hepatopatías o nefropatías graves, alcoholismo y neoplasias. No hay que olvidar las frecuentes interacciones medicamentosas. El riesgo aumenta paralelamente al ascenso del tiempo de protrombina. La hemorragia cede al suspender la medicación, pero puede ser necesario administrar vitamina K

parenteral e, incluso en los casos de peligro vital, crioprecipitados o plasma fresco.

Heparina a bajas dosis

La heparina ajustada para prolongar el tiempo parcial de tromboplastina activada 1,3-1,5 veces constituye una alternativa válida en enfermos de alto riesgo, habiéndose observado una reducción de TVP del 39% con heparina a dosis fijas al 13% en el grupo de dosis ajustadas, destacando el descenso de TVP proximal (del 32 al 5%).

La heparina cárquica (a dosis de 5.000 U/12 horas) inhibe los factores XII, XI, IX y trombina actuando mediante la antitrombina III. Su eficacia se ha establecido en múltiples ensayos.

La hemorragia es el efecto secundario más importante de la heparina: 5-10% de los enfermos. Los lugares más comunes de sangrado son los tractos gastrointestinal y genitourinario (a veces desenmascara un cáncer oculto), seguidos por retroperitoneo y zonas afectadas por traumatismos. La hemorragia más grave es la del sistema nervioso central y el pico de mayor incidencia se ve al tercer día de tratamiento. La hemorragia cede al suspender la administración, pero, en las hemorragias intracraneales o en las masivas con amenaza para la vida del paciente, se puede dar protamina para revertir de inmediato los efectos de la heparina. La heparinización prolongada, incluso a dosis que no produzcan hemorragia, puede causar osteopenia, osteoporosis y fracturas óseas patológicas.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Moléculas de peso molecular menor de 8.000 daltons, son objeto de gran interés en la actualidad. Actúan inactivando el factor X_a mediante su unión a la antitrombina III (con mayor intensidad que con heparina a bajas dosis); tienen menor efecto anticoagulante por su menor actividad antitrombínica; tienen baja anionicidad por lo que apenas interfieren la función plaquetaria y tienen una prácticamente nula tendencia a inducir plaquetopenia. Se absorben rápidamente, siendo su biodisponibilidad más prolongada.

El resultado es un mayor efecto antitrombótico con menor actividad anticoagulante y, por tanto, menor riesgo hemorrágico. Son cómodas al administrarse una sola vez al día. Se ha sugerido que las HBPM liberan factor activador tisular del plasminógeno que, sintetizado por las células endoteliales, aceleraría la lisis de los trombos existentes.

Un análisis de cuatro ensayos clínicos en cirugía ortopédica mostró una reducción de la inci-

dencia de TVP del 30% comparada HBPM con heparina a bajas dosis, siendo la reducción del 50% considerando las TVP proximales.

En catorce ensayos en cirugía general con dos grupos comparando HBPM ($n = 3.932$) con heparina no fraccionada ($n = 3.168$) se observó TVP en el 4,2 y 5,6% respectivamente (reducción del riesgo relativo del 25%), sin aumento de hemorragias.

Otro metaanálisis de quince trabajos en cirugía de cadera incluía a 1.411 pacientes con HBPM frente a 1.365 que recibieron diferentes tipos de profilaxis. Se observó TVP en el 14,8 y 26,2% respectivamente, con una reducción del riesgo relativo del 43,5%. Si se compara sólo HBPM con heparina a dosis ajustadas, la reducción del riesgo relativo fue sólo del 7,8%, pero hubo una reducción mucho mayor de TVP proximales y de EP.

En pacientes de riesgo medio se aconseja usar dosis estándar una vez al día, pero en los de alto riesgo se tiende a emplear dosis relacionadas con el peso del enfermo. Otra posible indicación sería la profilaxis en los pacientes no quirúrgicos, sobre todo en procesos neurológicos que implican inmovilización, tales como los ictus, paraplejias y tetraplejias, en ancianos encamados, en las insuficiencias cardíacas y en las enfermedades pulmonar obstructiva crónica, vascular periférica y en las angioplastias. También se ha usado en hemodiálisis y en la coagulación intravascular diseminada. Se utilizan las mismas dosis que para cirugía general con buenos resultados. En estudios realizados en pacientes con lesión medular se han comunicado importantes reducciones del riesgo sin aumento de complicaciones hemorrágicas.

Entre sus inconvenientes destaca la amplia variabilidad de HBPM (más de 80) que difieren entre sí por el tamaño molecular y su relación dosis/actividad anti-factor X_a . Esto hace difícil su uniformación y la determinación de las dosis óptimas. Tampoco existen pruebas de laboratorio para monitorizar su acción; parece ser que la actividad anti-factor X_a sólo dura unas ocho horas, por lo que deben existir otros mecanismos antitrombóticos adicionales distintos a la inhibición del factor X_a .

La incidencia de efectos adversos (hemorragia, etc.) es menor que con la heparina. Cuando se utilizan dosis elevadas para tratamiento de TVP y/o EP, la tasa de hemorragias graves (0,5%) es mucho menor que con heparina no fraccionada (5%). No se han comunicado casos de hemorragia en el lugar de punción de la anestesia epidural en enfermos críticos cuando la HBPM se pone una hora después de la punción.

OTROS PROCEDIMIENTOS

Filtros en la vena cava inferior

La interrupción percutánea de la vena cava inferior mediante la implantación de cualquiera de los tipos de filtros actuales, temporales o definitivos, es una técnica sencilla en manos experimentadas y con nula mortalidad y escasa morbilidad. Está indicada su colocación en los casos en los que esté contraindicada la anticoagulación o en los que, a pesar de ella, persistan episodios de EP o progrese la TVP. También está indicado su uso profiláctico en los pacientes de alto riesgo por sus condiciones basales (cor pulmonales, edad avanzada, obesidad, neoplasia, hipercoagulabilidad, trombosis ileo-cava) que van a requerir cirugía ortopédica de MMII. Trastornos por éstasis venosos postimplantación se observan hasta en el 50% de los pacientes.

Terapias combinadas

La combinación de diversas medidas profilácticas puede reducir la incidencia de complicaciones con más eficacia. Estos aspectos están en estudio en la actualidad para encontrar la combinación mejor y más rentable.

En la mayoría de los estudios donde se realizó profilaxis, y en un reciente metaanálisis, se ha evidenciado un aumento de complicaciones hemorrágicas menores (del orden del 2% de aumento de hematomas en la herida quirúrgica) que se considera bajo. No existe evidencia de aumento del sangrado grave, quirúrgico y postquirúrgico, ni siquiera en cirugía ortopédica, donde las complicaciones hemorrágicas intraarticulares han sido una obvia preocupación, que podrían hacer inaceptable la profilaxis con heparina.

La profilaxis mecánica y la farmacológica se deben considerar complementarias y no competitivas. Con todo, más importante que cualquier medida profiláctica específica, es la necesidad de que se clasifique a cada paciente por su riesgo de TVP/EP tan automáticamente como se registran los signos vitales en el momento del ingreso del paciente. La colaboración de los médicos y enfermeras en esta valoración permitirá la aplicación rutinaria del protocolo profiláctico idóneo para cada paciente y cada intervención.

PROTOCOLOS DE PROFILAXIS

Los protocolos de profilaxis de la tromboflebitis se han establecido a partir de la identificación

A. Delgado Lacosta

de los factores de riesgo estadísticamente más frecuentes. La asociación progresiva de los mismos en las diversas situaciones clínicas (postoperatorios, enfermedades crónicas, tipo de intervención, etc.) permiten establecer una gradual adopción de medidas profilácticas, que quedan referidas en la Tabla V.

Sin duda existen innumerables protocolos de prevención de la enfermedad tromboembólica, en función de los diversos grupos, que difieren entre sí; pero en lo que existe total unanimidad es en el hecho de que cuando se adoptan tales medidas, la incidencia de tromboflebitis y de tromboembolismo pulmonar disminuye de forma estadísticamente incuestionable.

Por otra parte, con frecuencia se descuida continuar con la profilaxis de TVP en los enfermos dados de alta hospitalaria, cada vez más precozmente, y en los que perduran factores de riesgo.

CONSIDERACIONES MÉDICO-LEGALES

La existencia de demandas contra médicos, alegando accidentes anestésicos, obstétricos o postquirúrgicos está «a la orden del día». En época de recesión económica los afanes rentistas de los pacientes se acentúan. Es sólo cuestión de tiempo el que los familiares de una paciente sin profilaxis, asesorados por gabinetes mixtos abogados/médicos (cada vez más numerosos), cuestionen la falta de medidas profilácticas. Aunque se argumente en la defensa que «no se quiso aumentar el riesgo de hemorragia del enfermo», muchos expertos podrían declarar que el riesgo

Tabla V. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica

Nivel I:

- Deambulación precoz.
- Elevación pies camas.
- Masajes de drenaje gemelar.
- Vendaje elástico de MMII.
- Compresión impulsiva del pie.
- Antiagregantes plaquetarios.

Nivel II:

Todos los del nivel I más:

- Heparina sódica a dosis ajustadas.
- Heparina cálcica: 0,3-0,4 cc/subcut.
- Heparinas de bajo peso molecular.

Nivel III:

Todos los del nivel II, más:

- Clipaje de la vena cava inferior.

de sangrado es muy pequeño con los preparados actuales, comparado con el de fallecimiento por embolismo pulmonar. Incluso aunque la demanda se resuelva favorablemente para el médico involucrado, siempre habrá tenido un coste en términos de «tiempo y ansiedad», más allá de los costes financieros (sin olvidar las posibles acciones disciplinarias contra el médico desde la entidad para la que trabaje).

Aunque existen efectos secundarios indeseables de la profilaxis, sobre todo farmacológico, los beneficios potenciales los superan, por lo que está justificado el uso de medidas. Aunque el coste de la profilaxis pueda ser considerado elevado, no es así si se compara con las consecuencias derivadas de una accidente tromboembólico (incluida la extremidad postflebitica). Tampoco resulta ético el negar medidas preventivas a un paciente cualquiera, aunque sea de riesgo bajo. La investigación actual y futura está dirigida a reducir los efectos colaterales de la tromboprofilaxis y al diseño de pruebas de laboratorio para determinar factores personales de riesgo y de tests diagnósticos y de seguimiento de TVP/EP.

BIBLIOGRAFÍA

1. BERGQUIST D. *Postoperative thromboembolism. Frequency, etiology, prophylaxis*. Berlin: Ed Springer-Verlag, 1983.
2. BERGQVIST D. Embolismo pulmonar mortal postoperatorio: el problema mayor. En: *Trombosis. Práctica, clínica y perspectivas*. Ed Oxford Clinical Communications, 1990.
3. COLDITZ G A, TUDEN R L, OSTER G. Frecuencia de trombosis venosa después de intervenciones de cirugía general: resultados combinados de los ensayos clínicos aleatorios. *The Lancet* (ed esp) 1986; 9(6): 424-428.
4. COLLINS R, SCRIMGEOUR A, YUSUF S, PETO R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *New Engl J Med* 1988; 318: 1162-73.
5. ESTEVAN SOLANO J M. *Arteriopatías periféricas*. Ed J Uriach & Cía SA, 1992.
6. GALLUS A S. Anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism. En: *Antithrombotic Therapy. Clinical Haematology*. Ed Hirsh J Baillière Tindall, 1990; 651-684.
7. GARCÍA MÉNDEZ P, DELGADO LACOSTA A, DE LA GALA SÁNCHEZ F. *Profilaxis de la trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en traumatizados laborales. El uso de las heparinas de bajo peso molecular*. Valladolid: Comunicación al III Congreso Nacional y I Iberoamericano de Medicina del Trabajo, 1993 (en prensa).
8. GOLDHABER S Z. Tratamiento del embolismo pulmonar. *Hospital Practice* (ed esp) 1992; 7 (3): 65-75.
9. HARLAN J M. Mecanismos de acción de los fármacos antitrombóticos. *CUR&R* (ed esp) 1986; 7(10): 32-42.

10. LATORRE J, MESTRES J M, MARINELLO J, VIVER MANRESA E. Patología venosa y linfática. En: *Plan de Formación Continuada en Patología Vascular*. Madrid: Ed Médica Internacional SA, 1989; 120.
11. ROBIN E D. Overdiagnosis and overtreatment of pulmonary embolism: The Emperor may have no clothes. *Ann Intern Med* 1977; 87: 775-781.
12. ROCHA E. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica. *Sangre* 1990; 35 supl: 63-71.
13. ROCHA E, PÁRAMO J A, SARRÁ J. Heparinas de bajo peso molecular. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 620-627.
14. ROSBOROUGH T K. Guía práctica de la anticoagulación. *CVR&R (ed esp)* 1988; 9: 445-450.
15. SUE-LING H M, JOHNSTON D, MCMAHON M J, PHILIPS P R. Identification preoperatoria de los pacientes de alto riesgo de trombosis venosa profunda tras cirugía mayor electiva. *The Lancet (ed esp)* 1986; 9 (4): 1-4.
16. TORRAS BARBA J, PALES ARGULLOS A, GÜELL FORTUNY J M. Profilaxis del tromboembolismo en traumatología mediante la asociación heparina-trifusal. Estudio comparativo. *Traumat Cir y Rehab* 1985; 15/1: 39-45.
17. TRIGO C, HÉRNANDEZ J, JAREÑO A. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica. En: *Embolismo pulmonar agudo: Progresos y problemas*. Barcelona: Ed MCR SA, 1992; 68-79.
18. VARELA R, MARTÍNEZ-PIAZZA M D, GÓMEZ A, ÁLVAREZ G. Métodos no invasivos de diagnóstico del foco embolígeno. En: *Embolismo pulmonar agudo: Progresos y problemas*. Barcelona: Ed MCR SA, 1992; 33-41.



**Becas
Larramendi
1994**

Información e inscripciones:

FUNDACION MAPFRE MEDICINA
Ctra. Pozuelo a Majadahonda, km. 3,500
28220 Majadahonda (Madrid)
Teléfono: 626 57 04 - Fax: 626 58 25

BASES DE LA CONVOCATORIA

Para el año 1994 se convocan dos Becas según las siguientes bases:

1. La dotación económica de la Beca será de 1.500.000 pesetas (15.000 \$ USA), distribuida en seis asignaciones.
2. Los solicitantes han de reunir las siguientes condiciones:
 - Ser ciudadano de cualquier país iberoamericano.
 - Estar en posesión de titulación académica de grado superior.
 - Ser presentado por una universidad, institución educativa o de investigación, que expresamente se comprometa a supervisar las actividades formativas y/o de investigación del candidato.
3. Las solicitudes constarán de los siguientes documentos:
 - Expediente académico oficial y *Curriculum Vitae*.
 - Memoria en la que se expongan los objetivos que pretende conseguir y el trabajo que desea realizar, avalado por la entidad que lo presente.
4. La duración de la Beca será de un año y no podrá ser prorrogada. Al final de la misma el interesado ha de presentar una memoria refrendada por el director de la entidad en la que se ha desarrollado, exponiendo los resultados obtenidos.
5. La Fundación se reserva la prioridad en la publicación de dichos resultados.
6. Las solicitudes serán dirigidas a la Fundación MAPFRE Medicina, carretera de Pozuelo a Majadahonda, km. 3,500 - 28220 Majadahonda (Madrid), antes del 31 de octubre, especificando en el sobre «Becas Larramendi - Área Médica».
7. La resolución del concurso se hará pública antes del día 30 de noviembre.

Estudio económico del TEP

Jefe del Servicio Medicina Interna
Centro de Rehabilitación FREMAP (Majadahonda)

Francisco de la Gala Sánchez

Independientemente de los estudios clínicos de profilaxis de TVP y TEP nos propusimos realizar el estudio del coste económico de la profilaxis del TEP comparándolo con el gasto que supone la aparición de una tromboflebitis y sus secuelas.

Para ello revisamos todos los pacientes atendidos en el Centro de Rehabilitación FREMAP a lo largo de 1992 (Figura 1). De los 8.473 pacientes, separamos aquellas patologías susceptibles de presentar un TEP, pacientes sometidos a reposo prolongado, traumatismos y fracturas de MM.II., pelvis y columna e intervenciones quirúrgicas en dichas regiones. El total de pacientes fue de 4.835 que supone el 57,06% del total de enfermos. De ellos 97, el 2,01%, presentaron una tromboflebitis. De estos 97, cinco fueron diagnosticados de un microembolismo pulmonar, ninguno de ellos mortal (Figura 2).

De los 97 pacientes con tromboflebitis, 26 presentaron secuelas, exclusivamente derivados de este cuadro, reconocidas por el INSS como Incapacidad Permanente Parcial (Figura 3).

La profilaxis la realizamos durante su ingreso en el Hospital, con heparinas de bajo peso molecular a dosis individualizadas; al ser dados de alta, y dado que proceden muchos de nuestros pacientes de zonas rurales, se continúa con antiagregantes plaquetarios por vía oral, terapéutica que, en nuestra experiencia es más correctamente seguida que las inyecciones subcutáneas. El coste de esta profilaxis está reflejado en la Figura 4.

En los 97 casos de TVP hemos calculado de igual manera los gastos de cada uno de ellos considerando: tratamiento en fase aguda, coste de hospitalización y días de ILT (Figura 5), junto a la parte proporcional del importe de la indemnización de las IPP concedidas por el INSS, 24 mensualidades de un sólo cobro (65.000.085 pesetas) (Figura 6). El importe total de cada TVP ascendió a 1.791.994 pesetas. El importe de las 97 TVP fue por tanto de 173.823.330 pesetas. Si el importe de la profilaxis, por paciente es de 3.700 pesetas que multiplicadas por los 4.835 en-

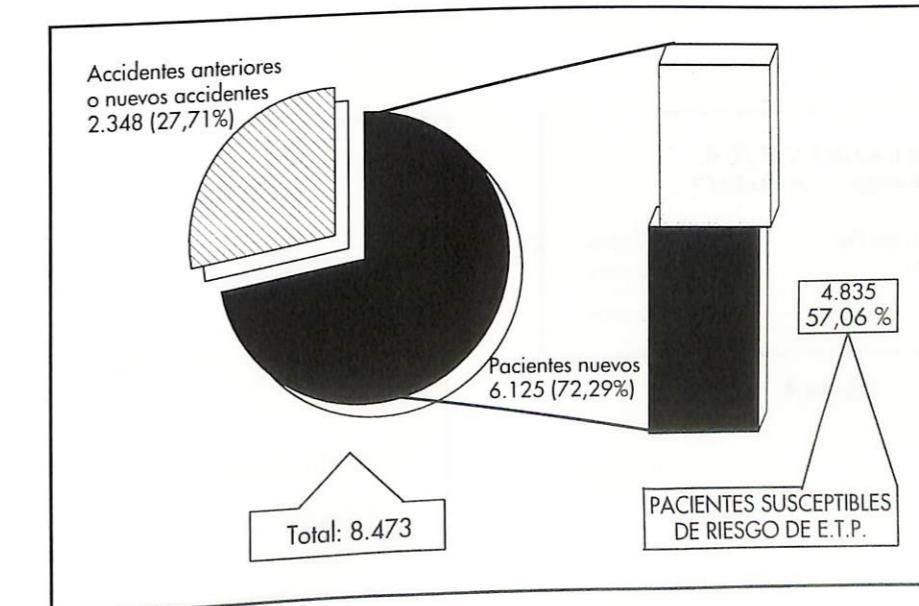


Figura 1. Pacientes atendidos (1992).

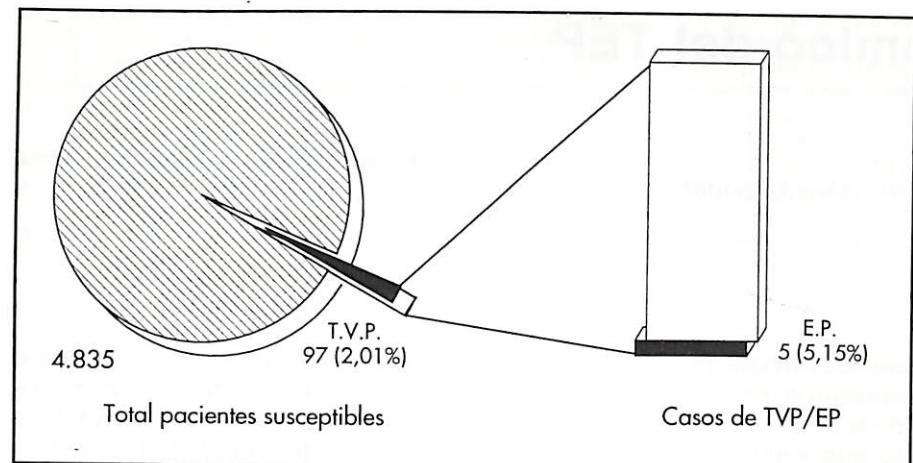


Figura 2. Casos de TVP/EP (1992).

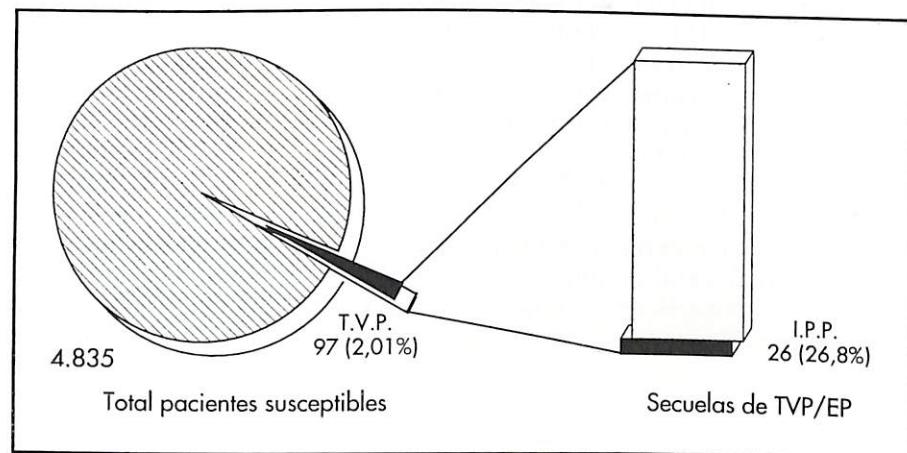


Figura 3. Casos de TVP/EP (1992). Secuelas por U.V.M.I.

PROFILAXIS T.V.P./E.P. COSTE MEDIO POR PACIENTE	
✓ Heparina de bajo Pm	2.450 ptas.
✓ Antiagregante	+ 1.250 ptas.
✓ TOTAL	3.700 ptas.

Figura 4

T.V.P. COSTE MEDIO POR PACIENTE	
✓ TRATAMIENTO FASE AGUDA	
Una semana ingresado + medicación + anticoagulación oral + soporte elástico + medicación complementaria	
TOTAL: 89.000 ptas.	
✓ COSTE CAMA (16,82 días):	454.140 ptas.
✓ DÍAS BAJA (164,3 días x 3.500 ptas.) =	575.000 ptas.

Figura 5

F. de la Gala Sánchez

T.V.P. COSTE MEDIO POR PACIENTE	
✓ COSTE TOTAL DE UN CASO DE T.V.P.	
Profilaxis	3.700 ptas.
Medicación ingreso	89.000 ptas.
Estancia hospitalaria	454.140 ptas.
Días baja (I.L.T.)	+ 575.000 ptas.
TOTAL	1.121.890 ptas.
✓ % I.P.P.	+ 670.104 ptas.
✓ TOTAL	1.791.994 ptas

Figura 5

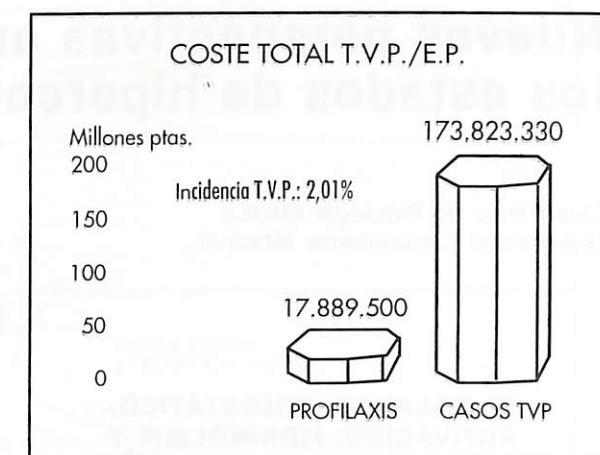


Figura 6

permnos que la llevaron suponen 17.889.500 pesetas (Figura 7), hemos de concluir señalando que, sin tener en cuenta los costos sociales, el importe económico de la profilaxis frente a los de la TVP, justifica la utilización de las mismas ya que, si nuestra incidencia es del 2,01, en la revisión realizada en nuestro Hospital en 1977 al-

canzábamos el 16,3% cuando sólo se realizaba profilaxis en los pacientes susceptibles de TVP según los factores y parámetros de Farmer y Smithwich. Por otro lado no hemos tenido efectos secundarios graves con la profilaxis antitrombótica, lo que desde un punto de vista económico entraña gasto cero sobreañadido por yatrogenia.

Nuevas perspectivas en el diagnóstico de los estados de hipercoagulabilidad

Catedrático de Patología Médica
Universidad Complutense (Madrid)

Domingo Espinós

EL BALANCE HEMOSTÁTICO: ACTIVACIÓN, FIBRINOLISIS Y MODULADORES

En el «balance hemostático», junto a la acción directa de las plaquetas —trombo plaquetar— y de los vasos —vasoconstricción— la coagulación de la sangre, manifestada por la formación de fibrina, tiene un papel preponderante ya que es la responsable de la formación del trombo estable. La fibrina procede del fibrinógeno por la acción enzimática —hidrolítica— de la trombina. Ésta libera dos pequeños fragmentos de cada una de las cadenas polipeptídicas que constituyen su molécula, son el «fibrinopéptido A» y el «fibrinopéptido B», que pueden ser valorados en el laboratorio (1, 2).

Por su parte, la «trombina» proviene de la «protrombina». Ésta que es factor II, se activa a trombina por la acción de la «protrombinasa». La actividad «protrombinasa» es un complejo formado por el factor Va, el factor Xa, los fosfolípidos y el calcio iónico. Este complejo hidrolítico libera dos fragmentos de la molécula de protrombina —factor II— que pueden valorarse y medirse mediante técnicas analíticas. La «protrombinasa» se genera por dos caminos o vías diferentes, la «endógena» y la «exógena» (Figura 1). Las dos vías, la «endógena» y la «exógena», convergen en un punto común que es la activación del factor X. Por ésto podemos decir que éste pasa a su forma activa —Xa— por la acción de dos complejos moleculares diferentes, el VIIIa/IXa —vía endógena— y el VIIa/factor tisular —vía exógena— (3). Los dos complejos moleculares se forman sobre la superficie fosfolípídica del endotelio vascular, lo que potencia tremadamente su activación y su capacidad funcional y además, de este modo, la coagulación queda limitada a la zona en la que se ha producido la activación factorial, lugar de activación de la lesión endotelial, evitando una coagulación más extensa (4).

Esta acción limitante sobre la coagulación se ve

favorecida porque los factores activados y libres en el torrente circulatorio, además de tener un menor potencial funcional y de activación que los fijados sobre el endotelio, son barridos de la circulación por el Sistema Retículo Endotelial —SRE—, localizado fundamentalmente en el hígado. Junto a estos mecanismos de control —fijación factorial sobre la superficie endotelial y limpieza de factores activados en el balance hemostático— existen, por un lado, actividades anticoagulantes y, por otro, un sistema encargado de fragmentar y disolver la fibrina, el sistema de la fibrinolisis (Figura 2). La fibrinolisis es un proceso biológico encargado de eliminar los depósitos de fibrina, se realiza por intervención de la «plasmina», capaz de hidrolizar la fibrina en fragmentos solubles (6). La plasmina se forma por activación del plasminógeno. El plasminógeno es una glicoproteína de 92.000 dalton. Se encuentra en sangre a una concentración de 200 ng/cc. El plasminógeno se activa por la uroquinasa producida en el hígado, en los fibroblastos y en el pulmón y por un «factor tisular» producido por las células endoteliales, llamado Activador Tisular del Plasminógeno —tPA— de fibrina que pone en marcha la liberación y producción de —tPA— por la misma célula. La fijación del plasminógeno sobre la fibrina favorece que la fibrinolisis quede localizada en el lugar donde hay fibrina, evitándose la hiperplasminemia. El tPA se libera por el estrés, la isquemia, la histamina y tiene varios inhibidores, los PAI-1, PAI-2, PAI-3.

En condiciones normales podemos afirmar que existe un auténtico equilibrio entre los potenciales coagulantes, los anticoagulantes y la fibrinolisis. Cuando la actividad coagulante se reduce en relación a los otros dos, habrá tendencia hemorrágica, mientras que si hay incremento de la actividad coagulante o los anticoagulantes y/o la fibrinolisis se reducen, habrá tendencia «trombótica» y hablaremos de «estado pretrombótico» o «trombofílico».

Los inhibidores o anticoagulantes fisiológicos significativos son la proteína C con su cofactor,

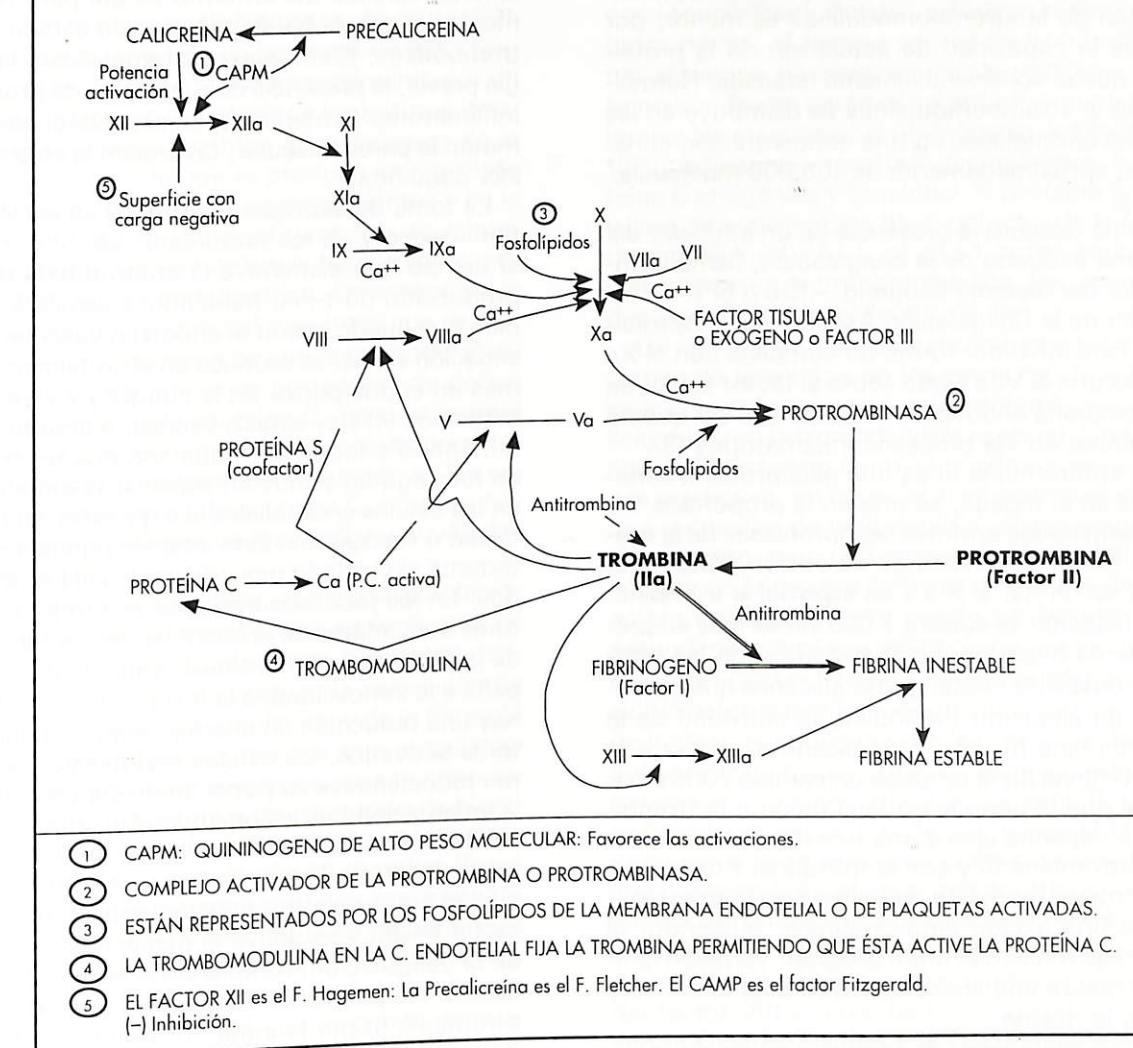


Figura 1. Esquema de la activación de la protrombina.

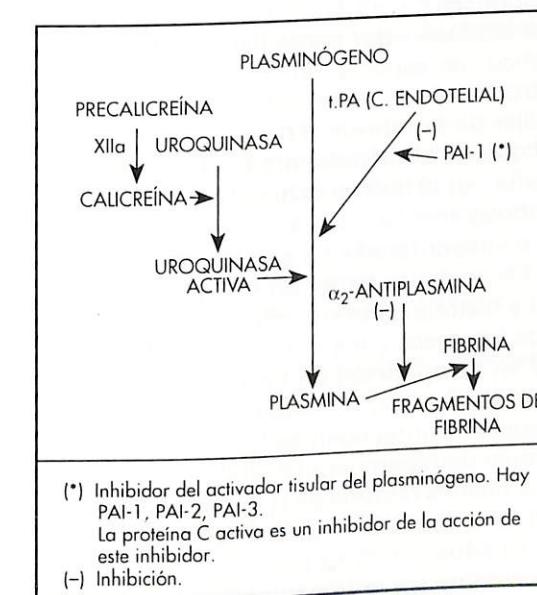


Figura 2. Activación del plasminógeno.

la proteína S, y la antitrombina III (7). La proteína C, que activada inhibe los factores Va y VIIIa y al inhibidor del t-PA o PAI-1, necesita para ser activa la presencia de su cofactor, la proteína S, sobre la superficie endotelial. La proteína C, vitamina K dependiente, es sintetizada en el hígado, se activa por la acción de la trombina fijada sobre la «trombomodulina», que es una glicoproteína transmembrana de las células endoteliales. La acción hidrolítica de la trombina sobre la proteína C libera un pequeño fragmento inactivo que puede ser cuantificado mediante radioinmunanálisis. La proteína S, sintetizada también en el hígado, se encuentra en la sangre en forma «libre» o «activa» y en forma «inactiva», no libre, fijada a la proteína C4bB del Sistema del Complemento (8). En determinadas circunstancias esta proteína C4bB aumenta, como es el caso de los

B, fragmentos de protrombina, el fragmento de la P-C y la presencia de dímeros-D (16).

La experiencia clínica nos ha ido demostrando que son «parámetros de predicción» la reducción de los niveles de los anticoagulantes fisiológicos, como la proteína C, la antitrombina III, la proteína S y con menor rentabilidad el tPA y el PAI-1 (12). La antitrombina III puede estar reducida tanto en su cuantía como en su función. En este último caso la antitrombina III antigenética está normal pero su función alterada, pudiendo recaer este trastorno en su zona activa o en la zona de unión a la heparina.

En la clínica la antitrombina III puede estar reducida en la nefrosis, en las hepatopatías, en el embarazo y en politraumatismos.

La proteína C es vitamina K dependiente por lo que estará reducida en el déficit de la misma y en las hepatopatías. En estas circunstancias el déficit de los factores procoagulantes vitamina K dependientes contrarrestan el teórico estado pretrombótico que determinaría el déficit de vitamina K. Este equilibrio está roto en las primeras horas de tratamiento con dicumarínicos con la mayor sensibilidad y rapidez de descenso de la proteína C. El PAI-1 se reduce en los politraumatizados, hepatopatías, pancreatitis, obesidad y cáncer.

En el estudio cooperativo antes citado se encontró alguna alteración confirmada en el 10,2% (Tabla II). El déficit de proteína S se dió en el 5-6%. Los anticuerpos antifosfolípido fueron positivos en un 4,3% de los casos y el déficit de la proteína C en 2%. No es infrecuente encontrar en un primer estudio una alteración no confirmada con posterioridad. Esta situación se dió en un 18% de los casos. Tampoco es infrecuente encontrar déficits asociados. La antitrombina III se

encontró reducida en el 0,7% y el plasminógeno en el 0,6%. Es muy poco frecuente la disfibrinogenemia con trombofilia. Al realizar una valoración de estos parámetros en un promedio de 5,58 familiares por familia estudiada, se encontró resultado positivo en el 61,9% de los casos (Tabla II). También es útil la valoración del «anticoagulante lúpico».

La presencia de anticoagulante lúpico, paragonado al «anticuerpo antifosfolípido» de Harris, se manifiesta en la clínica por trombosis arteriales y venosas de repetición, trombopenia y abortos (17, 18). No es exclusiva del Lupus E.S., se presenta en situaciones clínicas variadas pudiendo aparecer de manera aislada sin relación a ninguna patología asociada, constituyendo en estos casos el «síndrome antifosfolípido primario». Cuando hay anticoagulante lúpico éste se muestra positivo en todos los test de coagulación que necesitan la presencia de fosfolípidos, siendo muy eficaz el test de inhibición de la tromboplastina, test de veneno de serpiente Russell y las pruebas inmunológicas, de radioinmunoensayo o de ELISA, empleando un anticuerpo fosfolípido específico. Diré que no existe correlación 100% entre los test de coagulación y los inmunológicos.

Acabo estas páginas después de haber expuesto una panorámica del apasionante problema de la trombosis venosa y su predicción. Como hemos visto en el momento actual hay muchos puntos oscuros pero ya disponemos de experiencia y en especial de tecnología que nos permitirá en los próximos años un avance considerable.

D. Espinós

8. COMP P C, ESMON C T. Regulatory mechanism in anticoagulants. En: R Hoffman, E J Bentz, S J Shattil, B Furie, H J Cohen (eds). *Hematology. Basic principles and practice*. Churchill Livingstone, 1991; 106, 1342-1354.
14. EBER B, SCHUMACHER M. Fibrinogen: Its role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semn Tromb Hemost* 1993; 19: 104-107.
15. ORTEGA D. *Valor de los datos clínicos y de laboratorio en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda*. Facultad de Medicina UCM: Tesis Doctoral. Director Prof. D. Espinós Pérez, 1981.
16. CARR J M, MCKINNEY M, MCDONAGH J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *A J Clin Pathol* 1989; 91: 280-287.
17. HARRIS F N, BAGULEY E, ASHERSON R A, HUGHES G R V. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome. *Brit J Rheumatol* 1987; 16: 19.
18. ASHERSON R A. A primary antiphospholipid syndrome. *J Reumatol* 1988; 15: 1742-1746.

BIBLIOGRAFÍA

1. BRONZW G J. The role of tissue factor Pattway inhibitor in a revised coagulation cascade. *Sem in Haematol* 1992; 29: 159-169.
2. MOSESSON M W. The roles of fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. *Sem in Haematol* 1992; 29: 177-188.
3. GEMMELL CH, TURITTO V T, NEMERSON Y. Flow as a regulator of the activation of factor X by tissue factor. *Blood* 1988; 72: 1404-1406.
4. GEMMELL CH, TURITTO V T, NEMERSON Y. The effects of shear rate on the enzymatic activity of the tissue factor-factor VIIa complex. *Microvasc Res* 1990; 40: 327-340.
5. WARE J A, HEISTAD D D. Platelet-endothelium interactions. *N E J Med* 1993; 328: 628-635.
6. GARCÍA DE FRADE L J. Fibrinolisis. En: M Díaz-Rubio, D Espinós (eds). *Tratado de Medicina Interna*. Ed Panamericana, 1994 (en prensa).
7. BROEKMAN A W, VELTKAMP J J, BERTINA R M. Congenital protein C deficiency and venous thromboembolism. *N E J Med* 1983; 309: 340-344.

Tabla II. Resultados grupo cooperativo español (J Mateo, J Fontcuberta) (10)

- Estudio: 2.138 (1.105 V - 1.033 H)
- Alteración biológica: 28% (confirmada: 11%)
- Asociación familiar: 62%
- Hallazgo:
 - P-Sb: 4,7 % (+ 0,9% total)
 - P-C: 2%
 - Ant. III: 0,7%
 - Plasminógeno: 0,6%
 - Cofactor II-Hp: 0,2%
 - Disfibrinógeno: un caso
 - Mixtos: 1,1%
 - Antifosfolípido: 4,3%

Nuevas perspectivas en la profilaxis y tratamiento médico de la enfermedad tromboembólica pulmonar

Catedrático de Farmacología
Universidad de Medicina (Valladolid)

Alfonso Velasco Martín

En este segundo capítulo voy a describir someramente la farmacología sistemática de las heparinas de bajo peso molecular y la de los nuevos fármacos trombolíticos.

FARMACOLOGÍA SISTEMÁTICA DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Las heparinas de bajo peso molecular son fragmentos de heparina con actividad anticoagulante, se emplean por vía parenteral para la prevención y tratamiento de los trastornos tromboembólicos, su efecto es parcialmente abolido por el sulfato de protamina. Las heparinas de bajo peso molecular presentan con respecto a la heparina estándar no fraccionada las siguientes ventajas: su vida media es más prolongada lo que permite administrarlas una sola vez al día, mayor biodisponibilidad por vía subcutánea, un menor índice de hemorragias en los modelos experimentales porque el cociente efecto antifactor X activado/actividad antitrombina es muchísimo más elevado que el de las heparinas clásicas no fraccionadas.

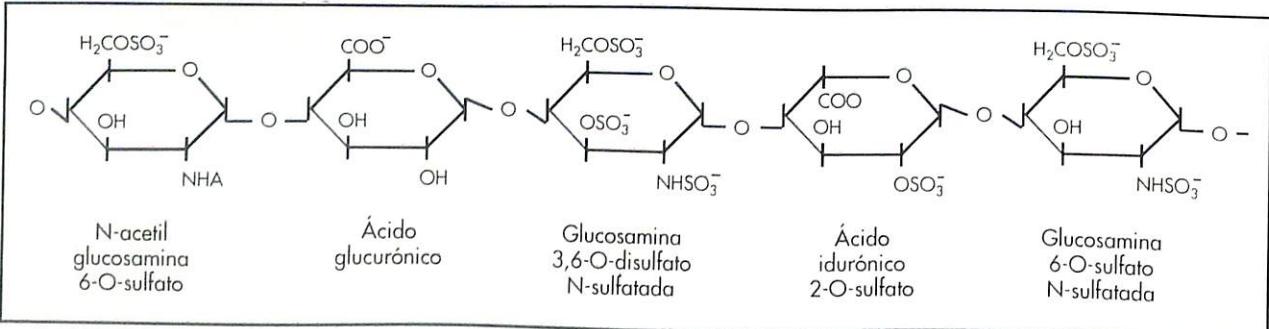


Figura 1. Estructura de la heparina fijadora de antitrombina.

A. Velasco

Nuevas perspectivas en la profilaxis y tratamiento médico

micamente, en general poseen un peso molecular comprendido entre 2.500-8.000 daltons. Existen diversos tipos de heparinas de bajo peso molecular dependiendo del método de obtención, destacando las siguientes (Tabla I): Dalteparina sódica, Enoxaparina sódica, Nadroparina cálcica, Pernaparina sódica, Reviparina sódica, Tinzaparina sódica, etc.

Farmacocinética

Los parámetros precisos de las distintas heparinas de bajo peso molecular varían de unos preparados a otros, en general su biodisponibilidad después de una inyección subcutánea es mucho mayor que la de las heparinas no fraccionadas y su semivida plasmática muy superior, casi el doble, de la de las heparinas no fraccionadas, la eliminación renal es más lenta y sufren menor captación por las células del sistema reticulodenotelial. Las heparinas de bajo peso molecular no atraviesan la barrera placentaria. Algunos parámetros farmacocinéticos se presentan en la Tabla I.

Farmacodinamia

La heparina inhibe la coagulación sanguínea tanto «in vivo» como «in vitro» y altera la hemostasia. Es capaz de activar la función de la antitrombina III, además es capaz de alterar la función plaquetaria e incluso de favorecer la fibrinolisis.

La heparina tiene acción antitromboplastina neutralizando al factor plaquetario y a otros que intervienen en la formación de la tromboquinas, la heparina también tiene acción antipolimerizante, impidiendo la formación del polímero de fibrina. La heparina tiene acción lipolítica, activa la lipoproteinlipasa y tiene efecto antioligomérico. Además, la heparina tiene acción antianafiláctica oponiéndose al fenómeno de Arthus, anticomplementaria, antiarrítmica, vasodilatadora, antiexudativa e inhibidora inespecífica de numerosas enzimas (fumarasa, hialuronidasa, lecitinasa, etc.).

Todas las acciones descritas en el párrafo anterior son producidas por las heparinas clásicas de elevado peso molecular no fraccionadas, las heparinas de bajo peso molecular ejercen una acción más selectiva sobre el factor X activado, de forma que la relación de su actividad anti Xa/actividad antitrombina es de alrededor de 4, frente a una relación de uno en el caso de las heparinas no fraccionadas de elevado peso molecular.

Toxicidad y efectos no deseados

Las heparinas de bajo peso molecular pueden provocar hemorragias, elevación transitoria de transaminasas hepáticas, muy rara vez reacciones de hipersensibilidad, trombocitopenia, necrosis cutánea en el punto de inyección, etc. El sulfato de protamina revierte parcialmente los efectos de una sobredosis de heparinas de bajo peso molecular.

Tabla I. Características de las heparinas

Nombre	Peso molecular	Método de aplicación	Cociente anti Xa/anti II	Biodisponibilidad (sc %)
Heparina no fraccionada	12.000-15.000	—	1	30
Enoxaparina	3.500-5.500	Bencilación y despolimerización alcalina	3,8	98
Tedelparina	4.000-6.000	Despolimerización con ácido nítrico y filtración con gel	4,0	87
Nadroparina	4.000-5.000	Precipitación y fraccionamiento etanólico y despolimerización con ácido nítrico	4,0	98
Logiparina	4.900	Despolimerización enzimática con heparinasa	2,1	—
OP-2123	3.500-5.000	Despolimerización peroxidativa y extracción con etanol	1,8	90
Sandoz CH-8140	4.500-8.000	Despolimerización con isoamilnitrito	4,2	—

Contraindicaciones, precauciones e interacciones

Las heparinas de bajo peso molecular no deben administrarse a pacientes con cuadros hemorrágicos, tránsitos intestinales, úlcera péptica, trastornos cerebrovasculares, endocarditis bacteriana e hipertensión severa. Las heparinas de bajo peso molecular deben administrarse con cuidado en enfermos con disfunción hepática, no deben administrarse por vía intramuscular y hay que tener cuidado cuando se administran conjuntamente con fármacos que interfieren con la coagulación sanguínea como anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos y dextran.

Aplicaciones terapéuticas

Las heparinas de bajo peso molecular se emplean en la profilaxis y tratamiento de los procesos tromboembólicos venosos, particularmente durante la cirugía general y ortopédica. También pueden ser usadas para prevenir la coagulación durante la hemodiálisis y circulación extracorpórea.

Preparados, vías de administración y dosificación

Existen los siguientes preparados disponibles en España o en Europa de heparinas de bajo peso molecular:

Dalteparina sódica empleada a una dosis de 2.500 unidades por vía subcutánea una o dos horas antes de la intervención quirúrgica y después se mantiene la misma dosis una sola vez al día mientras persista el riesgo de trombosis, si el riesgo es elevado se puede incrementar a 5.000 unidades diarias.

Enoxaparina sódica empleada a la dosis de 20 mg (2.000 unidades) durante 7-10 días por vía subcutánea, si el riesgo es alto se duplica la dosis.

Nadroparina cálcica administrada por vía subcutánea para la profilaxis del tromboembolismo venoso. La dosis es de 3.075 unidades diarias al menos durante siete días, en pacientes con alto riesgo de trombosis la posología es de 41 unidades/kg de peso 12 horas antes de la intervención quirúrgica y esta dosis se repite a las 12 horas del postoperatorio y se mantiene durante tres días. Una pauta muy recomendada en España para la profilaxis del tromboembolismo venoso en situaciones de riesgo bajo y moderado es de 0,3 ml (7.500 unidades AXa IC) 2-4 horas antes

antes de la intervención y se mantiene durante un período mínimo de siete días sin necesidad de controles biológicos.

Tinzaparina sódica empleada con fines profiláticos en el tromboembolismo venoso por vía subcutánea a la dosis de 3.500 unidades dos horas antes de la intervención quirúrgica y se mantiene esta dosis durante 7-10 días.

FARMACOLOGÍA DE LOS AGENTES TROMBOLÍTICOS TROMBOESPECÍFICOS

Los agentes trombolíticos tromboespecíficos proporcionalmente activan mucho más la fibrinólisis donde se ha formado un trombo no estimulando la activación del plasminógeno en la circulación sistémica. Destacan las siguientes sustancias: activador tisular del plasminógeno, complejo activador acilado estreptoquinasa plasminógeno y la prourocinasa o urocinasa de cadena única.

El activador tisular o hístico del plasminógeno o alteplasa es sintetizado por las células endoteliales como polipéptido de cadena única, que mediante hidrólisis por proteasas endógenas (plasmina, calicreína, factor X activado, etc.) se convierte en alteplasa (tPA) de dos cadenas unidas por un puente disulfuro con un peso molecular de 64.497,8 no glicosilada, este producto se obtiene por biotecnología. Se administra por vía intravenosa en infusión continua o en dosis aisladas repetidas. Presenta una cinética bicompartimental con una semivida en fase alfa de 4-5,5 minutos y una semivida en fase beta de 54-55 minutos. Se emplea en el tratamiento de los trastornos tromboembólicos, para el tratamiento del infarto de miocardio, la alteplasa se administra a una dosis inicial de 10 mg por vía intravenosa y después se perfunden 50 mg a lo largo de una hora seguida de otra perfusión de 40 mg durante dos horas. La alteplasa es una enzima endógena que convierte el plasminógeno ligado a la fibrina en plasmina provocando la lisis del coágulo, teniendo muy poco efecto sobre el plasminógeno circulante no unido a la fibrina. Los efectos adversos de la alteplasa son similares a los de la estreptoquinasa: cuadros hemorrágicos y reacciones alérgicas. Los cuadros hemorrágicos responden al ácido tranexámico, epsilon aminoacaproico o a la aprotinina.

El complejo activador acilado estreptoquinasa-plasminógeno (APSAC) o anistreplasa consiste en un complejo de la forma lisina del plasminógeno con estreptoquinasa unido covalentemente en el que su centro catalítico está protegido por un grupo p-anisoil. Se administra in-

A. Velasco

travenosamente, su semivida plasmática es de 90-112 minutos y es metabolizado a plasminógeno-estreptoquinasa en estado de equilibrio estacionario. Se emplea de forma similar a la estreptoquinasa con sus mismas indicaciones (tratamiento de los trastornos tromboembólicos e infarto de miocardio a la dosis de 30 unidades en 4-5 minutos una sola vez). Sus efectos adversos son los mismos que los de la alteplasa.

La prourocinasa o saruplaza es un activador del plasminógeno con una sola cadena preparado por biotecnología. En el organismo la plasmina lo transforma en uroquinasa, presenta gran selectividad por la fibrina combinada al plasminógeno, es usado como trombolítico en el infarto agudo de miocardio.

BIBLIOGRAFÍA

1. GONZÁLEZ DE SUSO M. *J. Heparinas de bajo peso molecular en España*. San Sebastián: XI Congreso de

2. HIRSH J. Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1565-1574.
3. KAKKAR V V, COHEN A T, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341: 259-265.
4. MARTINDALE'S. *The Extra Pharmacopoeia*. 30th Edition. Pharmaceutical Press London, 1993.
5. MARTÍNEZ SIERRA R. Heparinas de bajo peso molecular. *Farmacoterapia* 1992; 9: 355-365.
6. SALZMAN E W. Low molecular weight heparin and other new antithrombotic Drugs. *N Engl J Med* 1992; 326: 1017-1019.
7. SÁNCHEZ DE LA CUESTA F, CRUZ J P DE LA. Farmacología de la coagulación sanguínea. En: *Velázquez Farmacología*. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1993; 16.ª ed, 687-718.
8. VELASCO A. *Compendio de Farmacología aplicada y Terapéutica Clínica*. Barcelona: J R Prous Editores Internacionales, 1992.
9. VERSTRAETE M. Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins. *Drugs* 1990; 40: 498-530.

REVISTA MAPFRE-MEDICINA

Normas para la publicación de artículos

La revista MAPFRE-MEDICINA es una publicación de periodicidad trimestral, que es órgano de expresión de la FUNDACION MAPFRE-MEDICINA, aunque está abierta a la publicación de trabajos de autores ajenos a la entidad.

La revista publica artículos sobre las siguientes áreas:

- Traumatología y Cirugía Ortopédica.
- Rehabilitación.
- Medicina Cardiovascular.
- Medicina Preventiva.
- Medicina Clínica y del Trabajo.
- Gerencia Hospitalaria.

SECCIONES

Los autores que deseen colaborar en alguna de las secciones de la revista pueden enviar sus aportaciones a la redacción de la misma, entendiéndose que ello no implica la aceptación del trabajo, que será notificada por escrito al autor.

El Comité Editorial podrá rechazar, sugerir cambios o llevar el caso, realizar modificaciones en los textos recibidos; en este último caso, no se alterará el contenido científico, limitándose únicamente al estilo literario.

Se entiende que una vez publicado un artículo en la revista, la propiedad del *copyright* pasará a ser de la revista, debiéndose solicitar autorización por escrito a la misma para proceder a su reproducción en cualquier otro medio. En estos casos, la revista informará al autor del artículo.

1. Editorial

Trabajos escritos por encargo del Comité Editorial, o bien, redactadas por alguno de sus miembros.

Extensión: No debe ser superior a 8 folios mecanografiados a doble espacio; la bibliografía no debe contener una cifra superior a 10 citas.

2. Originales

Tendrán tal consideración aquellos trabajos, no editados anteriormente, ni remitidos simultáneamente a otra publicación, que versen sobre investigación, epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico o terapéutica, dentro de las áreas definidas con anterioridad.

Texto: Se recomienda no superar las 20 páginas mecanografiadas (30 líneas a doble espacio, con 60 caracteres por línea).

Tablas: Se aconseja una cifra máxima de 6 tablas.

Figuras: Se considera adecuada una cifra inferior a 8.

Bibliografía: Es aconsejable no superar las 50 citas.

Los criterios que se aplicarán para valorar la aceptación de los artículos serán el rigor científico metodológico, novedad, trascendencia del trabajo, concisión expositiva, así como la calidad literaria del texto.

3. Revisión

Serán trabajos que versen sobre algunas de las áreas declaradas anteriormente, encargados por el Comité Editorial, o bien, remitidos espontáneamente por el autor, cuyo interés o actualidad aconsejan su publicación en la revista.

En cuanto a los límites de extensión, se aconsejan los mismos definidos para los artículos originales.

4. Comunicación breve

Esta sección permitirá publicar artículos breves, con mayor rapidez. Ello facilita que los autores presenten observaciones, resultados iniciales de investigaciones en curso, e incluso realizar comentarios a trabajos ya editados en la revista, argumentando de forma más extensa que en la sección de cartas al Director.

Texto: Hasta un máximo de 8 folios, con las mismas características definidas.

Tablas y figuras: Hasta un máximo total de 4.

Bibliografía: Hasta 15 citas.

5. Imagen diagnóstica

En esta sección de la Revista se presentarán casos clínicos singulares en los que la imagen sea resolutiva. Para ello, se aportarán una, o como máximo dos imágenes, de un paciente o una zona del mismo (ECG, Rx, TAC, RM, ecografía, espectro electroforético, etc.), con expresividad clínica por sí misma diagnóstica, de cualquier rama de la Medicina y acompañada de un breve comentario fisiopatológico y/o clínico en relación con la imagen y entidad nosológica del caso. La extensión será menor de 15 líneas mecanografiadas a doble espacio.

Esta página se remitirá junto a otra, de presentación, con la siguiente información:

- Título: diagnóstico en español que sugiere la imagen.
- Nombre completo de los autores con la máxima calificación académica o profesional de los mismos.
- Centro de trabajo de los autores.
- Dirección para correspondencia y teléfono.

5. Correspondencia

Esta sección publicará la correspondencia recibida, que no necesariamente debe hacer mención a artículos ya editados en la revista, siempre que guarde relación con las definidas en la línea editorial.

En caso de que se realicen comentarios a artículos publicados anteriormente, se remitirá dicha correspondencia al primer firmante del artículo, para posibilitar una contraargumentación, teniendo en cuenta que si en el plazo de un mes no se recibe una respuesta, se entenderá que el/los autores del artículo objeto de correspondencia, declinan esta posibilidad.

En cualquier caso, el Comité Editorial de la revista podrá incluir sus propios comentarios.

Las opiniones que puedan manifestar los autores ajenos al staff editorial en esta sección, en ningún caso serán atribuibles a la línea editorial de la revista.

Extensión. Texto: Como máximo 3 folios, bibliografía incluida, hasta un total de 5 citas. No se adjuntarán tablas ni figuras.

7. Noticias

Esta sección dará difusión a las actividades de la Fundación MAPFRE-MEDICINA.

8. Agenda

Estará abierta a publicar notas de actividades científicas, que puedan tener interés para los lectores.

9. Literatura médica

PRESENTACION DE LOS ARTICULOS

1. Normas generales

1.1. Numere todas las páginas del texto, bibliografía incluida.

1.2. Numere las tablas en latinos, presentando en cada página una sola tabla, junto con el título de la tabla y explicación de las abreviaturas empleadas.

1.3. Numere las figuras en arábigos, según las siguientes instrucciones:

- Dibujos y esquemas: la calidad debe ser excepcional. Indique la numeración, así como la situación mediante una flecha orientada hacia el margen superior.

- Fotografías en papel: haga constar en una etiqueta adhesiva que situará en el dorso de la figura, el número de la misma, así como la indicación de cuál es el lado superior de la figura, mediante una flecha.

- Diapositivas: indique sobre el marco de las mismas, mediante un rotulador adecuado (indeleble) o bien con una etiqueta adhesiva, el número y lado superior de la misma. A continuación, introduzcas en las hojas de almacenamiento disponibles en el comercio, de forma que se evite en lo posible el extravío de las mismas.

1.4. Pies de figuras: Presente en hoja aparte, todos los textos explicativos de las figuras, numerados igualmente.

1.5. Inicie cada sección del artículo en hoja aparte. Para los artículos originales, éstas son: resumen, introducción, material y métodos, resultados y discusión. Se recomienda que el autor se responsabilice de la traducción del Resumen/Abstract, así como de la selección de las Palabras Clave/Keywords, que se presentarán junto al resumen.

2. Página de presentación

La primera página del artículo aportará la siguiente información:

- Título en castellano y en inglés.

- Nombre completo de los autores, con la máxima calificación académica o profesional de los mismos.

- Centro de trabajo de los autores.
- Autor que se responsabiliza de la correspondencia, con la dirección de envío.

- Título abreviado del artículo, en no más de 40 letras, para la paginación.
- Número total de páginas del artículo.
- Número total de tablas.
- Número total de figuras.

Al enviarnos el artículo, compruebe que estos tres últimos ítems coinciden con el material que nos envía.

3. Resumen y Palabras Clave (Abstract, Keywords)

Presente en página aparte la versión en castellano y en inglés. Se recomienda encarecidamente cuidar la ortografía y sintaxis de la versión anglosajona, para evitar ulteriores correcciones.

Las Palabras Clave deben estar referenciadas en la lista del *Medical Subject Headings* del *Index Medicus*; se deben aportar en número de 3 a 10.

La extensión del resumen en castellano no debe exceder las 200 palabras. El contenido debe incluir la siguiente información:

- Objetivos del estudio.
- Procedimientos básicos empleados (selección de población, método de observación, procedimiento analítico).
- Hallazgos principales del estudio (datos concretos y significación estadística).
- Conclusiones del estudio, destacando los aspectos más novedosos.

4. Partes del texto

4.1. Introducción. Presentará los objetivos del estudio, resumiendo los razonamientos empleados, citando únicamente las referencias necesarias y sin realizar una revisión exhaustiva del tema. No deben incluirse las conclusiones del trabajo.

4.2. Material y métodos. Debe describir el procedimiento de selección de la población estudiada. Igualmente, se debe proporcionar la suficiente información como para que el estudio pueda ser reproducido por otro investigador, ello incluye la descripción de métodos, identificación de aparataje empleado (con nombre comercial, código y marca del fabricante), fármacos y productos químicos (nombre genérico, dosis y vías de administración), así como todos los procedimientos seguidos.

Se considera aconsejable emplear las unidades de medida reconocidas internacionalmente, para lo cual se puede consultar la siguiente referencia: *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 114-129.

Ética del estudio: En los estudios con población humana, debe especificarse si se realizó con aprobación del Comité de Ética, o en concordancia con los principios de la Declaración de Helsinki (1975, 1983).

Cálculos estadísticos: La descripción de los métodos estadísticos debería permitir a un lector que tuviera acceso a los datos originales comprobar los resultados del estudio.

4.3. Resultados: Los datos del texto no deben repetir in-

MAPFRE MEDICINA

Boletín de Suscripción

La FUNDACION MAPFRE MEDICINA distribuirá su Revista a todas aquellas personas o entidades que soliciten recibirla, para lo cual deberán cumplimentar el boletín de suscripción adjunto y remitirlo a:

Revista MAPFRE Medicina
Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, km. 3,500
MAJADAHONDA (28220-MADRID)

A/A. Secretaria de Redacción

Nombre: _____
Apellidos: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____
Población: _____
Provincia: _____ C.P.: _____

Centro de Trabajo: _____

Cargo: _____
Especialidad: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____
Población: _____
Provincia: _____ C.P.: _____

- Nueva Suscripción
 Cambio de Domicilio

 **FUNDACION MAPFRE MEDICINA**

tegramente los datos de las tablas o gráficos; deben resumirse los aspectos más destacados, enfatizándolos.

4.4. Discusión: Deben destacarse los aspectos más novedosos del estudio, así como las conclusiones que de él se extraen. Igualmente, se comentarán las implicaciones derivadas de los hallazgos y sus limitaciones, así como la trascendencia para futuras investigaciones. Relacione los resultados con los de otros estudios, contrastando los objetivos iniciales con los datos finales.

4.5. Agradecimientos: En el epígrafe de agradecimientos, puede mencionar a todas aquellas personas o entidades que de alguna forma hayan colaborado a la realización del estudio pero sin que pueda otorgárseles una plena autoría sobre el mismo.

5. Bibliografía

Las siguientes normas están redactadas en concordancia con el formato empleado por la *National Library of Medicine* de EE UU en el *Index Medicus*.

El cumplimiento de estas normas es imprescindible para la publicación de cualquier trabajo en la revista.

a) Numere las citas bibliográficas de forma correlativa a su aparición en el texto.

b) Los nombres de las revistas citadas deben estar abreviados siguiendo el estilo empleado en *Index Medicus* (consultar la lista de revistas indexadas, en *Index Medicus*, en el ejemplar de enero).

c) No son válidas como citas bibliográficas, las referencias del tipo «observación no publicada», o «comunicación personal».

Las comunicaciones escritas, pero no publicadas, pueden citarse únicamente en el texto, entre paréntesis.

Los artículos aceptados para publicación, pero no editados todavía, pueden incluirse entre las citas bibliográficas, especificando la revista y añadiendo entre paréntesis «en prensa».

Los artículos enviados a una revista, sin que exista todavía confirmación de su aceptación, pueden ser citados únicamente en el texto, acompañando la frase «observación no publicada» entre paréntesis.

d) Ejemplos de citas bibliográficas:

Revistas

Autor(es) (apellidos e iniciales del nombre). Título del artículo. *Nombre de la revista*. Año; volumen: páginas inicial y final.

Libros:

1. Autor personal:

Autor (apellidos e iniciales del nombre). *Título del libro*. Ciudad de editorial. Editorial. Año; páginas inicial y final.

2. Capítulo del libro:

Autor(es) del capítulo (apellidos e iniciales del nombre). Título del capítulo. En: Autores del libro (eds.). *Título del libro*. Ciudad de editorial. Editorial. Año; páginas inicial y final.

3. Libro de Congresos:

Autor(es) (apellidos e iniciales del nombre). Título del artículo. En: *Título del libro de reunión*. Ciudad de edición. Editorial o editor del libro. Año; páginas inicial y final.



ANTIBIOTICOTERAPIA

Majadahonda, 16 y 17 de enero de 1995

PROGRAMA PRELIMINAR

PRIMERA MESA REDONDA: Consideraciones generales

Moderador: Prof. A. Velasco
Catedrático de Farmacología. Universidad de Valladolid

Nuevos aspectos de la patología infecciosa

Prof. A. Rodríguez Torres
Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid

Reacciones adversas a fármacos anti-microbianos

Prof. A. Dueñas Laita
Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid

Farmacocinética clínica de los fármacos anti-microbianos

Prof. Velasco
Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid

SEGUNDA MESA REDONDA: Bases del manejo clínico de antiinfecciosos

Moderador: Dr. F. de la Gala Sánchez
Jefe del Servicio de Medicina Interna. Centro de Rehabilitación FREMAP. Majadahonda (Madrid)

La elección del antibiótico idóneo. Asociaciones

Dr. J. M. Garriga
Servicio Médico de FREMAP. Majadahonda (Madrid)

Orientación general del paciente infeccioso

Dr. P. Valero
Sevilla

El laboratorio ante el paciente infeccioso

Dra. M. González Estecha
Laboratorio Clínico. Centro de Rehabilitación FREMAP. Majadahonda (Madrid)

Causas del fracaso de los antibióticos

Dr. P. García Méndez
Servicio de Medicina Interna. Centro de Rehabilitación FREMAP. Majadahonda (Madrid)

Profilaxis antibiótica

Dr. A. Delgado Lacosta
Servicio de Medicina Interna. Centro de Rehabilitación FREMAP. Majadahonda (Madrid)

TERCERA MESA REDONDA: Las infecciones hospitalarias y quirúrgicas

Moderador: Dr. A. Guerrero
Servicio de Microbiología. Centro Especial «Ramón y Cajal». Madrid

Modas y modos de utilización de antimicrobianos: influencia en la resistencia bacteriana

Dr. F. Baquero
Servicio de Microbiología. Hospital «Ramón y Cajal». Madrid

Infección nosocomial por *S. aureus* resistente a la meticilina

Dr. F. Parra
Servicio de Microbiología. Hospital «Gregorio Marañón». Madrid

Bacteriemia en la infección hospitalaria

Dr. E. Navas
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital «Ramón y Cajal». Madrid

Cuota de inscripción:

- Antes del 15-12-94: 15.000 ptas.
- Despues del 15-12-94: 18.000 ptas.

Infección nosocomial en traumatología

Dr. J. Ariza
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge. Barcelona

Transmisión del VIH y VHB al personal sanitario

Dr. A. Guerrero
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital «Ramón y Cajal». Madrid

CUARTA MESA REDONDA: Infecciones en traumatología

Moderador: Dr. A. Fernández Sabaté
Hospital Bellvitge. Barcelona

Generalidades

Dr. A. Fernández Sabaté
Jefe del Servicio de Traumatología y Ortopedia. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. Barcelona

Osteomielitis en los niños

Dr. L. Aguilar
Servicio de Traumatología. Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid

Osteomielitis en adolescentes y adultos

Dr. A. Coscujuela
Servicio de Traumatología y Ortopedia. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. Barcelona

Irrigación continua. Estudio comparativo y control

Dr. J. Cabo Cabo
Servicio de Traumatología y Ortopedia. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. Barcelona

Osteomielitis crónica pandafisaria

Dr. F. Portabella
Servicio de Traumatología y Ortopedia. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. Barcelona

Relleno de cavidades de osteomielitis crónica

Dr. J. Morales de Cano
Servicio de Traumatología y Ortopedia. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. Barcelona

Osteomielitis crónica de tibia. Injerto ITP

Dr. J. Cabo Cabo
Servicio de Traumatología y Ortopedia. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. Barcelona

Plastias musculares en las osteomielitis

Dr. Sánchez Olaso
Servicio de Cirugía Plástica del Centro Especial «Ramón y Cajal». Madrid

Osteoartritis de tobillo y rodilla

Dr. F. Portabella
Servicio de Traumatología y Ortopedia. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. Barcelona

Osteoartritis de cadera

Dr. A. Coscujuela
Servicio de Traumatología y Ortopedia. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. Barcelona

Frontera entre infección y tumor

Dr. J. Cabo
Servicio de Traumatología y Ortopedia. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. Barcelona

Inscripciones e información:

FUNDACION MAPFRE MEDICINA

Sra. M. Ángeles Serna

Ctra. Pozuelo a Majadahonda, km. 3,500. 28220 Majadahonda (Madrid)

Tel.: (91) 626 55 00



XXI SYMPOSIUM INTERNACIONAL DE TRAUMATOLOGIA-ORTOPEDIA FREMAP.

“COLUMNA VERTEBRAL”

Madrid, 24, 25 y 26 de noviembre 1994

MESAS REDONDAS

1.^a GENERALIDADES.

2.^a COLUMNA CERVICAL.

3.^a COLUMNA DORSAL.

4.^a Y 5.^a COLUMNA LUMBAR.

Organizado por el Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Jefe del Servicio: *Prof. P. Guillén García*.

PONENTES NACIONALES

- J. I. ABAD RICO.
- G. ACEBAL CORTINA.
- F. BALAGUE VIVES.
- J. BARBERA.
- J. M.^a BLANCH MALET.
- M. BORDES MONMENEU.
- J. CAÑADELL CARAFI.
- R. CRUZ-CONDE
- R. DEGLANE MENESSES.
- A. DIE GOYANES.
- A. HERRERA RODRÍGUEZ.
- P. GUILLEN GARCIA.
- R. HUGUET CAROL.
- J. de JUAN GARCIA.

- A. LOPEZ ALONSO.
- F. MARIN ZARZA.
- A. MARTINEZ ALMAGRO.
- P. MATA GONZALEZ.
- M. PADRON.
- J. PALACIOS CARVAJAL.
- C. SABATE ALMARZA.
- M. SANCHEZ VERA.
- J. R. TATAY MANZANARES.
- J. VICENTE.
- C. VILLAS

PONENTES EXTRANJEROS

- J. P. BENAZET (Francia).
- A. O. BONATI (USA).
- M. BROCK (Alemania).
- E. DENARO (Italia).
- Ch. MAZEL (Francia).
- A. MONTEIRO (Francia).
- V. MOONEY (USA).
- Ch. RAY (USA).
- R. A. de los REYES (USA).
- R. ROY-CAMILLE (Francia).
- J. SENEGAS (Francia).
- W. SIEBERT (Alemania).
- J. P. STEIB (Francia).
- B. STROMQUIST (Suecia).
- G. VAZQUEZ-VELA (México).
- W.C. WARNER (USA).
- K. WILLIAMS (USA).

La Fundación MAPFRE Medicina concederá cinco Premios a las mejores comunicaciones presentadas al Symposium.

LUGAR DE CELEBRACION:

Auditorio del Centro de Convenciones de
MAPFRE VIDA
Avda. General Perón, 40 - MADRID.

INFORMACION:

Centro de Rehabilitación.FREMAP.
Teléfonos (91) 626 56 44 y 626 55 00
Fax (91) 639 26 07