Trombosis y estados hipercoagulables

J. A. Páramo* / B. Cuesta* / J. Fernández* / M. J. Alfaro* / M. J. Paloma* / E. Rocha*

En el siglo pasado Virchow señalaba la importancia de tres parámetros en la patogenia de la trombosis: las estructuras vasculares, el enlentecimiento circulatorio y los factores circulantes. La incidencia creciente y la gravedad de las trombosis llevan a estas afecciones a ocupar el primer plano en lo que respecta a morbilidad. Se conoce la existencia de unos factores generales de riesgo como edad, sobrepeso, diabetes, hipertensión, tabaquismo o hiperlipidemia, pero se desconocen algunos mecanismos implicados en su patogénesis.

Fisiopatología

La trombosis podría definirse como una activación de la hemostasia con desbordamiento de los mecanismos de control y regulación.

En condiciones normales la fluidez sanguínea se ve mantenida por la integridad endotelial y la presencia de inhibidores fisiológicos de la generación de trombina. La lesión endotelial condiciona una activación de la hemostasia a través de complejos interrelaciones entre el sistema de coagulación, las plaquetas y la pared vascular.

La falta de integridad endotelial conlleva la exposición de elementos subendoteliales con propiedades trombogénicas, tales como microfibrillas y colágeno, a los que las plaquetas se adhieren, se activan y liberan los constituyentes de los gránulos causando una rápida síntesis de novo de tromboxano A2 a partir del ácido araquidónico. La formación del tapón hemostático plaquetar va a verse limitado por la secreción de prostaciclina (PGI 2) a partir del endotelio intacto. La consolidación del tapón hemostático va a ser llevada a cabo por acción de la fibrina originada a partir del fibrinógeno por acción de la trombina. La cascada de la coagulación puede ser iniciada por activación del factor XII ó VII, pero ambos convergen a nivel del factor X. La activación plaquetar y la generación de trombina no se producen de forma independiente, sino que actúan de forma complementaria y amplificadora. La trombina es un potente estimulador de la activación plaquetar y a su vez las plaquetas activadas ofrecen una superficie en la que va a tener lugar generación de trombina.

Hoy se conoce la existencia de varios mecanismos anticoagulantes fisiológicos [1] encargados de prevenir la formación de un trombo o limitar ésta en los lugares de lesión vascular: antitrombina III, proteína C y sistema fibrinolítico (Fig. 1).

La AT III es una glicoproteína de Pm = 58.000 que neutraliza la actividad de la trombina y otras serín-proteasas de la cascada de la coagulación en una reacción dramáticamente acelerada en presencia de heparina probablemente debido a un cambio conformacional en la molécula de AT III en la que el lugar arginina del inhibidor se vuelve más accesible al centro activo serina de la trombina. La presencia de sustancias heparina-like en el endotelio promoverá las interacciones trombina-antitrombina a nivel de la pared vascular con el consiguiente significado fisiopatológico [2].

La proteína C es una glicoproteína vitamino K dependiente de Pm = 62.000. A diferencia de otros factores vit K dependientes, se trata de un anticoagulante. La proteína C es convertida en proteína Ca por acción de la trombina en una reacción acelerada enormemente por un cofactor endotelial, trombomodulina. La proteína Ca inhibe los cofactores Va y VIIIa y estimula la fibrinolisis. La proteína S, otra proteína plasmática vitamino K dependiente, actuaría como cofactor para la expresión de la actividad anticoagulante de la proteína Ca [3].

El sistema fibrinolítico comprende un proenzima, el plasminógeno, que puede ser activado a plasmina por los

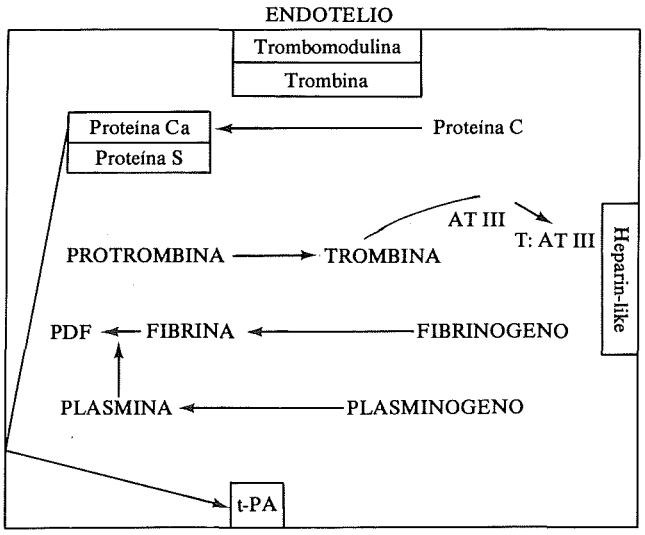


Fig. 1.—*Mecanismos anticoagulantes fisiológicos.*

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

activadores del plasminógeno presentes en el endotelio vascular que poseen una alta afinidad por la fibrina favoreciendo la conversión plasminógeno-plasmina en los lugares de formación del coágulo. La plasmina es el enzima activo encargado de la disolución de la fibrina [4].

La presencia de un estado hipercoagulable va a estar en relación con defectos o alteraciones en los mecanismos anticoagulantes fisiológicos.

Clasificación de los estados hipercoagulables

— Primarios. Incluye aquellos pacientes con anomalías de la hemostasia claramente identificadas.

— Secundarios. Condiciones clínicas asociadas con un riesgo aumentado de trombosis. En estos pacientes la causa de la trombosis es compleja y multifactorial [5].

Estados hipercoagulables primarios

Casi todos incluyen anomalías proteícas en los sistemas de coagulación o fibrinolisis más que anomalías plaquetares: pueden ser congénitos o adquiridos (Tabla I).

Tabla I. ESTADOS HIPERCOAGULABLES PRIMARIOS

Transtornos congénitos
— Deficiencia antibrombina III
— Deficiencia cofactor II de la heparina
— Deficiencia proteína C
— Deficiencia proteína S
— Disfibrinogenemias
— Patología de la fase de contacto
— Patología del sistema fibrinolítico

Trastornos adquiridos
— Anticoagulante lúpico
— Anticardiolipinas

Deficiencia de antitrombina III y cofactor II de la heparina

El déficit congénito de AT III puede ser considerado el prototipo de los estados hipercoagulables. La incidencia estimada en una población general es 1/2.000. El defecto se hereda de un modo autosómico dominante. Los pacientes heterozigotos tienen niveles de 30 a 60 % del valor normal. El estado homozigoto es teóricamente incompatible con la vida. Las complicaciones trombóticas son fundamentalmente venosas: trombosis venosa profunda recurrente y embolismo pulmonar. Aunque pueden presentarse en el período neonatal generalmente acontecen en la 2a. y 3a. década de la vida y suelen ser desencadenadas por embarazo, cirugía, trauma o infección [6].

Hoy se sabe que el defecto congénito de AT III constituye un grupo heterogéneo. En el tipo I o deficiencia clásica se encuentran disminuídas las actividades funcional y antigénica. Se trata de pacientes con síntesis reducida de una proteína normal biológicamente. En el tipo II encontramos niveles normales de proteína con métodos inmunológicos, pero disminuidos cuando se valora su funcionalidad. Son pacientes con producción normal de una molécula defectuosa [7].

Los episodios agudos de tromboembolismo deben ser tratados con heparina y concentrados de AT III ya que la heparina sola puede ser ineficaz al faltar su cofactor natural. La profilaxis con anticoagulantes orales estaría indicada con complicaciones trombóticas recurrentes.

El déficit adquirido de AT III [16] puede ocurrir por un defecto de síntesis (cirrosis, L-asparraginasa, contracepción), por exceso de pérdidas (síndrome nefrótico, síndrome de malabsorción o postplasmaféresis) o por consumo aumentado (CID, hemodiálisis o tratamiento con heparina IV).

Recientemente se ha descrito un nuevo inhibidor de la trombina, actuando de forma independiente de la AT III, denominado cofactor II de la heparina, puesto que su potencial inhibitorio es aumentado en presencia de ésta. Un descenso del cofactor II se ha relacionado con la tendencia trombótica [8].

Deficiencia de proteínas C y S

Desde la descripción inicial en 1981 se han descrito varias familias con déficit de estas proteínas y tromboembolismo recurrente [9, 10, 11]. Las manifestaciones clínica y el tipo de herencia son similares al déficit de AT III. Los pacientes homozigotos presentan trombosis neonatal masiva, púrpura fulminante y ausencia de proteína C inmunológica. Los cumarínicos son agentes eficaces en trombosis recurrentes, pero se han detectado complicaciones como necrosis cutáneas durante el inicio de la anticoagulación oral probablemente consecutivas a microtrombosis vasculares cutáneas.

Se han descrito déficits adquiridos de proteína C en CID y hepatopatías (fundamentalmente cirrosis).

Disfibrinogenemias

Aunque la mayoría de los pacientes con anomalías funcionales del fibrinógeno tienen tendencia hemorrágica, aproximadamente un 10 % de las disfibrinogenemias descritas hasta la actualidad presentan clínica trombótica. En estos pacientes la molécula de fibrinógeno anómalo forma geles de fibrina rígidos y resistentes a la acción de la plasmina [12].

Patología del sistema contacto

El factor XII, la prekalicreína y el kininógeno de alto peso molecular están no solamente implicados en la iniciación de la coagulación intrínseca, sino que intervienen en la activación del sistema fibrinolítico y en la generación de kininas. Del balance de estas acciones dependerá que la deficiencia de factores contacto pueda conducir al desarrollo de fenómenos trombóticos, presentes en un 8 % de los casos como trombosis venosa o infarto de miocardio a pesar del alargamiento constante del tiempo de tromboplastina parcial activado [13].

Patología del sistema fibrinolítico

Los defectos congénitos y adquiridos del mecanismo fibrinolítico pueden condicionar una alteración de la digestión de la fibrina que conllevará una mayor tendencia trombótica. Se han descrito anomalías cuantitativas y cualitativas del plasminógeno en pacientes con trombosis recurrente. Asimismo se han detectado déficit de síntesis y/o liberación de t-PA probablemente como reflejo de una

disfunción primaria de las células endoteliales. Por último recientemente se ha descrito una familia con fenómenos trombóticos recurrentes relacionados con la presencia de niveles elevados de un inhibidor de la activación del plasminógeno [14].

Anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina

En pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes, con neoplasias o tratados con diversas drogas se ha aislado un inhibidor adquirido denominado anticoagulante lúpico. Se trata de una inmunoglobulina (IgG, IgM o mixta) con acción contra los fosfolípidos del complejo protrombinasa (Xa-Va-Ca++) ocasionando una prolongación del TTPA y en menor grado del TP. Su presencia se asocia con un mayor riesgo trombótico por un mecanismo desconocido, pero en el que pudiera estar implicado la prostaciclina. En el 80 % de los casos se comporta como un anticuerpo anticardiolipina. Recientemente se ha observado que la presencia de un alto título de anticardiolipinas, en ausencia de anticoagulante lúpico, puede considerarse como un marcador de hipercoagulabilidad adquirida [15].

Indicadores clínicos de estados hipercoagulables primarios

Una historia familiar abigarrada de enfermedad tromboembólica es quizá el factor más importante. Otras características incluyen trombosis recurrente sin factores precipitantes aparentes, trombosis en regiones anatómicas poco usuales, trombosis iniciadas en la adolescencia y resistencia a la terapéutica antitrombótica convencional.

Estados hipercoagulables secundarios

Comprenden un amplio grupo de condiciones clínicas diversas en las que se conoce un riesgo evidente de aparición de complicaciones tromboembólicas. Su fisiopatología es compleja ya que pueden participar concomitantemente factores diferentes del sistema hemostático.

Anomalías de coagulación y fibrinolisis (Tabla II)

— Neoplasias. La asociación entre cáncer y trombosis es conocida desde la descripción clásica de Trousseau en el siglo pasado. La incidencia de trombosis en pacientes con neoplasias es de un 5 a 15 % y puede elevarse a 50 % en cáncer de páncreas. Neoplasias de páncreas, estómago, pulmón, colon, ovario y vejiga son las que cursan con una mayor incidencia de trombosis. Las anomalías analíticas incluyen trombocitosis, elevación de factores de coagulación (fibrinógeno, V, VIII, IX y XI) y PDF, descenso de AT III y cambios fibrinolíticos. Estas alteraciones reflejan una activación subclínica del sistema de coagulación y una situación de CID crónica. A todo ello se suma que ciertos tumores son capaces de generar sustancias procoagulantes tales como tromboplastina tisular o sustancia procoagulante capaz de activar directamente el factor X [16].

Tabla II. HIPERCOAGULABILIDAD SECUNDARIA

Anomalías de coagulación y fibrinolisis
- Neoplasia
- Embarazo
- Cirugía mayor
- Anticonceptivos orales
- Infusión de concentrado de factores
- Síndrome nefrótico

— Embarazo. Si bien se cuestiona el incremento de riesgo trombótico durante el embarazo, parece claro que la incidencia de flebitis puerperal es 50 veces más alta. Diversos factores anatómicos, fisiológicos y bioquímicos durante el embarazo y postparto pueden predisponer a la enfermedad tromboembólica. La compresión venosa intraabdominal y el incremento de la viscosidad se añaden a cambios de coagulación entre los que destacan aumento de fibrinógeno y factores VII, VIII, IX, X y XII así como descenso de actividad fibrinolítica. El tratamiento de la trombosis en el embarazo se ve complicado por la teratogenicidad de los anticoagulantes orales. La heparina es la terapéutica de elección en el primer y último trimestre [17].

Cirugía mayor. La incidencia de complicaciones tromboembólicas en el período postoperatorio oscila entre un 15 % para cirugía abdominal hasta un 40-60 % para cirugía de cadera. Se ha detectado diversas alteraciones hemostáticas durante este período, pero hoy se considera importante el descenso de actividad fibrinolítica que ocurre en el postoperatorio inmediato y está ligado a una disminución de activadores del plasminógeno e incremento de inhibidores [18].

Anticonceptivos orales. Existe un incremento significativo del riesgo trombótico en mujeres tomando anticonceptivos orales. El uso de nuevas píldoras con bajas dosis de estrógenos reduce, pero no elimina el riesgo. Se ha demostrado una mayor incidencia de trombosis venosa, embolismo pulmonar, trombosis postoperatoria, accidentes cerebrovasculares, Budd-Chiari y enfermedad arterial coronaria. Los estrógenos pueden aumentar la trombogenicidad por producir alteraciones del flujo, aumento de viscosidad, alterar la deformabilidad eritrocitaria y activar la coagulación de un modo similar a lo que ocurre en el último trimestre de embarazo [19].

Infusión de concentrado del complejo protrombínico. La trombogenicidad de estos concentrados es debida, en parte, a que contienen factores de coagulación y fosfolípidos activados por lo que deben ser evitados en pacientes con disfunción hepática [20].

Síndrome nefrótico. Los pacientes con síndrome nefrótico tienen una mayor predisposición a trombosis no sólo de la vena renal, sino sistémicas. El déficit adquirido de AT III como consecuencia de la secreción urinaria de esta proteína parece jugar un papel importante en la patogénesis. Otras anomalías incluyen defectos del factor XII, anomalías en la fibrinolisis XII-dependiente, e hiperactividad plaquetar. La hiperlipidemia que a menudo acompaña a este síndrome podría también jugar un papel [21].

Anomalías plaquetares (Tabla III)

Síndromes mieloproliferativos y HPN. Los fenómenos tromboembólicos son relativamente frecuentes y pueden presentarse como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y cerebrovascular, enfermedad coronaria y oclusión arterial periférica. También pueden aparecer fenómenos trombóticos en regiones poco usuales como hígado, bazo y territorio portal y mesentérico. De hecho la causa que más frecuentemente se asocia con el síndrome de Budd-Chiari es un síndrome mieloproliferativo. También son frecuentes las lesiones oclusivas microvasculares en dedos

Tabla III. HIPERCOAGULABILIDAD SECUNDARIA

Anomalías de las plaquetas
— Síndromes mieloproliferativos
— HPN
— Hiperlipidemia
— Diabetes Mellitus
— Trombopenia inducida por heparina

de manos y pies y en la microcirculación cerebral. Probablemente el trastorno fisiopatológico más importante sea una alteración cualitativa de las plaquetas incluyendo anomalías de glicoproteínas de membrana, trastornos de almacenamiento y alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico [22, 23].

— Hiperlipemia. Se han observado lesiones trombóticas y ateroscleróticas en hiperbetalipoproteínemia tipo II atribuibles a hiperactividad plaquetar ligada a la presencia de colesterol y que conlleva una hiperagregabilidad plaquetar y un aumento de producción de tromboxano A2 [24].

— Diabetes Mellitus. La hiperactividad plaquetar parece jugar un papel importante en la génesis de las lesiones oclusivas macro y microvasculares típicas de esta enfermedad. Se han observado agregados plaquetares circulantes, aumento del turnover plaquetar, elevación de tromboxano A2, factor 4 plaquetar y β-tromboglobulina y defecto de prostaciclina. El mecanismo parece ser consecutivo a interacciones anómalas entre las plaquetas y la pared vascular. Además otros factores como el aumento de factor Von Willebrand y de la viscosidad y el defecto del sistema fibrinolítico pueden favorecer la génesis de los episodios trombóticos [25].

Trombopenia inducida por heparina. En pacientes sometidos a terapéutica con heparina se ha observado un aumento de la incidencia de tromboembolismo venoso y arterial. En ellos se han observado cifras de plaquetas inferiores a 50.000/mm^3 que se han puesto en relación con la presencia de anticuerpos heparino-dependientes dirigidos contra antígenos plaquetares que causarían agregación plaquetar in vivo y formación de trombos plaquetares. Esta complicación se desarrolla a los 10 días de iniciado el tratamiento y es independiente de la dosis y vía de administración. En otros pacientes podría producirse una trombopenia leve por acción directa de la heparina, no ligada a mecanismo inmunológico [26].

Anomalías vasculares y reológicas (Tabla IV)

Estasis venoso. Se ha demostrado un aumento de la incidencia de trombosis en la autopsia de pacientes que habían permanecido inmovilizados durante más de una semana antes del fallecimiento, en pacientes parapléjicos y en aquellos inmovilizados antes de la cirugía. El mecanismo precipitante puede ser por daño endotelial consecutivo a hipoxia local o a falta de aclaramiento de factores activados [27].

Tabla IV. HIPERCOAGULABILIDAD SECUNDARIA

Anomalías vasculares y reológicas
— Estasis: Inmovilización-Obesidad-Edad avanzada-Postoperatorio
— Superficies artificiales
— Homocistinuria
— Hiperviscosidad: P. Vera. Drepanocitosis. Discrasias plasmocelulares
— Vasculitis y arteriopatía periférica
— PTT

Superficies artificiales. Son frecuentes los fenómenos trombóticos en pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar, hemodiálisis o injertos arteriales o en los portadores de válvulas artificiales. La adhesión y agregación plaquetar por la exposición de una superficie extraña se acompaña de activación de coagulación [28].

Homocistinuria. El tromboembolismo es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes en relación a lesión vascular inducida por la homocistina seguida de fibrosis y proliferación de células musculares lisas, mecanismos todos ellos implicados en la génesis de la ateroesclerosis que explican suficientemente la alta incidencia de trombosis arteriales recurrentes en sujetos jóvenes portadores de esta metabolopatía congénita [29].

Hiperviscosidad. Presente en síndromes mieloproliferativos, discrasias plasmocelulares y anemia drepanocítica contribuye a la tendencia trombótica observada en estos pacientes [30].

Púrpura trombótica trombocitopénica. Existe evidencia de daño endotelial y ausencia de actividad fibrinolítica en segmentos de la microvasculatura. La disminución de prostaciclina, la presencia de un factor agregante plaquetar y de multímeros del factor VIII de alto peso molecular parecen estas envueltas en la patogénesis de la trombosis [31].

Vasculitis. En diversos procesos caracterizados por inflamación y necrosis vasculares se ha observado depósito de fibrina en la microcirculación y oclusión trombótica: LES, esclerodermia, Kawasaki, tromboangeitis obliterante, Takayasu y Behcet. El daño vascular posiblemente ligado a anomalías plaquetares y una reducción de la actividad fibrinolítica estarían implicados en la génesis de los fenómenos trombóticos [32].

Diagnóstico de los estados hipercoagulables

La complejidad diagnóstica del estado hipercoagulable deriva de que no siempre la activación de la coagulación, indicando un estado pretrombótico, correlaciona con la aparición de trombosis. Es por ello necesario la realización de una amplia batería analítica incluyendo test de activación de plaquetas y de generación de trombina y pruebas que indiquen una activación patológica del mecanismo fibrinolítico [33-36].

Diversos métodos han permitido demostrar una activación plaquetar in vivo: F4P, β-TG, serotonina y tromboxano o una participación endotelial: 6 Keto PGF1α y leucotrienos.

La actividad trombínica se ha determinado midiendo fibrinopéptido A, monómeros de fibrina, complejos trombina-ATIII, fragmentos de protrombina F 1 *1* 2 y trombina circulante.

Los tests de fibrinolisis con mayor interés incluyen la determinación de activadores de plasminógeno (antes y después de su liberación mediante oclusión venosa o DDAVP) y de inhibidores de dicha activación, la presencia de productos derivados de la acción de la plasmina como el fragmento B 15-42 o la presencia de complejos plasmina-antiplasmina.

La aplicación de tests para estudiar la hipercoagulabilidad se enfrenta a dos problemas. En primer lugar no son

técnicas que puedan realizarse rutinariamente. En segundo lugar pueden confirmar la existencia de un estado de hipercoagulabilidad pero no demostrar si las anomalías son causa, consecuencia o coincidencia. Por último en pacientes con sospecha de hipercoagulabilidad secundaria será obligada la búsqueda de la enfermedad causal ya que el tratamiento de la misma puede mejorar la tendencia trombótica.

Cabe esperar que sigan surgiendo nuevos marcadores que permitan un mejor conocimiento de la patogenia y fisiopatología de la enfermedad tromboembólica. Deberán ser sensibles, específicos y sencillos de realización para que puedan ser aplicados en la caracterización de los estados de hipercoagulabilidad.

Bibliografía

1. Rosenberg RD y Rosenberg JS. J Clin Invest 74: 1, 1984.
2. Rosenberg RD y Damus PS. J Biol Chem 248: 6.490, 1973.
3. Esmon CT. Blood 62: 1.155, 1983.
4. Collen D. Thromb Haemostas 43: 77, 1980.
5. Schaffer AI. Ann Int Med 102: 814, 1985.
6. Thaler L y Lechner K. Clin Haematol 10: 369, 1981.
7. Prochownik EV, Antonarakis S, Bauer KA, Rosenberg Rd, Fearon ER y Orkin SH. N Engl J Med 308: 1.549, 1983.
8. Tran TH, Marbet Ga y Duckert F. Lancet 2: 413, 1985.
9. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ y Wideman C. J Clin Invest 68: 1.370, 1981.
10. Mannucci PM y Vigano S. Lancet 2: 463, 1982.
11. Schawarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Battard MA y Griffin JH. Blood 64: 1.297, 1984.
12. Rocha E, Páramo JA, Aranda A, Cuesta B y Fernández J. La Ricerca Clin Lab 15: 205, 1985.
13. Colman RW. J Clin Invest 73: 1.249, 1984.
14. Hedner U y Nilsson LM. Clin Haematol 10: 327, 1981.
15. Mueh JR, Herbst KD y Rapaport SI. Ann Int Med 92: 156, 1980.
16. Rickles FR y Edwards RL. Blood 62: 14, 1983.
17. Tooke JE y McNicol GP. Clin Haematol 10: 613, 1981.
18. Bergqvist D. Springer-Verlag, Berlín 1983.
19. Poller L. Br Med Bull 34: 151, 1978.
20. Giles AR, Nesheim ME, Hoogendoorn H, Tracy PM y Mann KG. Blood 59: 401, 1982.
21. Vaziri ND. Am J Nephrol 3: 1, 1986.
22. Schaffer AI. Blood 64: 1, 1984.
23. Dixon RH y Rosse WF. J Clin Invest 59: 360, 1977.
24. Tremoli E, Maderna P, Sirtori M y Sirtori CR. Haemostasis 8: 47, 1979.
25. Mustard JF y Packham MA. N Engl J Med 311: 655, 1984.
26. Cines DB, Kaywin P, Bina M, Tomaski A y Schreiber AD. N Engl J Med 303: 788, 1980.
27. Hirsh J, Genton E y Hull R. Grune-Stratton, Nueva York 1981.
28. Forbes CD. Clin Haematol 10: 653, 1981.
29. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR y Ross R. N Engl J Med 291: 537, 1974.
30. Smith BD y La Celle PL. Prog Hemost Thromb 6: 170, 1982.
31. Bukowski RM. Prog Hemost Thromb 6: 287, 1982.
32. Fauci AS, Haynes BF y Katz P. Ann Intern Med 89: 660, 1978.
33. Sixma JJ. Br J Haematol 46: 515, 1980.
34. Ratnoff OD. Clin Haematol 10: 261, 1981.
35. Lowe GDO. Clin Haematol 10: 407, 1981.
36. Farred J, Bick RL, Squillaci G, Walenga JM y Bernes EW. Clin Chem 29: 1.641, 1983.

NUESTRO TIEMPO es una revista mensual de cuestiones actuales para lectores que quieren estar al día. Una publicación que conjuga rigor cultural y amenidad periodística. Artículos breves, de calidad y valor permanente. Una revista que descubre nuevas corrientes de opinión, informa con antelación de "best-sellers", explica quién es quién en el mundo de las ideas y ayuda a comprender la realidad contemporánea.

He aquí algunos temas que han sido tratados en números de NUESTRO TIEMPO:

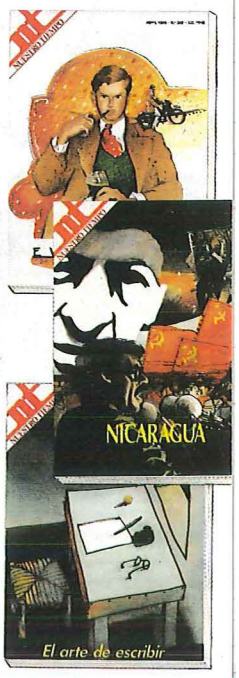
MARX HA MUERTO: Encuesta mundial sobre la crisis del Marxismo/¿QUIEN DISPARO CONTRA EL PAPA?: Las huellas de la "pista búlgara" / OPUS DEI, UN ACONTECIMIENTO HISTORICO: Entrevistas con Mons. Alvaro del Portillo / EL MUNDO DE LOS FESTIVALES DE CINE: Venecia, Cannes, Berlín y San Sebastián / COSMOS: Un conjunto de moléculas llamado Carl Sagan / E.T.: Las raíces culturales de un fenómeno popular / ORIENTE MEDIO: La guerra que no cesa / El "NEWSMAGAZINE", REVISTA DEL SIGLO XX: Aniversarios de "Time" y "Newsweek" / LOS LIMITES ETICOS DE LA INVESTIGACION CIENTIFICA / TOM WOLFE: La nueva arquitectura / TOLKIEN: El oficio de escribir y la fe del escritor / EL PODER POR LAS IDEAS: Los "think tanks" en Francia, Inglaterra y EE.UU. / LOS NUEVOS PERIODICOS ESPAÑOLES: "Retrato Robot" de los nuevos diarios / BARANDIARAN: Entrevista con un patriarca de la cultura vasca / LOS PREMIOS NOBEL DE CIENCIAS / EUROPA: Regiones y Autonomías / KISSINGER: El rayo que no cesa / EL MIEDO A LA VIDA: Dos casos para una triste historia / RADIO ESPAÑOLA: Las nuevas emisoras de FM / LA INVASION PERIODISTICA DE EUROPA: Nuevas ediciones de "Fortune" y del "Wall Street Journal" / ARTHUR CLARK: Habla un pionero / EL INFORME COLEMAN: Escuela Pública-Escuela Privada / TERRORISMO DEMOGRAFICO - JACK KEMP: El valor de la vida humana.

Fecha de aparición del número 1: Julio 1954
Páginas: 1.400/1.500 al año
Número suelto: 550 ptas.

	Suscripción Anual	Suscripción Tres años	
ESPAÑA:	3.450 ptas.	8.700 ptas.	Ahorre hasta un 50 %
EXTRANJERO:	USA 40 $	USA 107 $	(PRECIOS INCLUIDO IVA)

Redacción: Edificio Bibliotecas, Universidad de Navarra. Tel. (948) 252700 — 31080 Pamplona (España)

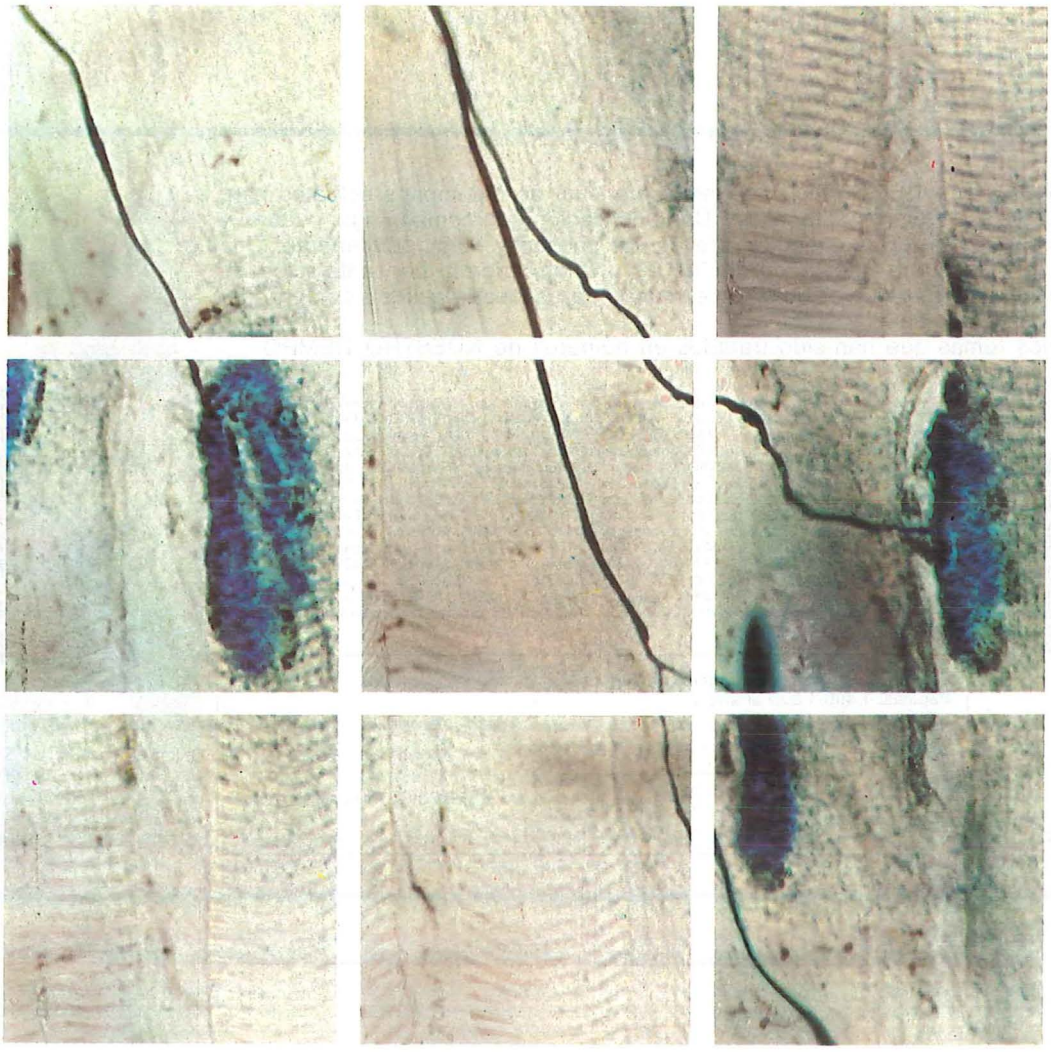
SUSCRIBASE A LA REVISTA NUESTRO TIEMPO



NEVROTAL FORTE

GANGLIOSIDOS, 20 mg.

NEUROANALGESICO
Y NEURORREGENERADOR



COMPOSICION CUANTITATIVA
Cada ampolla de 2 ml contiene:
Gangliósidos titulados en ácido
N-acetilneuramínico (NANA) 250 mcg/mg..20 mg
Agua bidestilada apirógena c.s.p. ..... 2 ml

INDICACIONES
Neuropatías periféricas de cualquier localización (craneales, espinales, etc.), y variedad (mononeuritis, mononeuritis múltiple, polineuritis, radiculitis, del plexo, etc.) u origen (inflamatorio, infectivo, tóxico, dismetabólico, compresivo o postraumático, químico o físico), aisladas o en el curso de estados morbosos sistémicos.

POSOLOGIA
1 ó 2 ampollas diarias de ***NEVROTAL FORTE***. Puede aumentarse la dosificación según criterio facultativo.

NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACION DEL PREPARADO
NEVROTAL FORTE debe administrarse por vía intramuscular.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES
No se han descrito.

INTERACCIONES
No se han descrito.

EFECTOS SECUNDARIOS
No se han descrito.

INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO
No existe posibilidad de intoxicación.

PRESENTACION:
NEVROTAL FORTE se presenta en cajas de 10 ampollas. P.V.P. IVA Ptas. 4.694,—

Laboratorios Viñas sa
Director Técnico A. Buxadé Viñas.
Provenza, 386. Tel. 207 05 12 - 08025 Barcelona
Irún, 9 Tel. 248 14 24 - 28008 Madrid