

# Tratamiento profiláctico de la enfermedad tromboembólica en el paciente quirúrgico

E. Rocha\* / J. A. Páramo\* / B. Cuesta\* / J. Fernández\* /  
M. Hernández\* / A. Aranda\*

Desde que en 1894 Von Strauch<sup>1</sup> sugirió, por primera vez, que la trombosis podía ser una complicación del período postoperatorio, las evidencias en este sentido han ido acumulándose y hoy se sabe que la enfermedad tromboembólica es una complicación frecuente en los pacientes hospitalizados en general y en el período postoperatorio en particular.

Actualmente se admite que la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) postoperatoria varía desde un 15 % en pacientes sometidas a cirugía ginecológica hasta un 75 % en aquellos con fractura de cadera<sup>2, 3</sup>. La incidencia de embolismo pulmonar (EP) fatal se ha estimado en un 0,1-0,8 % en intervenciones de cirugía general electiva<sup>4, 5</sup>, el 3 % tras artroplastia total de cadera<sup>6</sup>, del 4-7 % en fracturas de cadera<sup>7, 8</sup> y el 8 % en sujetos a los que se realiza una amputación mayor de extremidades inferiores<sup>9</sup>. Se calcula que, aproximadamente, 21.000 pacientes mueren cada año en Inglaterra<sup>10</sup> y 100.000 en Estados Unidos<sup>11</sup> de embolismo pulmonar masivo, y este número aumenta considerablemente si se tiene en cuenta que muchos de los casos no son diagnosticados en vida. Se ha calculado que el uso habitual en cirugía general electiva de un método de profilaxis eficaz podría prevenir anualmente la muerte de 4.000-8.000 pacientes en el período postoperatorio<sup>12</sup>. A parte del riesgo de muerte inmediata, no podemos olvidar la importancia del problema del síndrome postflebitico en los pacientes que sobreviven.

Hoy día nadie discute la importancia de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad tromboembólica postoperatoria. Sin embargo, en una encuesta, realizada en 1980<sup>13</sup>, entre 752 cirujanos ortopédicos y 663 cirujanos generales, se demostró que el 52 % y el 38 % respectivamente no utilizaban ningún método profiláctico, o recurrían exclusivamente a medidas fisioterápicas.

Si se quieren reducir los problemas derivados de la enfermedad tromboembólica postoperatoria, lo más lógico es el empleo de medidas preventivas. La profilaxis elegida debe ser aquella capaz de cumplir los siguientes requisitos: facilidad de utilización, eficacia, buena aceptación por los propios enfermos y el personal sanitario, aplicable a toda clase de pacientes, capaz de cubrir todo el período de riesgo, que en los pacientes quirúrgicos va desde el momento de la intervención hasta el 7.º-10.º día del postoperatorio, y con escaso número de complicaciones. Además debe requerir una monitorización escasa y tener el menor costo económico posible.

## Identificación de grupos de riesgo

Se han identificado muchos factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica postoperatoria<sup>14</sup>. Entre estos se han incluido edad, sexo, historia previa de tromboembolismo, neoplasias, obesidad, presencia de venas varicosas, fallo cardíaco congestivo, diabetes mellitus asociada, inmovilización prolongada, uso de anticonceptivos orales y hábito de fumar. Además, algunos tipos de intervenciones quirúrgicas, especialmente la cirugía ortopédica de las extremidades inferiores y la de la pelvis, así como aquella que implica un trauma operatorio directo de las venas, tienen un riesgo más elevado de enfermedad tromboembólica postoperatoria.

También se ha valorado la posible utilidad de la determinación de diversos parámetros analíticos de hemostasia preoperatoriamente, como indicadores de un riesgo elevado de la aparición de complicaciones tromboembólicas. Los resultados han sido contradictorios, y mientras en algunos estudios se ha encontrado que niveles elevados de fibrinógeno o de factor VIII, descenso de antibrombina III o antifactor X<sub>a</sub> y reducción de la actividad fibrinolítica se asociaban con una alta incidencia de TVP postoperatoria<sup>15-21</sup>, en otros estudios esta relación no ha podido ser demostrada<sup>22-27</sup>.

Manejando algunas de estas variables clínicas y test de laboratorio se ha intentado averiguar posibles índices predictivos que permitan separar un grupo de pacientes con alto riesgo de presentar TVP. De esta forma se evitaría el empleo rutinario de tratamiento profiláctico, reservando el mismo para aquellos pacientes con riesgo elevado. En 1976, Clayton y cols.<sup>28</sup> describieron un índice predictivo basado en tres variables clínicas (edad, porcentaje de sobrepeso y presencia de varices) y dos analíticas (tiempo de lisis de euglobulinas y productos de degradación del fibrinógeno), que aplicaron con éxito en cirugía ginecológica y cuyos resultados han sido confirmados posteriormente<sup>29</sup>. En la misma línea se ha utilizado un índice predictivo basado en dos variables clínicas (edad y porcentaje de sobrepeso) en cirugía gastrointestinal electiva<sup>24</sup>. Sin embargo la utilización de estos índices predictivos no se ha generalizado y los diferentes tipos de tratamiento profiláctico han seguido utilizándose de manera rutinaria.

Más recientemente se ha tratado de averiguar nuevos índices predictivos<sup>30, 31</sup> capaces de separar un grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar TVP postoperatoria pese a recibir la terapéutica profiláctica habitual; esto permitiría investigar nuevas pautas de tratamiento en estos enfermos.

\* Servicio de Hematología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

## Métodos profilácticos de la enfermedad tromboembólica

En la patogenia del tromboembolismo severo clásicamente se reconoce la importancia de tres mecanismos: estasis venoso, daño endotelial y activación de la coagulación sanguínea. Las medidas profilácticas que, hasta el momento, han sido utilizadas tratan de evitar uno o más de estos factores patogénicos, e incluyen métodos mecánicos o físicos para prevenir el estasis, empleo de fármacos capaces de alterar la función plaquetar y su interacción con la pared del vaso lesionado, drogas anticoagulantes que impiden la activación del mecanismo de coagulación y utilización de sustancias capaces de activar el mecanismo fibrinolítico.

Un aspecto a tener en cuenta, a la hora de valorar los datos existentes, es la importancia de los criterios utilizados en cualquier ensayo clínico dirigido a evaluar la eficacia de un tratamiento profiláctico de la enfermedad tromboembólica. Deben ser siempre de tipo prospectivo, incluyendo un grupo control y un buen sistema de randomización para evitar la selección de los pacientes. Si es posible, deben ser de tipo doble ciego y, en caso contrario, la valoración final debe ser realizada por alguien que no conozca el tipo de tratamiento recibido por cada paciente. Los grupos deben ser comparables en cuanto a los diferentes factores de riesgo y el método estadístico utilizado debe ser el apropiado. El diagnóstico de enfermedad tromboembólica nunca puede ser de tipo clínico, por lo que es necesario utilizar métodos como la flebografía o el test del fibrinógeno marcado para el diagnóstico de TVP, y gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión, angiografía o demostración necrópsica para el diagnóstico del EP.

## Métodos físicos dirigidos a eliminar el estasis venoso

Es de sobra conocida la importancia del estasis venoso en la patogenia de la trombosis, así como la aparición del mismo en el preoperatorio, y fundamentalmente en el postoperatorio, como consecuencia de la inmovilización. Existen diversos métodos físicos dirigidos a combatir dicho estasis, entre los que destacan (Tabla I):

1. Deambulacion precoz, elevación de las extremidades inferiores y fisioterapia: serian las técnicas menos complicadas, pero su eficacia es mucho menor que la de los métodos profilácticos más agresivos. Se acepta que estas medidas pueden contribuir a disminuir la incidencia de TVP postoperatoria, al incrementar el retorno venoso, pero existen escasos trabajos bien controlados.

2. Vendaje compresivo: su eficacia no está demostrada, aunque algunos trabajos recientes en los que se ha utilizado un sistema de compresión gradual, mayor cuanto más distalmente, han demostrado utilidad en la reducción de TVP tras cirugía general.

3. Estimulación muscular eléctrica: esta técnica, basada en la contracción muscular inducida por estimulación eléctrica, consigue incrementar el retorno venoso. Puesto que el método es doloroso, su aplicación queda limitada al período quirúrgico, cuando el paciente está bajo anestesia, no pudiendo utilizarse a lo largo del postoperatorio. En pacientes en los que se espera una deambulacion muy precoz puede ser un método a considerar.

4. Compresión neumática intermitente: parece ser la técnica más eficaz de todos los métodos físicos empleados. No sólo aumenta el flujo sanguíneo, sino que también puede producir un incremento de la actividad fibrinolítica<sup>47</sup>. Su

Tabla I. EFECTO DE DIVERSOS METODOS FISICOS SOBRE LA INCIDENCIA DE TVP POSTOPERATORIA DETECTADA POR EL TEST DEL FIBRINOGENO I<sup>25</sup>

Métodos y autores	Incidencia TVP	
	Control	Tratamiento
<i>Elevación extremidades</i>		
Rosengarten y Laird, 1971 <sup>32</sup>	4/13 (31 %)	4/12 (33 %)
Browse y cols, 1974 <sup>33</sup>	16/97 (16 %)	19/97 (20 %)
<i>Compresión elástica</i>		
Flanc y cols, 1969 <sup>34</sup>	23/65 (35 %)	17/67 (25 %)
Rosengarten y cols, 1970 <sup>35</sup>	8/25 (32 %)	8/25 (32 %)
Tsapogas y cols, 1971 <sup>36</sup>	6/44 (14 %)	2/51 (4 %)
Browse y cols, 1974 <sup>33</sup>	26/90 (29 %)	22/90 (24 %)
Holford, 1976 <sup>37</sup>	48/98 (49 %)	23/98 (23 %)
Lewis y cols, 1976 <sup>38</sup>	21/62 (34 %)	7/62 (11 %)
Scurr y cols, 1977 <sup>39</sup>	26/70 (37 %)	8/70 (11 %)
Ohlund y cols, 1983 <sup>40</sup>	14/23 (61 %)	6/25 (24 %)
<i>Estimulación muscular eléctrica</i>		
Browse y Negus, 1970 <sup>41</sup>	23/110 (21 %)	9/110 (8 %)
Nicolaides y cols, 1972 <sup>42</sup>	9/60 (15 %)	1/60 (2 %)
Becker y Schampi, 1973 <sup>43</sup>	11/35 (35 %)	2/39 (5 %)
Rosenberg y cols, 1975 <sup>44</sup>	50/121 (41 %)	22/73 (30 %)
<i>Compresión neumática intermitente</i>		
Sabri y cols, 1972 <sup>45</sup>	12/39 (31 %)	2/39 (5 %)
Hills y cols, 1972 <sup>46</sup>	23/70 (33 %)	7/70 (10 %)
Roberts y Cotton, 1974 <sup>47</sup>	27/104 (27 %)	6/94 (6 %)
Clarks y cols, 1974 <sup>48</sup>	7/36 (19 %)	0/36 (0 %)
Knight y Dawson, 1976 <sup>49</sup>	19/60 (31 %)	8/61 (13 %)
Turpie y cols, 1977 <sup>50</sup>	12/63 (19 %)	1/65 (2 %)
Pedegana y cols, 1977 <sup>51</sup>	5/28 (17 %)	1/28 (1 %)
Coe y cols, 1978 <sup>52</sup>	6/24 (25 %)	2/29 (7 %)
Skillman y cols, 1978 <sup>53</sup>	12/48 (25 %)	4/47 (8 %)
Hull y cols, 1979 <sup>54</sup>	19/29 (66 %)	2/32 (6 %)
McKenna y cols, 1980 <sup>55</sup>	9/12 (75 %)	1/10 (10 %)
Gallus y cols, 1983 <sup>56</sup>	21/47 (45 %)	7/43 (16 %)

mayor ventaja es la ausencia de efectos colaterales, por lo que es particularmente atractiva en pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas por el tratamiento con heparina a dosis bajas, teniendo especial interés los resultados obtenidos en cirugía prostática<sup>52</sup>, neurocirugía<sup>50, 53</sup> y cirugía ortopédica de rodilla<sup>54</sup>.

En general, se puede concluir que los diferentes métodos físicos consiguen una reducción del estasis venoso y disminuyen la incidencia de TVP, excepto en los pacientes de alto riesgo en que la intervención quirúrgica es consecuencia de un proceso neoplásico. Sin embargo no hay datos que permitan asegurar que estas medidas sean capaces de disminuir la extensión del trombo y, mucho menos, la mortalidad secundaria a embolismo pulmonar fatal. Su principal ventaja sería la ausencia de efectos colaterales, sobre todo complicaciones hemorrágicas. Esto hace que constituyan métodos profilácticos para considerar en pacientes de riesgo medio y bajo y, particularmente, en aquellos con riesgo hemorrágico.

## Fármacos capaces de alterar la función plaquetar

Aunque el trombo venoso está, fundamentalmente, formado por fibrina y hematíes, en diversos estudios histológi-

cos se ha demostrado que, en ocasiones, existen agregados plaquetarios en su lugar de origen. Esto ha hecho pensar que la adhesión de plaquetas al subendotelio en la zona lesionada del endotelio venoso, y la subsiguiente aparición de agregación plaquetar, puede ser la causa inicial de la formación del trombo. Si es cierto, el uso de agentes capaces de alterar la función plaquetar podría prevenir la lesión inicial y la subsiguiente aparición de un trombo venoso. Basándose en estos hechos se ha evaluado la eficacia profiláctica de diversos fármacos, sobre todo dextrano, aspirina, dipiridamol, hidroxicloquina y sulfpirazona.

### Dextrano

Sus propiedades antitrombóticas han sido atribuidas a su capacidad de expandir el plasma con disminución del estasis venoso y de la viscosidad sanguínea, disminuir la adhesividad plaquetar y la reacción de liberación así como la agregación plaquetar, posiblemente por su acción sobre el factor con Willebrand<sup>58-60</sup>, alterar la polimerización del fibrinógeno<sup>61</sup> y aumentar la susceptibilidad del coágulo de fibrina a la fibrinólisis<sup>62, 63</sup>.

Los resultados obtenidos en diversos ensayos en cuanto a la eficacia antitrombótica del dextrano son contradictorios (Tabla II), sobre todo en pacientes sometidos a intervenciones de cirugía general y ginecológica. Por el contrario, siempre se ha encontrado una clara reducción de la incidencia de TVP en el postoperatorio de cirugía de cadera. Posiblemente, las razones de los mejores resultados en este último grupo deriven del hecho de que su administración se prolongaba más días. Además, en estos casos el diagnóstico de TVP se realizó por flebografía mientras que en cirugía general fue hecho por el test del fibrinógeno I<sup>125</sup>; si los coágulos de fibrina son más susceptibles a la lisis en presencia de dextrano, es posible que trombos detectados con fibrinógeno I<sup>125</sup> no lo sean por una flebografía realizada en un momento determinado del postoperatorio.

Aunque también ha existido controversia, diversos estudios sobre un número importante de pacientes han demostrado que el dextrano reduce significativamente la incidencia de embolismo pulmonar fatal<sup>68, 73, 74</sup>.

En cuanto a las complicaciones, la principal es el fallo cardíaco en sujetos con una reserva cardíaca limitada. Además se han descrito reacciones alérgicas, raramente de tipo anafilático, y cuadros de insuficiencia renal ocasional. Las complicaciones hemorrágicas aparecen con una fre-

**Tabla II. INCIDENCIA DE TVP POSTOPERATORIA EN PACIENTES TRATADOS PROFILACTICAMENTE CON DEXTRANO**

Autores	Incidencia TVP	
	Control	Dextrano
<i>Cirugía general y ginecología</i>		
Bonnar y Walsh, 1972 <sup>64</sup>	15/140 (11 %)	1/120 ( 1 %)
Bonnar y cols, 1973 <sup>65</sup>	10/45 (36 %)	2/45 ( 4 %)
Carter y Eban, 1973 <sup>66</sup>	10/101 (10 %)	1/106 ( 1 %)
Becker y Schampi, 1973 <sup>43</sup>	11/35 (31 %)	13/42 (31 %)
Scottish Study, 1974 <sup>67</sup>	47/128 (37 %)	32/128 (25 %)
Kline y cols, 1975 <sup>68</sup>	32/121 (26 %)	20/94 (21 %)
<i>Cirugía de cadera</i>		
Ahlberg y cols, 1968 <sup>69</sup>	16/45 (36 %)	5/39 (13 %)
Johnson y cols, 1968 <sup>70</sup>	13/25 (52 %)	1/27 ( 4 %)
Myhre y cols, 1969 <sup>71</sup>	22/55 (40 %)	11/55 (20 %)
Evart y Feils, 1971 <sup>72</sup>	10/20 (50 %)	5/29 (26 %)

cuencia mayor que con otros métodos profilácticos, a excepción de los anticoagulantes orales<sup>75</sup>. Si a esto unimos el costo económico y la necesidad de su aplicación por vía intravenosa, existen razones suficientes como para excluir a este fármaco para la profilaxis sistemática, aunque es efectivo, y puede ser recomendado, en pacientes determinados en los que no pueden usarse los métodos profilácticos habituales.

### Aspirina

Se absorbe en estómago e intestino delgado, alcanzando su máxima concentración plasmática a los 15-20 minutos de la ingesta<sup>76</sup>. Su efecto antitrombótico es atribuido a su capacidad de inhibir la agregación plaquetar al producir una acetilación irreversible de la ciclooxigenasa plaquetar<sup>77</sup>, con lo que impide la síntesis de prostaglandinas, fundamentalmente el tromboxano A<sub>2</sub>, modificando de esta manera el balance tromboxano/prostaciclina<sup>78</sup>. Además inhibe la adhesividad plaquetar al colágeno<sup>79</sup>, provoca un descenso en los niveles de diversos factores de coagulación, cuando se administra a dosis de 1-2 g/día<sup>80</sup>, e incrementa la actividad fibrinolítica<sup>81-83</sup>. Por último, prolonga el tiempo de hemorragia<sup>84</sup>, hecho que se consigue con dosis de 300 mg, siendo más susceptibles los varones<sup>85</sup>.

La eficacia de la aspirina en la prevención de la enfermedad tromboembólica postoperatoria ha sido objeto de muchas discusiones, y los resultados de los diversos ensayos clínicos realizados han sido contradictorios. En cirugía general, pese a que algunos han obtenido buenos resultados, es donde existe la máxima controversia (Tabla III), por lo que en la actualidad se considera que no debe utilizarse,

**Tabla III. ASPIRINA EN LA PREVENCIÓN DE TVP POSTOPERATORIA EN CIRUGÍA GENERAL**

Autores	Incidencia TVP	
	Control	Aspirina
O'Brien y cols, 1971 <sup>86</sup>	13/20 (65 %)	14/19 (74 %)
O'Sullivan y Renney, 1972 <sup>87</sup>	47/100 (47 %)	18/100 (18 %)
Medical Research Council, 1972 <sup>88</sup>	33/150 (22 %)	41/153 (27 %)
Clagett y Salzman, 1975 <sup>89</sup>	10/49 (20 %)	3/49 ( 6 %)
Renney y cols, 1976 <sup>90</sup>	24/85 (28 %)	12/85 (14 %)
Loew y cols, 1977 <sup>91</sup>	5/57 ( 9 %)	19/63 (30 %)
Butterman y cols, 1977 <sup>92</sup>	63/175 (36 %)	20/79 (26 %)
Plante y cols, 1979 <sup>93</sup>	14/66 (21 %)	1/38 ( 3 %)

**Tabla IV. ASPIRINA EN LA PREVENCIÓN DE TVP POSTOPERATORIA EN CIRUGÍA DE CADERA**

Autores	Incidencia TVP	
	Control	Aspirina
Salzman y cols, 1971 <sup>94</sup>	23/67 (34 %)	6/43 (14 %)
Soreff y cols, 1975 <sup>95</sup>	7/18 (36 %)	10/21 (47 %)
Dechavanne y cols, 1975 <sup>96</sup>	8/20 (40 %)	10/20 (50 %)
Schondorf y Hey, 1976 <sup>97</sup>	27/45 (60 %)	16/30 (53 %)
Jennings y cols, 1976 <sup>98</sup>	—	27/340 ( 8 %)
McKenna y cols, 1976 <sup>99</sup>	20/23 (88 %)	1/9 (11 %)
Harris y cols, 1977 <sup>100</sup>	23/51 (45 %)	11/44 (25 %)
Morris y Mitchell, 1977 <sup>101</sup>	16/24 (67 %)	20/32 (63 %)
Hume y cols, 1977 <sup>102</sup>	20/40 (50 %)	12/41 (29 %)
Tscherne y cols, 1978 <sup>103</sup>	35/65 (54 %)	32/95 (34 %)
Stamatakis y cols, 1978 <sup>104</sup>	—	24/30 (80 %)
Hume y cols, 1978 <sup>105</sup>	21/54 (39 %)	18/58 (31 %)
McKenna y cols, 1980 <sup>55</sup>	9/12 (75 %)	1/12 ( 8 %)
Rocha y cols, 1985 <sup>106</sup>	9/30 (30 %)	2/60 ( 3 %)

teniendo en cuenta la alta eficacia de las dosis bajas de heparina o de la compresión neumática intermitente.

Sin embargo, desde el primer estudio realizado por Salzman<sup>94</sup> en cirugía ortopédica, que consiguió unos resultados espectaculares, la evidencia de la utilidad de la aspirina en la cirugía de cadera y rodilla se ha ido acumulando hasta la actualidad (Tabla IV).

La posible razón para esta discordancia en los resultados en cirugía general y ortopédica puede ser la diferencia patogenética de la trombosis venosa en ambos tipos de cirugía. En la cirugía ortopédica el trauma venoso directo explicaría la alta frecuencia de trombosis proximales en las extremidades inferiores y hace pensar que el posible papel de las plaquetas en su aparición debe ser mayor que en otros tipos de cirugía<sup>106, 107</sup>.

Otro aspecto importante a considerar en la profilaxis con aspirina es que posiblemente su eficacia sea menor, si es que existe, en las mujeres que en los varones<sup>100, 107, 108</sup>. Sin embargo esta diferencia en ambos sexos no parece existir en cuanto a la prevención del embolismo pulmonar fatal<sup>98</sup>.

Las hemorragias, particularmente del tracto gastrointestinal, serían una complicación esperada de este tipo de profilaxis, pero en los diversos estudios realizados no se ha demostrado este problema.

Se desconoce cuál es la dosis óptima de aspirina como agente antitrombótico. En el hombre aparece inactivación de la ciclooxigenasa plaquetar veinticuatro horas después de la ingesta oral de una dosis tan baja como 20 mg, mientras que 300-600 mg producen inhibición total durante 24 horas<sup>109</sup>. En teoría, una dosis elevada puede aumentar la tendencia trombótica por inhibición de la formación de prostaciclina en la pared del vaso; sin embargo este hecho no se ha demostrado clínicamente. Recientemente se ha demostrado eficacia de dosis tan bajas como 250 mg/día en la prevención de TVP en cirugía de cadera<sup>106, 107</sup>.

#### Otros fármacos que alteran la función plaquetar

Existen otros fármacos que han sido evaluados en la prevención de la enfermedad tromboembólica postoperatoria. Entre ellos están el dipiridamol, la sulfipirazona, la hidroxycloquinina, el flubiprofeno, el triflusal y la combinación aspirina-dipiridamol<sup>90, 94, 102, 110-119</sup>. Los resultados obtenidos con todos ellos son aún escasos, lo que no permite disponer de conclusiones valorables acerca de la utilidad de los mismos en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica.

#### Drogas que impiden la activación del mecanismo de coagulación

El empleo de agentes que interfieren en los mecanismos de coagulación ha constituido un avance muy importante en

la prevención de la enfermedad tromboembólica postoperatoria, habiéndose empleado dos grandes grupos de fármacos, los anticoagulantes orales y la heparina. Más recientemente se ha evaluado también la utilidad de la combinación heparina-dihidroergotamina, así como algunos análogos semisintéticos de la heparina y diversos preparados de heparina de bajo peso molecular.

#### Anticoagulantes orales

Actúan por una acción antagonista de la vitamina K en el hígado, con lo que se impide la carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores de coagulación II, VII, IX y X, sin la que dichos factores no intervienen en la activación del mecanismo de coagulación.

Existen diversos estudios que demuestran su eficacia en la prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes de alto riesgo, pero sólo algunos de ellos (Tabla V) son valorables por utilizar simultáneamente un grupo control y un método de diagnósticos objetivo. En cuanto a la incidencia de TVP hay una clara discordancia entre los estudios que han empleado la flebografía y aquellos que utilizaron el fibrinógeno I<sup>125</sup> como método diagnóstico, con una eficacia marcada en los primeros que no era confirmada en los otros. Este hecho puede ser debido a la incapacidad de los anticoagulantes orales, que comienzan a administrarse en el momento de la cirugía, para prevenir los pequeños trombos que se producen durante la intervención, o inmediatamente después, y que pueden ser detectados con el test del fibrinógeno marcado. Sin embargo los resultados de la flebografía y de la autopsia sugieren que este tipo de tratamiento previene la formación de trombos con significado clínico. Además parece clara la protección contra la progresión del trombo y, lo que es más importante, contra el desarrollo de embolismo pulmonar fatal.

Un inconveniente importante es la frecuencia de complicaciones hemorrágicas, significativamente elevada en la mayoría de los estudios realizados. La frecuencia de hemorragias fatales en pacientes que reciben profilaxis con warfarina se ha evaluado en un 0,3 %<sup>75</sup>. Para minimizar este riesgo es necesario realizar un control de laboratorio cuidadoso para mantener el tiempo de protrombina en los niveles adecuados.

A la vista de lo expuesto, se puede concluir que, aunque los anticoagulantes orales constituyen un método eficaz de profilaxis, el aumento de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de una monitorización de laboratorio frecuente, hacen que este tipo de tratamiento deba ser reservado para aquellos pacientes de riesgo muy alto en los que otros métodos profilácticos sean ineficaces.

Tabla V. PROFILAXIS CON ANTICOAGULANTES ORALES EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA EN CIRUGIA DE CADERA

Autores	Control		Tratamiento	
	TVP	EP fatal	TVP	EP fatal
Sewit y Gallagher, 1959 <sup>120</sup>		15/150 (10 %)		2/150 (1 %)
Esqueland y cols, 1966 <sup>7</sup>		7/100 ( 7 %)		1/100 (1 %)
Morris y Mitchell, 1976 <sup>121</sup>		6/74 ( 8 %)		0/75 ( 0 %)
Borgstrom y cols, 1965 <sup>122</sup>	16/29 (56 %)		3/29 (10 %)	
Hamilton y cols, 1970 <sup>123</sup>	19/38 (50 %)		10/38 (26 %)	
Pinto, 1970 <sup>124</sup>	8/25 (32 %)		9/25 (36 %)	
Hume y cols, 1973 <sup>125</sup>	8/19 (42 %)		10/17 (59 %)	



Acné

Eczema seborreico

Xerosis

Eritema del pañal

# seba<sup>®</sup>med



## Forma parte del tratamiento

- Restaura la acidez de la piel
- Elimina las impurezas
- Protege y suaviza la piel
- Mantiene el equilibrio proteico
- Conserva el poder tampón de la piel

CON LA GARANTIA DE LABORATORIOS LETI, S.A. Barcelona



según fórmula  
Sebapharma GmbH & Co.  
D-5407 Boppard (Alemania Federal)



✦ Venta exclusiva en farmacias

# Gelodrox®

COMPRIMIDOS Y POLVO

Antiácido de acción  
rápida, intensa  
y prolongada



#### FORMULA

Trisilicato de magnesio sintético  
Hidróxido de aluminio, gel desecado  
Carbonato cálcico  
Carbonato magnésico  
Excipiente  
Sacarosa

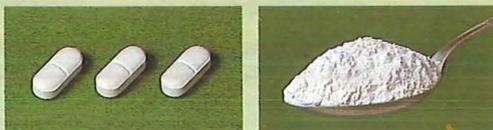
	Comprimidos (1 comp.)	Polvo (1 gr)
Trisilicato de magnesio	300 mg	300 mg
Hidróxido de aluminio, gel desecado	200 mg	200 mg
Carbonato cálcico	220 mg	220 mg
Carbonato magnésico	130 mg	130 mg
Excipiente c. s.	-	-
Sacarosa	-	150 mg

(Los comprimidos actúan inmediatamente, debido a que se desintegran con rapidez. La adición de sacarosa en el polvo, hace que sea más agradable de tomar).

**INDICACIONES:** Hiperacidez gástrica, úlceras pépticas, gastritis medicamentosas, pirosis del embarazo.

**POSOLOGIA.** Vía oral: **En la hiperacidez gástrica**, la dosis usual es de 3 a 6 comprimidos tragados con agua, ó 1 ó 2 cucharaditas colmadas de polvo, desleído en un 1/4 ó 1/2 vaso de agua, media hora después de las 3 ó más tomas de alimento diarias. **En la úlcera péptica**, la dosis es de 3 a 6 comprimidos tragados con agua, ó 1 ó 2 cucharaditas colmadas de polvo, desleído en un 1/4 ó 1/2 vaso de agua, tomadas en el intermedio de las 3 ó más tomas de alimento diarias, es decir, aproximadamente a la mitad del tiempo que transcurre entre ellas.

3 comprimidos  
equivalen a 1  
cucharadita bien  
colmada de polvo



**CONTRAINDICACIONES:** No se han descrito.

**PRECAUCIONES:** Puede originar en tratamientos prolongados y en pacientes con insuficiencia renal, hipermagnesemia. De no existir insuficiencia renal, el riñón elimina rápidamente los iones magnesio absorbidos.

**INCOMPATIBILIDADES:** El hidróxido de aluminio disminuye la absorción de las tetraciclinas administradas por vía oral.

**EFFECTOS SECUNDARIOS:** No se han descrito.

**INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** Carece de toxicidad aún a dosis elevadas.

**PRESENTACION Y P.V.P.:** Caja con 50 comprimidos, 212 ptas. Caja con 100 gramos polvo, 170 ptas.

LABORATORIO GELOS, S. A.  
Monistrol, 22-24 - 08012 Barcelona



## Heparina

El uso profiláctico de heparina fue iniciado por Sharnoff<sup>126</sup> que demostró la existencia de un aumento de la coagulación sanguínea durante y después de la cirugía y relacionó este hecho con la formación del trombo. Más tarde, comprobó que esta alteración podía ser evitada con la administración de un régimen profiláctico con heparina<sup>127</sup>. Desde entonces son múltiples los trabajos en los que se ha utilizado este tipo de tratamiento, siendo la dosis más empleada la de 5.000 UI cada 8-12 horas, administradas por vía subcutánea, comenzando la primera dosis 2 horas antes de la intervención. La heparina puede administrarse en forma de sal cálcica o sódica y existe controversia respecto a la eficacia de cada una de ellas. La sal sódica parece aboserse más rápidamente por vía subcutánea, pero el significado clínico de esta diferencia no ha sido bien evaluado. Este tratamiento no exige ninguna monitorización de laboratorio, lo que facilita en gran medida su utilización en gran escala.

En cuanto al mecanismo de acción de la heparina, hoy se sabe que se fija en un primer paso a los residuos de lisina de la antitrombina III induciendo un cambio conformacional que hace más accesible el centro arginina de la misma al centro activo serina de la trombina<sup>128</sup>. La heparina acelera el grado de inhibición de la antitrombina III sobre varias serinoproteasas de la cascada de la coagulación, y en particular del factor X<sub>a</sub> y la trombina<sup>129-131</sup>. La inhibición del factor X<sub>a</sub> por antitrombina III se ve acelerada por bajas concentraciones de heparina, habiéndose demostrado que dicha acción es más importante en el contexto de la profilaxis que la capacidad de la antitrombina III para neutralizar la trombina<sup>132</sup>, constituyendo este hecho la base para el uso profiláctico de dosis bajas de heparina. Aunque el mecanismo de acción exacto de esta forma de profilaxis está aún por dilucidar, existen diversos hechos que hacen pensar que la heparina actúa en lugares muy diversos dentro del mecanismo de la hemostasia.

Un gran número de ensayos clínicos han demostrado la eficacia del tratamiento con bajas dosis de heparina (Tabla VI) en la prevención de trombosis venosa profunda

**Tabla VI. HEPARINA A DOSIS BAJAS EN LA PROFILAXIS DE TVP DETECTADA POR EL TEST DEL FIBRINOGENO I<sup>125</sup> EN CIRUGIA GENERAL**

Autores	Incidencia TVP	
	Control	Heparina
Kakkar y cols, 1971 <sup>133</sup>	7/27 (26 %)	1/26 (42 %)
Williams, 1971 <sup>134</sup>	12/29 (41 %)	4/27 (15 %)
Kakkar y cols, 1972 <sup>135</sup>	17/39 (42 %)	3/29 (8 %)
Gordon-Smith y cols, 1972 <sup>136</sup>	21/50 (42 %)	4/48 (8 %)
Nicolaidis y cols, 1972 <sup>137</sup>	29/122 (29 %)	1/122 (1 %)
Ballard y cols, 1973 <sup>138</sup>	16/55 (29 %)	2/55 (4 %)
Gallus y cols, 1973 <sup>139</sup>	19/118 (16 %)	2/108 (2 %)
McCarthy y cols, 1974 <sup>140</sup>	47/128 (37 %)	15/128 (12 %)
Lahnborg y cols, 1974 <sup>141</sup>	11/54 (20 %)	3/58 (5 %)
Scottish Study, 1974 <sup>67</sup>	47/128 (37 %)	15/128 (12 %)
Corrigan y cols, 1974 <sup>142</sup>	121/434 (28 %)	22/320 (7 %)
Rosenberg y cols, 1974 <sup>143</sup>	30/71 (42 %)	3/46 (7 %)
International Multicentre Trial, 1975 <sup>14</sup>	164/667 (25 %)	48/625 (8 %)
Rem y cols, 1975 <sup>144</sup>	34/95 (36 %)	11/83 (13 %)
Covey y cols, 1975 <sup>145</sup>	5/52 (10 %)	4/53 (7 %)
Gallus y cols, 1976 <sup>146</sup>	66/412 (16 %)	13/362 (4 %)
Gruber y cols, 1977 <sup>147</sup>	36/100 (36 %)	12/94 (13 %)
Kiil y cols, 1978 <sup>148</sup>	27/657 (4 %)	13/643 (2 %)
Coe y cols, 1978 <sup>52</sup>	6/24 (25 %)	6/28 (21 %)
Groote-Schuur Hospital, 1979 <sup>149</sup>	27/99 (27 %)	12/100 (12 %)

**Tabla VII. HEPARINA A DOSIS BAJAS EN LA PREVENCIÓN DE TVP DETECTADA POR EL TEST DE FIBRINOGENO I<sup>125</sup> EN CIRUGIA ORTOPEDICA**

Autores	Incidencia TVP	
	Control	Heparina
Kakkar, 1972 <sup>135</sup>	7/18 (39 %)	4/15 (27 %)
Gallus, 1973 <sup>139</sup>	11/23 (48 %)	3/23 (13 %)
Evarts y Alfidí, 1973 <sup>152</sup>	—	7/25 (28 %)
Hume, 1973 <sup>153</sup>	8/19 (42 %)	6/18 (33 %)
Hampson y cols, 1974 <sup>154</sup>	28/52 (54 %)	22/48 (46 %)
Morris y cols, 1974 <sup>155</sup>	16/32 (50 %)	3/27 (11 %)
Harris, 1974 <sup>156</sup>	—	11/20 (55 %)
DeChavanne y cols, 1975 <sup>96</sup>	13/27 (48 %)	2/27 (7 %)
VT Study Group, 1975 <sup>157</sup>	11/30 (37 %)	2/38 (5 %)
Sagar y cols, 1976 <sup>158</sup>	22/32 (69 %)	8/25 (32 %)
Mannucci y cols, 1976 <sup>159</sup>	22/51 (45 %)	9/45 (20 %)
Morris y Mitchell, 1977 <sup>101</sup>	16/24 (67 %)	12/24 (50 %)
Moscovitz y cols, 1978 <sup>160</sup>	19/32 (59 %)	8/35 (23 %)
Xabregas y cols, 1978 <sup>161</sup>	12/25 (48 %)	0/25 (0 %)
Leyvraz y cols, 1983 <sup>162</sup>	—	16/41 (39 %)
Bergqvist, 1985 <sup>163</sup>	—	11/190 (6 %)

tras cirugía general electiva. En muchos de estos estudios fueron incluidos pacientes que eran sometidos a cirugía por procesos neoplásicos, y por tanto de alto riesgo; el tratamiento en estos pacientes demostró también una alta eficacia. Incluso, se han publicado buenos resultados en cirugía general con dosis ultrabajas de heparina administradas por vía intravenosa; concretamente la administración de 1 UI/kg/hora de heparina, durante la intervención y a lo largo de 3-5 días durante el postoperatorio, redujo la incidencia de TVP de un 22 % en el grupo control a un 4 % en el grupo tratado<sup>150</sup>. Posiblemente estas dosis ultrabajas actúen liberando glucosaminoglicanos, con efecto anticoagulante, del endotelio vascular<sup>150, 151</sup>.

En pacientes sometidos a cirugía ortopédica, fundamentalmente de cadera, los resultados (Tabla VII) han sido mucho menos satisfactorios, y junto a algunos que muestran beneficios otros encuentran una ausencia total de eficacia. Es necesario advertir que en muchos casos no se utilizó la flebografía como método diagnóstico, único capaz de detectar las trombosis femorales aisladas que son muy frecuentes en este tipo de intervención. De aquí la necesidad de tener precaución en la interpretación de estos resultados.

También existe discusión acerca de la eficacia de la heparina a dosis bajas en la cirugía prostática; mientras en un estudio<sup>165</sup> había una reducción significativa de TVP, en otros dos el tratamiento era ineficaz<sup>52, 158</sup>.

La mayoría de los trombos venosos, en pacientes sometidos a intervenciones de cirugía general, se producen en las venas de las pantorrillas, y una tercera parte sufren una extensión proximal, siendo en estos casos en los que se produce el embolismo pulmonar. De aquí la importancia del efecto de cualquier método profiláctico sobre la extensión proximal del trombo cuando este se produce. El mismo se ha evaluado, al menos, en 4 estudios<sup>14, 137, 139, 142</sup>, habiéndose comprobado una clara reducción de su incidencia en los pacientes tratados con dosis bajas de heparina respecto al grupo control.

Un último aspecto a valorar es la prevención del embolismo pulmonar, sobre todo del embolismo fatal. El trabajo más importante realizado en este sentido es el llevado a cabo por el International Multicentre Trial<sup>14</sup> en el que se incluyeron 2.074 pacientes en el grupo control y 2.045 en el grupo que recibió tratamiento con heparina a dosis bajas. De los pacientes fallecidos en el período postoperatorio, se pudo comprobar mediante necropsia que la causa de la muerte fue un embolismo pulmonar masivo en 16 casos del

posible riesgo de hemorragias. La evidencia de la eficacia del mismo es suficiente para recomendarlo de una forma general. Esta forma de profilaxis está contraindicada en pacientes con un defecto de hemostasia, historia hemorrágica y úlcera gastroduodenal activa. En estos casos la compresión neumática intermitente podría constituir una medida alternativa.

Los resultados del tratamiento con heparina a dosis bajas no son concluyentes en la cirugía prostática y son deficientes en la de rodilla. En los pacientes neuroquirúrgicos la heparina es eficaz, pero el riesgo de complicaciones hemorrágicas severas es elevado. Es por ello que se ha buscado otros posibles métodos alternativos. Existen datos suficientes para pensar que la compresión neumática intermitente puede alcanzar un alto grado de eficacia en estos casos.

En la cirugía de cadera tampoco ha demostrado ser eficaz. Se han comunicado buenos resultados en estos pacientes con 4 formas de profilaxis: anticoagulantes orales, dextrano, aspirina y combinación de heparina-dihidroergotamina. Los anticoagulantes orales y el dextrano tienen el inconveniente del alto riesgo hemorrágico, además de la complejidad de su utilización derivada de la necesidad de monitorización de laboratorio en el primer caso y de la administración intravenosa en el segundo. La utilización de aspirina o heparina-dihidroergotamina parece lo más conveniente en la actualidad, aunque su eficacia no es total. La alta incidencia de enfermedad tromboembólica en este tipo de cirugía exige continuar la búsqueda de métodos capaces de resolver definitivamente el problema.

En la actualidad, la aplicación de la profilaxis con heparina de bajo peso molecular o análogos semisintéticos de heparina es un tema pendiente de conclusiones definitivas. El resultado de los diversos ensayos terapéuticos en curso permitirá definir el papel de ambas medidas, aunque los datos ya publicados permiten ser optimistas en cuanto a su utilidad.

Un último aspecto a considerar es, la necesidad de un conocimiento más exacto de la posible relación existente entre la enfermedad tromboembólica postoperatoria y el mecanismo fibrinolítico. De dicho conocimiento puede derivar en el futuro la utilización profiláctica de sustancias capaces de activar la fibrinólisis.

En conclusión, parece clara la necesidad de emplear medidas profilácticas de la enfermedad tromboembólica postoperatoria, pero la elección de estas medidas no se puede realizar de una forma dogmática con los datos disponibles y el tema debe seguir abierto a la discusión y a la investigación.

## Bibliografía

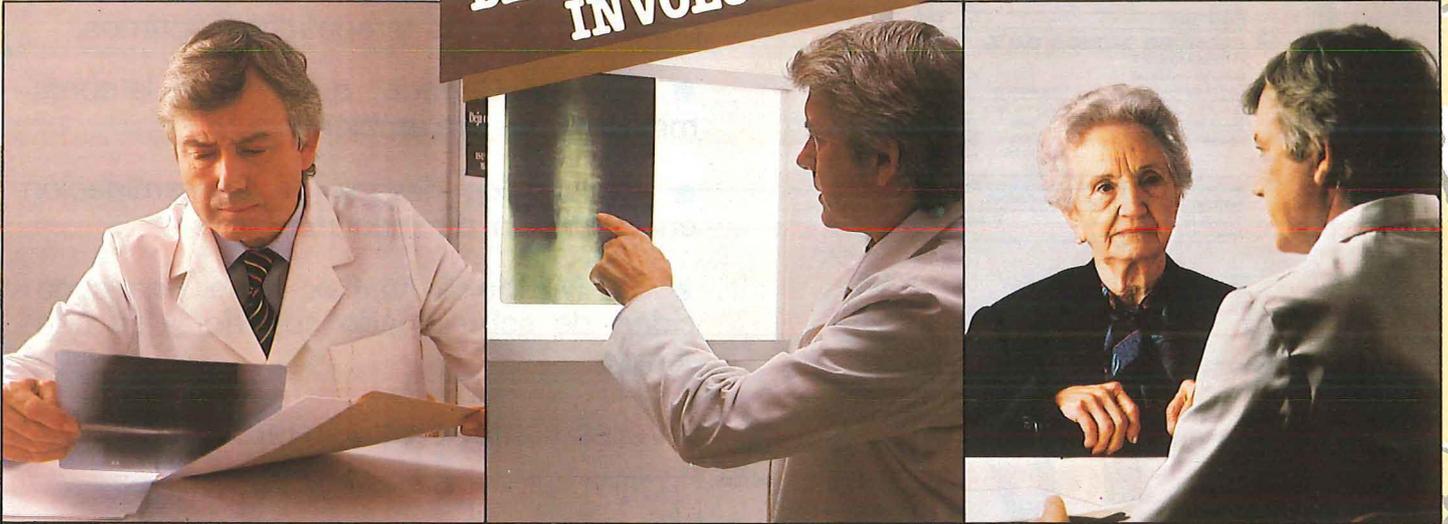
- Von Strauch M. Zentralbl Gynecol 18: 304, 1894.
- Kakkar VV, Flanc C, Howe CT y cols. Lancet 2: 230, 1969.
- Kakkar VV. Arch Surg 104: 152, 1972.
- Skinner DB y Salzmann EW. Surg Gynecol Obstet 125: 741, 1967.
- Sephard RM, White HA y Shirkey AL. Am J Surg 112: 698, 1966.
- Coventry MB, Nolan DR y Beckenbaugh RD. J Bone Joint Surg 55A: 1.487, 1973.
- Eskeland G, Solheim K y Skjorten F. Acta Chir Scand 131: 16, 1966.
- Kakkar VV, Stamatakis JD, Bentley PG y cols. JAMA 241: 39, 1979.
- Williams JW, Britt LG, Eades T y Sherman RT. Surg Gynecol Obstet 140: 246, 1975.
- Kakkar VV. *Haemostasis and Thrombosis*. Editado por Bloom AL y Thomas DP. Churchill Livingstone, Edinburgo 1981.
- Salen JE y Alpert JS. *Pulmonary Emboli*. Editado por Sarahara AA, Sonnenblick EH y Lesch M. Grune & Stratton, Nueva York 1974.
- Fratatoni J y Wessler S. United States Government Printing Office, DHEW Publication, Washington 1975.
- Morris GK. Lancet 2: 572, 1980.
- International Multicentre Trial. Lancet 2: 45, 1975.
- Browse NL, Gray L y Morland M. Br J Surg 64: 23, 1977.
- Gallus AS, Hirsh J y Gent M. Lancet 2: 805, 1973.
- Mansfield AO. Br J Surg 59: 754, 1972.
- Nilsen DWT, Jeremic M y Weisert OK. Thromb Haemostas 43: 194, 1980.
- Reilly DT, Burden AC y Fossard DP. Br J Surg 67: 66, 1980.
- Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S y cols. Br Med J 2: 223, 1977.
- Páramo JA, Alfaro MJ y Rocha E. Thromb Haemostas 54: 713, 1985.
- Gunn IG. Br J Surg 66: 636, 1979.
- Westerman K, Trents O, Prestschner P y Mellmann J. Int Orthop 4: 253, 1981.
- Lowe GDO, Osborne DH, McArdle BM y cols. Lancet 1: 409, 1982.
- Páramo JA, Rocha E, de Pablos J y Cañadell J. Sangre 30: 881, 1985.
- Páramo JA y Rocha E. Haemostasis 15: 345, 1985.
- Páramo JA y Rocha E. Haemostasis 15: 389, 1985.
- Clayton JK, Anderson JA y McNicol GP. Br Med J 2: 910, 1976.
- Rakoczi I, Chamone D, Collen D y Verstraete M. Lancet 1: 509, 1978.
- Kjaergaard J, Esbensen K, Wille-Jorgensen P y cols. Thromb Haemostas 54: 409, 1985.
- Verth G, Meuwissen OJA, van Howelingen HC y Sixma JJ. Thromb Haemostas 54: 570, 1985.
- Rosengarten DS y Laird J. Br J Surg 58: 182, 1971.
- Browse NL, Jackson BT, Mayo ME y cols. Br J Surg 61: 219, 1974.
- Flanc C, Kakkar VV y Clarke MB. Lancet 1: 477, 1969.
- Rosengarten DS, Laird J, Jeyasingh K y Martin P. Br J Surg 57: 296, 1970.
- Tsapogas MJ, Goussous H y Peabody RA. Arch Surg 103: 561, 1971.
- Holford CP. Br Med J 2: 969, 1976.
- Lewis CE, Antoine J, Mueller C y cols. Am J Surg 132: 739, 1976.
- Scurr JH, Ibrahim SZ y Faber RG. Br J Surg 64: 371, 1977.
- Ohlund C, Frausson SG y Starck SA. Acta Orthop Scand 54: 896, 1983.
- Browse NL y Negus D. Br Med J 3: 615, 1970.
- Nicolaidis AN, Kakkar VV, Field ES y cols. Br Med J 3: 756, 1972.
- Becker J y Schampi B. Acta Chir Scand 139: 357, 1973.
- Rosenberg IL, Evans M y Pollock AV. Br Med J 1: 649, 1975.
- Sabri S, Roberts VC y Cotton LT. Br J Surg 59: 219, 1972.
- Hills NH, Pflug JJ, Jeyasingh K y cols. Br Med J 1: 131, 1972.
- Roberts VC y Cotton LT. Br Med J 1: 358, 1974.
- Clark WB, McGregor AB, Prescott RJ y cols. Lancet 2: 5, 1974.
- Knight MTN y Dawson R. Lancet 2: 1.265, 1976.
- Turpie AGG, Gallus A, Beattie WS y Hirsh J. Neurology 27: 435, 1977.
- Pedegana LP, Burgess EM, Moore AJ y cols. Clin Orth Rel Res 128: 190, 1977.
- Coe NP, Collins REC, Klein LA y cols. Surgery 83: 230, 1978.
- Skillman JJ, Collins REC y Coe NP. Surgery 83: 354, 1978.
- Hull R, Delmore TJ, Hirsh J y cols. Thromb Res 16: 37, 1979.
- Mckenna R, Galante J, Bachman F y cols. Br Med J 280: 514, 1980.
- Gallus A, Raman K y Darby T. Br J Surg 70: 17, 1983.
- Allenby F, Boardman L, Pflug JJ y cols. Lancet 2: 1.412, 1973.
- Bygdeman G, Thiesinger W, Oechsler H y Hor G. Deuts Med Woch 100: 2.065, 1975.
- Cronburg S, Robertson B, Nilsson IM y Nilehn JE. Thromb Diath Haemorrh 16: 384, 1966.
- Aberg M, Hedner U y Bergentz SE. Ann Surg 193: 154, 1981.
- Mazaffar TZ, Bryce WAJ y Dhall DP. Thromb Diath Haemorrh 35: 737, 1972.
- Tangen G, Wik KO, Almquist IAM y cols. Thromb Res 1: 487, 1972.
- Aberg M, Bergentz SE y Hedner U. Ann Surg 181: 342, 1975.

64. Bonnar J y Walsh J. *Lancet* 1: 614, 1972.
65. Bonnar J, Walsh JJ y Haddon M. *Proc 4th Congr Int Soc Thromb Haemostas*, Viena 1973, p. 278A.
66. Carter AE y Eban R. *Br J Surg* 60: 681, 1973.
67. Scottish Study. *Lancet* 2: 118, 1974.
68. Kline A, Hughes LE y Campbell H. *Br Med J* 2: 109, 1975.
69. Ahlberg A, Nylander G, Robertson B y cols. *Acta Chir Scand (supp.)* 387: 83, 1968.
70. Johnsson JR, Bygdeman S y Eliasson R. *Acta Chir Scand (supp.)* 387: 80, 1968.
71. Myhre HO y Holen A. *Nord Med* 82: 1.534, 1969.
72. Evarts CM y Feil EJ. *J Bone Joint Surg* 53: 1.271, 1971.
73. Bygdeman S, Svensjo E y Tollerz G. *Lancet* 2: 419, 1970.
74. Gruber UF, Saldeen T, Brokop T y cols. *Br Med J* 280: 69, 1980.
75. Salzman EW y Davies GC. *Ann Surg* 191: 207, 1980.
76. Levy G. *Pediatrics* 62: 867, 1978.
77. Roth GJ, Stanford N y Majerus PW. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 72: 3.073, 1975.
78. De Gaetano G, Cerletti C y Beretele V. *Lancet* 2: 974, 1982.
79. Tsao C. *Am J Path* 59: 327, 1970.
80. Loew D y Vinazzer H. *Haemostasis* 5: 239, 1976.
81. Menon IS. *Lancet* 1: 364, 1974.
82. Moroz LA. *N Engl J Med* 296: 525, 1977.
83. Ratnoff OD. *N Engl J Med* 296: 566, 1977.
84. Jobin F. *Sem Thromb Hemost* 4: 199, 1978.
85. Joung VP, Giles AR, Pater J y cols. *Thromb Res* 20: 705, 1980.
86. O'Brien JR, Tulevski V y Etherington M. *Lancet* 1: 399, 1971.
87. O'Sullivan EF y Renney JTG. *Proc 3rd Congr Int Soc Thromb Haemostas* Washington 1972, p. 438.
88. Medical Research Council. *Lancet* 2: 441, 1972.
89. Clagett GP y Salzman EW. *Progress in Vascular Diseases*, vol XVIII, Grune & Stratton, Nueva York 1975.
90. Renney JTG, O'Sullivan EF y Burke PF. *Br Med J* 1: 992, 1976.
91. Loew D, Brucke P, Simma W y cols. *Thromb Res* 1: 81, 1977.
92. Buttermann G, Theisinger W, Weidenbach A y cols. *Med Klin* 72: 1.624, 1977.
93. Plante J, Boneu B, Vaysse C y cols. *Thromb Res* 14: 399, 1979.
94. Salzman EW, Harris WH y DeSanctis RW. *N Engl J Med* 284: 1.287, 1971.
95. Soreff J, Johnsson H, Diener L y Goransson L. *Acta Orthop Scand* 46: 246, 1975.
96. Dechavanne M, Ville D, Viala JJ y cols. *Haemostasis* 4: 94, 1975.
97. Schondorf TH y Hey D. *Haemostasis* 5: 250, 1976.
98. Jennings JJ, Harris WH y Sarmiento A. *J Bone Joint Surg* 58-A: 926, 1976.
99. McKenna R, Bachman F y Kaushal SD. *J Bone Joint Surg* 58-A: 928, 1976.
100. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis CA y cols. *N Engl J Med* 297: 1.246, 1977.
101. Morris GK y Mitchell JRA. *Br Med J* 1: 535, 1977.
102. Hume M, Bierbaum B, Kuriakose TX y Suprenant J. *Am J Surg* 133: 420, 1977.
103. Tscherne H, Westermann K, Trentz O y cols. *Unfallheilkunde* 81: 178, 1978.
104. Stamatakis JD, Kakkar VV, Lawrence D y cols. *Br Med J* 1: 1.031, 1978.
105. Hume M, Donaldson WR y Suprenant J. *Orthop Clin North Am* 3: 761, 1978.
106. Rocha E, Alfaro MJ, Páramo JA y cols. *Thromb Haemostas* 54: 100, 1985.
107. Alfaro MJ, Páramo JA y Rocha E. *Thromb Haemostas*, 56: 53, 1986.
108. Canadian Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 299: 53, 1978.
109. Burch JW, Stanford N y Majerus PW. *J Clin Invest* 61: 314, 1978.
110. Browse NL y Hall JH. *Lancet* 2: 718, 1969.
111. Steele P, Ellis J y Genton E. *Am J Med* 64: 441, 1978.
112. Carter AE, Eban R y Perrett RD. *Br Med J* 1: 312, 1971.
113. Carter AE y Eban R. *Br Med J* 3: 94, 1974.
114. Chrisman OD, Snook GA y Wilson TC. *J Bone Joint Surg* 7: 918, 1976.
115. Wu TK, Tsapogas MJ y Jordan FR. *Surg Gynecol Obstet* 145: 714, 1977.
116. Cooke ED, Dawson MHO, Ibbotson RM y cols. *J Bone Joint Surg* 59: 496, 1977.
117. Silvergleid AJ, Berstein R, Burton DS y cols. *Thromb Diath Haemorrh* 38: 166, 1977.
118. Encke A, Stock D y Dunke HO. *Chirurg* 47: 670, 1976.
119. Marti Massó R, Rocha E, Narvaiza JM y cols. *Current Ther Res* 25: 791, 1979.
120. Sevitt S y Gallagher NG. *Lancet* 2: 981, 1959.
121. Morris GK y Mitchell JR. *Lancet* 2: 869, 1976.
122. Borgstrom S, Greitz T, Vander Linden W y cols. *Acta Chir Scand* 129: 500, 1965.
123. Hamilton HW, Crawford JS, Gardiner JH y Wiley AM. *J Bone Joint Surg* 52: 268, 1970.
124. Pinto DJ. *Br J Surg* 57: 349, 1970.
125. Hume M, Kuriakose T, Xabier ZL y Turner RH. *Arch Surg* 107: 803, 1973.
126. Sharnoff JG. *Surg Gyn Obst* 123: 303, 1966.
127. Sharnoff JG y de Blasio G. *Lancet* 2: 1.006, 1970.
128. Rosenberg RD y Damus PS. *J Biol Chem* 248: 6.490, 1973.
129. Yin ET y Wessler S. *Biochem Biophys Acta* 201: 387, 1970.
130. Yin ET. *Thromb Diath Haemorrh* 33: 43, 1974.
131. Rosenberg RD. *Heparin Chemistry and Clinical Usage*. Editado por Kakkar VV y Thomas DP. London Academic, Londres 1976.
132. Yin ET, Wessler S y Stoll PJ. *J Biol Chem* 246: 3.712, 1971.
133. Kakkar VV, Field ES, Nicolaidis AN y cols. *Lancet* 2: 669, 1971.
134. Williams HT. *Lancet* 2: 950, 1971.
135. Kakkar VV, Corrigan T, Spindler J y cols. *Lancet* 2: 101, 1972.
136. Gordon-Smith IC, Le Quesne LP y Grundy DJ. *Lancet* 1: 1.133, 1972.
137. Nicolaidis AN, Dupont PA, Desai S y cols. *Lancet* 2: 890, 1972.
138. Ballard RM, Bradley-Watson PJ y Johnstone FD. *J Obstet Gynaec* 80: 469, 1973.
139. Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ y cols. *N Engl J Med* 288: 545, 1973.
140. McCarthy TG, McQueen J y Johnstone FD. *J Obstet Gynaec* 81: 486, 1974.
141. Lahnborg G, Friman L y Bergstrom K. *Lancet* 1: 329, 1974.
142. Corrigan TP, Kakkar VV y Fossard DP. *Br J Surg* 61: 320, 1974.
143. Rosenberg IL, Evans M y Pollock AV. *Br Med J* 1: 153, 1974.
144. Rem J, Duckert F, Friedrich R y cols. *Schw Med Wochenschr* 105: 827, 1975.
145. Covey TH, Sherman L y Baue AE. *Arch Surg* 110: 1.021, 1975.
146. Gallus AS y Hirsh J. *Sem Thromb Hemost* 2: 291, 1976.
147. Gruber VF, Friedrich R, Duckert F y cols. *Lancet* 1: 207, 1977.
148. Kiil J, Axelsen F, Kiil J y Anderson D. *Lancet* 1: 1.115, 1978.
149. Groote Schuur Hospital Thromboembolism Study Group. *Br Med J* 1: 1.447, 1979.
150. Negus D, Cox SJ, Friedgood A y cols. *Lancet* 1: 891, 1980.
151. Editorial. *Lancet* 1: 907, 1980.
152. Evarts CM y Alfidu RJ. *JAMA* 225: 515, 1973.
153. Stenflo J, Fernlund P, Egan W y cols. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 71: 2.730, 1974.
154. Hampson WGJ, Harris FC, Lucas HK y cols. *Lancet* 2: 795, 1974.
155. Morris GK, Henry APJ y Preston BJ. *Lancet* 2: 797, 1974.
156. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis C y cols. *J Bone Joint Surg* 56A: 1.522, 1974.
157. Venous Thrombosis Clinical Study Group. *Br J Surg* 62: 348, 1975.
158. Sagar S, Stamatakis JD, Newin D y cols. *Lancet* 1: 1.151, 1976.
159. Mannucci PM, Citterio LE y Panajotopoulos N. *Thromb Haemostas* 36: 157, 1976.
160. Moscovitz PA, Ellenberg SS, Feffer HL y cols. *J Bone Joint Surg* 60: 1.065, 1978.
161. Xabregas A, Gray L y Ham JM. *Med J Austral* 1: 620, 1978.
162. Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F y cols. *N Eng J Med* 309: 954, 1983.

163. Bergqvist D, Burmark US, Frisell J y cols. *Thromb Haemostas* 54: 234, 1985.
164. Alfaro MJ, Páramo JA, de Pablos J y cols. *Sangre* 31: 145, 1986.
165. Kutnowske M, Vandendris M, Steinberger R y cols. *Urol Res* 5: 123, 1977.
166. Becker J, Borgstrom S, Salzman GF. *Acta Chir Scand* 136: 167, 1970.
167. Gruber UF, Saldeen T, Brokop T y cols. *Br Med J* 280: 69, 1980.
168. Pachter HL y Riles TS. *Ann Surg* 186: 669, 1977.
169. Mellander S y Nordenfelt I. *Clin Sci* 39: 183, 1970.
170. Chu D, Owen DDA y Sturmer E. *Postgrad Med J* 52 (supp. 1): 32, 1976.
171. Boissier JR. *Pharmacology* 16 (supp. 1): 12, 1978.
172. Milavez-Kriznan M y Wagner H. *Biochem Pharmacol* 27: 2.305, 1978.
173. Stamatakis JD. *Br J Surg* 64: 294, 1977.
174. Kakkar VV, Weizel D, Murray WJG y cols. *Am J Surg* 150: 33, 1985.
175. Hor G, Buttermann B, Theisinger W y cols. *Eur J Nucl Med* 1: 197, 1976.
176. Koppenhagen K, Wiechmann A, Frey E y cols. *Dtsch Med Wschr* 39: 1.374, 1977.
177. Adolf S, Buttermann G, Weidenbach A y cols. *Begutzsh V Fzquenkeik* 38: 98, 1978.
178. Kunz S y Briel RC. *Thromb Haemost* 42: 303, 1979.
179. Pedersen B y Chirstiansen J. *Am J Surg* 145: 788, 1983.
180. Multicentre Trial Committee. *JAMA* 251: 2.960, 1984.
181. Rajah SM, Davies GA, Salter MCP y cols. *Thromb Haemostas* 54: 101, 1985.
182. Multicentre Trial Committee. *Am J Surg* 150: 25, 1985.
183. Tsecherne H, Westermann K, Treatz O y cols. *Undfallheinkunde* 81: 178, 1978.
184. Schondorf TH y Weber M. *Scand J Haemat* 25 (supp.): 126, 1980.
185. Lahnborg G. *Acta Chir Scand* 146: 319, 1980.
186. Comerota AJ, Diserio FJ y Sasahara AA. *Thromb Haemostas* 54: 99, 1985.
187. Kakkar VV, Fok PJ, Murray WJG y cols. *J Bone Joint Surg* 67: 538, 1985.
188. Michalski R, Lane DA y Kakkar VV. *Br J Haemat* 37: 247, 1977.
189. Lane DA, Michalski R, Van Ross ME y Kakkar VV. *Br J Haemat* 37: 239, 1977.
190. Thomas DP, Lane DA, Michalski R y cols. *Lancet* 1: 120, 1977.
191. Schmitz-Huebner V, Asbeck F y Van de Loo J. *Tromb Haemostas* 46: 617, 1981.
192. Thomas DP, Barrowcliffe TW, Merton RE y cols. *Thromb Res* 17: 831, 1980.
193. Torngren S, Norem I, Forsskahl B y Sipila H. *Thromb Res* 30: 527, 1983.
194. Thomas DP, Barrowcliffe TV, Johnson EA y cols. *Thromb Haemostas* 4: 418, 1977.
195. Kraemer PM. *Biochem Biophys Res Commun* 78: 1.334, 1977.
196. Thomas DP, Merton RE, Barrowcliffe TW y cols. *Thromb Res* 14: 501, 1979.
197. Kakkar VV, Lawrence D, Bentley P y cols. *Thromb Res* 13: 111, 1978.
198. Torngren S, Kettunen K, Lahtinen J y cols. *Br J Surg* 71: 817, 1984.
199. Fischer AM, Barrowcliffe TW y Thomas DP. *Thromb Haemostas* 47: 104, 1982.
200. Fischer AM, Merton RE, Marsh NA y cols. *Thromb Haemostas* 47: 109, 1982.
201. Joffe S. *Arch Surg* 111: 37, 1976.
202. Johnson EA, Kirkwood TBL, Stirling Y y cols. *Thromb Haemostas* 35: 586, 1976.
203. Thomas DP. *Br J Haematol* 58: 385, 1984.
204. Lam LH, Silber JE y Rosenberg RD. *Biochem Biophys Res Commun* 69: 570, 1976.
205. Merton RE, Thomas DP, Havercroft SJ y cols. *Thromb Haemostas* 51: 254, 1984.
206. Barrowcliffe TW, Merton RE, Havercroft SJ y cols. *Thromb Res* 34: 125, 1984.
207. Holmer E, Mattson C y Nilsson S. *Thromb Res* 25: 475, 1982.
208. Ockelford PA, Carter CJ, Mitchell L y Hirsh J. *Thromb Res* 28: 401, 1982.
209. Thomas DP, Merton RE, Lewis WE y Barrowcliffe TW. *Thromb Haemostas* 45: 214, 1981.
210. Thomas DP y Merton RE. *Thromb Res* 28: 343, 1982.
211. Aiach M, Michaud A, Balian JL y cols. *Thromb Res* 31: 611, 1983.
212. Kakkar VV, Djazaeri B, Fok y cols. *Br Med J* 284: 375, 1982.
213. Kakkar VV. *Nouv Rev Fr Hematol* 26: 277, 1984.
214. Haas S, Fritsche HM, Hosner F y cols. *Thromb Haemostas* 54: 92, 1985.
215. Onarheim H, Lund T, Heimdol A y Ulrik NM. *Thromb Haemostas* 54: 93, 1985.
216. Kakkar VV y Murray WJG. *Br J Surg* 72: 786, 1985.
217. Schmitz-Huebner V, Freise G, Reers B y cols. *Thromb Haemostas* 50: 10, 1983.
218. Koller M, Schoch U, Largiader F y Felten AV. *Thromb Haemostas* 54: 92, 1985.
219. Schmitz-Huebner V, Bunte H, Freise G y cols. *Klin Wochens* 62: 349, 1984.
220. Melisari E, Scully MF, Paes T y Kakkar VV. *Thromb Res* 37: 115, 1985.
221. Gordon-Smith IC, Hickman JA y Lequesne LP. *Br J Surg* 61: 213, 1974.
222. Macintyre IMC, Werber RG, Crispin JR y cols. *Br J Surg* 63: 694, 1976.
223. Kluft C, Verheijen JH, Cooper P y cols. *Haemostasis* 14: 26, 1984.
224. Juhan-Vague I, Moerman B, de Cock F y cols. *Thromb Res* 33: 523, 1984.
225. Kluft C, Verheijen JH, Jie AFH y cols. *Scand J Clin Lab Invest* 45: 605, 1985.
226. Páramo JA, De Boer A, Colucci M y cols. *Thromb Haemostas* 54: 725, 1985.
227. Páramo JA, Colucci M, Collen D y Van de Werf F. *Br Med J* 291: 555, 1985.
228. Nilsson IM, Ljunger H y Tengborn L. *Br Med J* 290: 1.453, 1985.
229. Allenby F, Jeyasingh K y Calnan J. *Lancet* 2: 38, 1973.
230. Fossard DP, Freind JR, Field ES y cols. *Lancet* 1: 9, 1974.
231. Nilsson IM, Hedner U e Isacson S. *Acta Med Scand* 198: 107, 1975.
232. Small M, McArdle BM, Lowe GDO y cols. *Thromb Res* 28: 27, 1982.
233. Blamey SL, McArdle BM, Burns P y cols. *Thromb Res* 31: 451, 1983.
234. Blamey SL, McArdle BM, Burns P y cols. *Thromb Haemostas* 51: 71, 1984.

# Calcitonina-Sandoz 100

EN EL  
TRATAMIENTO  
DE LA OSTEOPOROSIS  
INVOLUTIVA



## Calcitonina sintética de salmón en solución acuosa dispuesta para uso inmediato (ampollas de 1 ml.)

**Composición.** 1 ampolla de 1 ml contiene 100 unidades MRC (= 100 U.I.) de calcitonina (DCI) sintética de salmón.

### Indicaciones y Posología.

#### Enfermedad de Paget:

La dosis de ataque recomendada son 100 U.I. diarias por vía S.C. o I.M., que se mantendrá hasta la normalización de parámetros bioquímicos y remisión de sintomatología. Se recomienda controlar el tratamiento por medida de la actividad sérica de la fosfatasa alcalina (alternativamente, por hidroxiprolina eliminada en la orina en 24 h).

La actividad de la fosfatasa alcalina va descendiendo a medida que progresa el tratamiento hasta nivelarse a un valor aproximadamente del 40-50% del inicial. Tal nivelación ocurre en los primeros meses de tratamiento, y en el mismo período se aprecia también la remisión de determinados síntomas, especialmente el dolor óseo. En muchos casos la mejoría conseguida puede mantenerse con pautas posológicas de 50 U.I. diarias o en días alternos.

La posible mejora de la sintomatología neurológica suele requerir, para hacerse evidente, tratamientos mínimos de un año. En los pacientes donde es predominante la sintomatología neurológica y/o deformación ósea, debe considerarse la conveniencia de continuar la pauta posológica de 100 U.I./día aun después de haber obtenido la estabilización de los parámetros bioquímicos.

**Hipercalcemia:** La dosis debe ajustarse al grado de hipercalcemia y a la respuesta del paciente. Una pauta recomendada: comenzar con 4 U.I./kg cada 12 horas, vía S.C. o I.M. Si no se obtiene respuesta satisfactoria a las 24-48 h., aumentar a 8 U.I./kg cada 12 h. Si a las 48 horas no se ha obte-

nido respuesta, aumentar hasta un máximo de 8 U.I./kg cada 6 h.

**Osteoporosis postmenopáusia:** La dosis recomendada es 100 U.I. diarias vía S.C. o I.M. junto con calcio (equivalente a 600 mg de Ca elemento al día) y vitamina D (400 U.I./día). Existe evidencia de que un tratamiento cíclico puede ser también eficaz. En cualquier caso es imprescindible una dieta adecuada.

**Dolor asociado a procesos metastásicos óseos:** 200 U.I. cada 6 h. durante 48 h. vía S.C. o I.M. El tratamiento puede proporcionar a ciertos pacientes alivio del dolor durante una semana o más, y puede ser repetido a discreción del médico.

**Suspensión del tratamiento:** De no apreciar mejoría de los parámetros bioquímicos a los diez días de comenzar el tratamiento, éste debe suspenderse y, si se estima procedente, instaurar una terapia alternativa.

Caso de existir mejoría de los parámetros bioquímicos sin que vaya acompañada de remisión de la sintomatología dolorosa, debe evaluarse la conveniencia de seguir el tratamiento, tomando en consideración los posibles beneficios de una modificación parcial del proceso patológico frente a los inconvenientes del tratamiento continuado, o la posible utilidad de tratamientos alternativos. En ciertos casos, puede aparecer una reactivación del proceso patológico en pacientes que evolucionan favorablemente. La pérdida de eficacia de la calcitonina de origen animal está relacionada con la formación de anticuerpos contra la misma.

En caso de pérdida de eficacia, y una vez establecido que el paciente ha seguido adecuadamente el tratamiento prescrito, se recomienda la prueba si-

guiente:

Tomar una muestra de sangre del paciente, en ayunas, para determinar la calcemia. Inyectar 100 U.I. de calcitonina vía I.M., mientras el paciente sigue su régimen normal de comidas, tomar nuevas muestras de sangre a las 3 y 6 h. tras la inyección y determinar la calcemia.

En los pacientes con respuesta normal a la calcitonina se observa un descenso superior a 0,5 mg % en las cifras de calcemia a las 3 y 6 h., en comparación con el control.

Descensos inferiores a 0,3 mg % indican resistencia a la calcitonina. En ese caso carece de objetivo continuar el tratamiento y debe plantearse una terapia alternativa.

Debe tenerse presente que, aunque la pérdida de eficacia no pueda atribuirse a aparición de anticuerpos, por lo general los aumentos de dosis por encima de las 100 U.I./día no suponen aumento de la eficacia terapéutica.

**Contraindicaciones:** — Hipersensibilidad a la calcitonina. El empleo de calcitonina en mujeres embarazadas debe reservarse a los casos en que, a estricto criterio médico, el beneficio a obtener compense los posibles riesgos.

**Precauciones:** Para prevenir en lo posible las reacciones de hipersensibilidad se recomienda realizar, antes de comenzar el tratamiento, una prueba de sensibilidad a la calcitonina.

Para ello, inyectar subcutáneamente 0,1 ml de solución de 10 U.I. por ml (obtenida diluyendo el medicamento con solución salina fisiológica). La aparición, a los 15 min. de una erupción o roncha de intensidad moderada es señal de sensibilización.

Es conveniente efectuar una evaluación periódica

de la función renal durante el tratamiento.

**Efectos secundarios:** En un 10% aproximadamente de los casos se producen náuseas (por lo general al comienzo del tratamiento, y que desaparecen al continuar el mismo), o bien inflamación en el punto de inyección, S.C. o I.M.

Menos frecuentemente aparecen ruborización de cara o manos, y muy ocasionalmente erupciones cutáneas.

**Intoxicación y tratamiento:** No se conocen casos de intoxicaciones provocadas por sobredosificación con Calcitonina. Dosis mucho más elevadas que las recomendadas provocarían solamente trastornos de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos) con sensación de calor en el rostro acompañada de sofoco y teóricamente, hipocalcemia. El tratamiento consiste en suprimir inmediatamente el preparado y aplicar medidas sintomáticas (administración intravenosa de calcio en su caso).

**Presentación:** Envase con 10 ampollas de 100 unidades MRC. P.V.P. (I.V.A) 13.742 ptas. Envase con 1 ampolla de 100 unidades MRC. P.V.P. (I.V.A) 1.407 ptas.

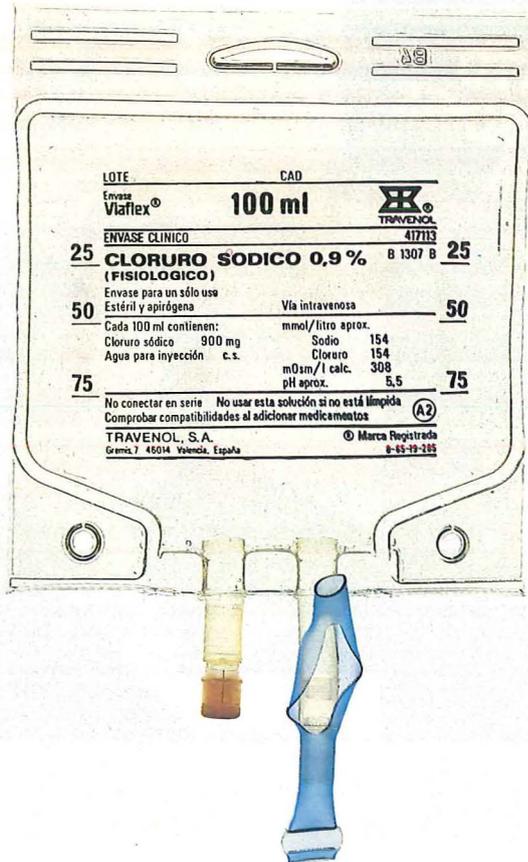
**Condiciones de conservación:** Este medicamento debe mantenerse en frigorífico para garantizar que durante su conservación no se sobrepasen los 22 °C.

\* Producto de aportación mínima para los beneficiarios de la S.S.



SANDOZ, S.A.E.  
Apartado 708. Barcelona

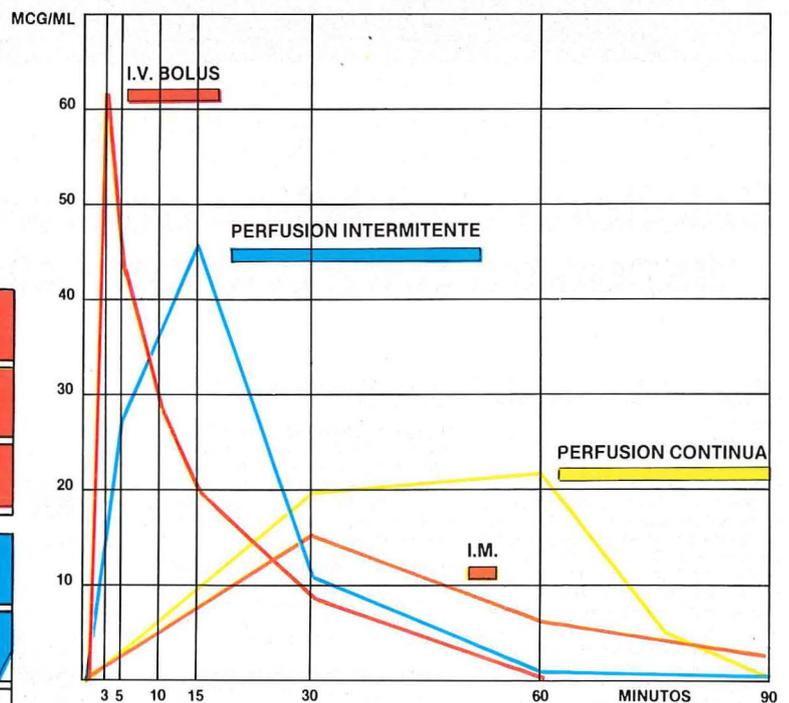
# TRAVENOL, cerrando el sistema, abrió un mundo de seguridad.



## Minibolsa VIAFLEX®

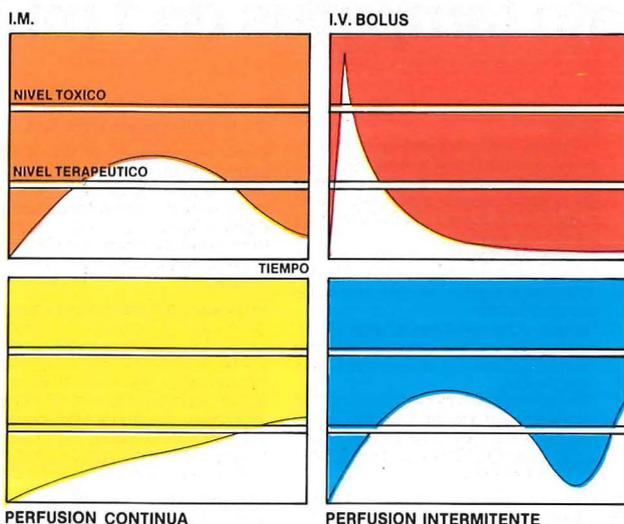
- Diluciones adecuadas de medicamentos producen efectos terapéuticos óptimos.
- Sistema Cerrado, que reduce la contaminación por aire ambiental.
- Reduce los riesgos de contaminación en la adición de medicamentos.
- La Minibolsa Viaflex tiene una capacidad de sobrellenado superior a su contenido.

### NIVELES SERICOS DE ANTIBIOTICOS\*



\* Niveles séricos de cefalotina durante los 90 primeros minutos con los diferentes sistemas I.V. en una concentración de 30 mg/kg.

### NIVELES SERICOS SEGUN EL METODO DE ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO



Minibolsas  
**VIAFLEX®**  
Un mundo de seguridad

**TRAVENOL®**

C/Dels Gremis, 7  
Tel. (96) 379 77 00 - 370 44 66  
Apdo. Correos 765 - Telex 64012  
TNOLE E (46014) Valencia