

# MESA REDONDA sobre

## TERAPEUTICA ANTITROMBOTICA ACTUAL

Moderador: **F. Gutiérrez-Vallejo**

Participantes:

**M. Casas** (Sevilla)  
**R. Corell** (Tarragona)  
**J. L. García Rodríguez** (Sevilla)  
**J. Girbes** (Tarragona)  
**J. Jurado** (Barcelona)  
**M. Lasso** (Pamplona)

**Dr. F. Gutiérrez-Vallejo**

**INTRODUCCION.** Antes de iniciar el temario de esta Mesa Redonda sobre «Terapéutica Antitrombótica Actual», deseo expresar mi gratitud a la Junta Directiva de la Sociedad Española de Angiología por el honor que me hizo al designarme como Moderador de la Mesa, honor al que procuraré corresponder en la medida de mis conocimientos y experiencia sobre la materia. A la vez a mis compañeros, Dres. **Casas, Corell, García-Rodríguez, Girbes, Jurado y Lasso**, por su gentileza al aceptar mi invitación para desarrollar los diversos aspectos del problema y por constituir los verdaderos artífices de ese trabajo. No precisan de más presentación en el seno de esta Sociedad, por ser miembros destacados de la misma. También a la Dirección de los Laboratorios Alonga-Lafarquim, por haber puesto a nuestra disposición su Sala de Juntas como sede de las reuniones periódicas que hemos celebrado en Madrid.

Nuestro propósito en esta mañana es el de obtener una serie de conclusiones de índole y aplicación prácticas que nos permitan saber, concretamente, qué debemos hacer para la prevención o tratamiento médico de un accidente obliterante en un enfermo. Sabemos que la doctrina al respecto es de enorme extensión y controversia, motivo por el que abordaremos el problema en sus conceptos fisiopatológicos básicos y las medidas de terapéutica aplicada que de ellos se derivan, marginando tanto el estudio de los íntimos y complejos procesos de la hemostasia

como la descripción de los complicados «tests» y técnicas de exploración hemobiológicas, privativas del hematólogo con laboratorio bien dotado. Nuestras intervenciones serán breves, sinceras y siempre producto de nuestra experiencia.

**ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA.** Es un hecho universalmente admitido el de que las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de mortalidad del género humano. Pues bien, dentro de su patología, son precisamente los accidentes tromboembólicos los más directos responsables de que aquellas enfermedades ocupen ese primer puesto en la fatídico podium de la letalidad mundial. Este es el motivo por el que tantos investigadores se ocupan en buscar remedio a este azote de la humanidad. De ahí la gran importancia que esta Mesa Redonda tiene para los presentes que, por la especialidad que cultivamos, tantas veces hemos vivido el dramatismo que todo accidente obliterante agudo conlleva y que con frecuencia es mortal o causa de invalidez.

Vamos a proyectar la problemática de la terapéutica antitrombótica en visión panorámica, con óptica diferente a la que por lo habitual se utiliza en Congresos, Symposiums o Reuniones Médicas o Quirúrgicas. Comenzaremos por el análisis de los conceptos básicos de la fisiopatología del proceso, para que nos lleven de la mano a su más racional terapéutica con los fármacos o nuestro alcance en la actualidad. En consecuencia, esta Mesa evolucionará en dos tiempos: Fisiopatológico y Farmacológico.

La primera premisa a fijar en nuestras mentes es que tanto la hemostasia fisiológica, que trata de salvar nuestras vidas, como la trombosis patológica, que trata de arrebatárnosla, son procesos que se desarrollan por mecanismos similares; diferenciándose sólo en su naturaleza, intensidad y causas desencadenantes. Mientras la hemostasia es armónica, localizada, transitoria y reversible, la trombosis es explosiva, generalizada, duradera y por lo habitual irreversible.

En el terreno patológico de la trombosis, por donde deambularemos esta mañana, es de igual modo fundamental fijar la idea de una fisiopatología común para todas sus formas anatómicas, que motivarán cuadros nosológicos tan distintos en su manifestación sintomática como son el infarto de miocardio, la trombosis cerebral o distal, la trombosis mesentérica o renal, el embolismo pulmonar o la coagulación intravascular diseminada. Se hace muy difícil al clínico el aglutinar bajo una misma rúbrica fisiopatológica afecciones en apariencia tan dispares. Las consecuencias de estos conceptos sectoriales o regionalistas serán actitudes terapéuticas poco eficaces y a veces peligrosas.

Pienso que la enfermedad tromboembólica evoluciona en tres estadios: preobliterante, obliterante y postobliterante o de secuelas. Para los fines de esta Mesa sólo nos interesan las dos primeras.

Sabemos que la fluidez es el estado fisiológico de la sangre y que le es imprescindible para cumplir la misión encomendada en nuestra economía. Esta fluidez está mantenida por un armónico equilibrio entre dos sistemas enzimáticos opuestos, coagulante y descoagulante, y un tercero de depuración o barrido (S.R.E.). La rotura por una u otra causa patológica de este equilibrio, en el sentido de una hipercoagulabilidad, conducirá a la puesta en marcha y ulterior desarrollo de la enfermedad tromboembólica.

Lo primero a estudiar son, por tanto, los factores patógenos capaces de producir esta disarmonía coágulo-lítica.

Dr. Casas ¿quiere señalarnos cuáles pueden ser estos factores trombógenos?

**Dr. M. Casas**

**FACTORES TROMBOGENOS.** Hace más de un siglo, Virchow describió las causas determinantes de la trombosis vascular: 1.º Lesión de la pared vascular, 2.º Cambios en la coagulabilidad de la sangre, 3.º Enlentecimiento circulatorio.

Con pequeñas diferencias, sobre todo de concepto, estas tres causas siguen teniendo validez y la seguirán teniendo de forma invariable, porque cualquier factor trombógeno tiene que actuar de modo necesario por una de estas tres vías fisiopatológicas: 1.º el continente, 2.º el contenido y 3.º la función.

Si teóricamente consideráramos un solo agente trombógeno, actuando por una sola vía, no tendríamos trombosis: al seccionar un vaso y suturarlo o ligarlo se forma un coágulo, elemento fisiológico de defensa, pero no una trombosis. Al aumentar la coagulabilidad sanguínea podremos tener una trombofilia potencial, que no se precipitará en trombosis hasta que la condicione otro factor. Todos ustedes conocen la célebre experiencia de fijar una vena entre dos ligaduras: la sangre contenida entre ellas no se coagula.

Lo que ocurre es que los factores trombógenos imbrican con frecuencia su acción, obran por más de una vía patogénica. Por lo común son varios los factores que intervienen, constituyendo una verdadera «constelación etiológica» que, por los tres caminos citados, van a organizar la trombosis.

La integridad de la pared vascular es de importancia fundamental para evitar la trombosis. El carácter hidrófugo del endotelio, así como la misma carga eléctrica de las células endoteliales y las plaquetas, impiden toda tentativa de formación de trombo. Por otra parte, las «mastzellen» contienen gránulos de heparina que ayudan a mantener el equilibrio coágulo-lítico. Guyton describe recientemente una capa proteica unimolecular con carga eléctrica negativa en la parte más intraluminal del endotelio. Esta capa no sólo impide la agregación de las plaquetas sino también su marginación al ser repelidas por tener la misma carga eléctrica.

Cuando la lesión del vaso es aislada, el coágulo se forma en el individuo normal en el lugar afectado, lo cual es un fenómeno defensivo en sí. No obstante, con la lesión de la pared vascular se produce liberación de factores tromboplastínicos tisulares, con activación del sistema intrínseco de la coagulación a través de los factores XII y XI y un aumento de la adhesividad plaquetaria.

En nuestro Cuadro I exponemos las posibles causas de alteración parietal vascular de mayor a menor actividad y rapidez de acción. En cuanto a frecuencia, consideramos que merece destacarse la placa de ateroma, por su politopismo y su enorme incidencia.

Los factores hemáticos que pueden dar lugar a la formación de un trombo pueden ser plasmáticos y celulares.

El más directo activador de la trombogénesis es la hiperfibrinogenemia, así como el aumento en la sangre de productos tóxicos de acción tromboplástica. Hay que destacar, también, las sustancias que aumentan la agregabilidad plaquetaria, como el adenosindifosfórico, la adrenalina, los corticosteroides, etc.

CUADRO I

FACTORES TROMBOGENOS

Parietales	Hemáticos	Hemodinámicos
<p>Traumatismos accidentales.</p> <p>Traumatismos quirúrgicos:</p> <p>    Directo (Cirugía vascular directa).</p> <p>    Indirecto (otras intervenciones).</p> <p>Partos.</p> <p>Alteraciones metabólicas (Arteriosclerosis, atherosclerosis, lipoidosis, varicosidades, etc.).</p> <p>Diabetes.</p> <p>Infecciones.</p> <p>Alteraciones alérgicas.</p> <p>Quemaduras y congelaciones.</p> <p>Yatrogénicas.</p> <p>Compresiones externas, p.e. braguero.</p>	<p>Traumas e intervenciones y partos que producen paso de tromboquinasa a la sangre.</p> <p>Deshidratación (paso de líquido intersticial con tromboquinasa a la sangre), diuréticos, hipovolemia.</p> <p>Angustia, miedo, ansiedad, ira, etc., por descarga adrenalítica (aglutinante de plaquetas).</p> <p>Tumores malignos y enfermedades caquectizantes (aumento de fibrinógeno y globulinas, con disminución carga eléctrica de plaquetas, favoreciendo su aglutinación).</p> <p>Infecciones (aumento de tromboquinasa y factores tóxicos microbianos).</p> <p>Tóxicos (veneno serpiente).</p> <p>Yatrogénicos (corticosteroides, adrenalina, tratamientos antihemorrágicos, opiáceos, barbitúricos).</p> <p>Anticonceptivos. Estrogenoterapia (disminuyen las antitrombinas III).</p> <p>Grandes comidas ricas en grasa (modifican la lipemia).</p> <p>Hiperplaquetosis (espontáneas, por esplenectomía posthemorrágica).</p> <p>Poliglobulias.</p> <p>Anemias.</p> <p>Leucemias.</p>	<p>Cardiopatías.</p> <p>Insuficiencia respiratoria.</p> <p>Meteorismo.</p> <p>Miopatías (con disminución de la contractación muscular).</p> <p>Vasodilatadores y diuréticos.</p> <p>Vasoconstrictores.</p> <p>Reposo prolongado.</p> <p>Aumento de la viscosidad sanguínea (policiglobulia, etc.).</p> <p>Transfusiones de sangre total.</p> <p>Hipertensión.</p> <p>Varices y aneurismas (local).</p> <p>Intervenciones quirúrgicas y traumatismos (sobre todo fracturas con inmovilización) (local).</p> <p>Compresiones externas (ligas, bragueros) (local).</p>



Dado que existe un sistema fibrinolítico que se opone a la coagulación intravascular, el fracaso de este sistema puede ser causa de ciertas trombosis, posibilidad que se presenta con el uso de anticonceptivos que disminuyen las antitrombinas III.

Entre los factores celulares, los más importantes son las plaquetas, por su agregabilidad en los puntos de lesión endotelial liberando ADP, serotonina, adrenalina y factor III, y también por los factores plasmáticos procoagulantes que constituyen la atmósfera periplaquetaria. Los hematíes al romperse liberan también ADP y pueden provocar acúmulos eritrocíticos capaces de ocluir pequeños vasos. Los leucocitos, ricos en enzimas, pueden constituir una importante fuente de tromboplastina.

La circulación sanguínea debe realizarse libremente y a velocidad adecuada.

El aumento de la velocidad sanguínea provoca un traumatismo sostenido sobre los puntos de impacto en el endotelio vascular, de modo fundamental en las bifurcaciones y zonas de curvatura, favoreciendo la adhesividad y la agregabilidad plaquetaria, con liberación de factores procoagulantes.

El enlentecimiento de la corriente sanguínea, con la hipoxia, hipercapnia y acidosis secundarias, provoca la marginación de plaquetas y hematíes, aumentando la concentración enzimática e induciendo la formación de un trombo. Este factor es el principal responsable de los trombos que se fraguan en el sector venoso, ya que en el arterial el alto gradiente circulatorio impide esta agregación plaquetaria.

#### **Dr. F. Gutiérrez-Vallejo**

Podemos señalar, pues, como resumen, que los factores trombógenos promulgados por Virchow, hace más de cien años, conservan toda su vigencia en la actualidad; y que su mecanismo de acción estriba en la rotura de la armonía coagulolítica en el sentido de una hipercoagulabilidad.

Sigamos.

Cuando la lesión del endotelio y/o la estasis conducen, por su intensidad y persistencia, a una hipercoagulabilidad sanguínea se produce un nuevo estado patológico sanguíneo denominado Estado trombofílico, antesala obligada de toda trombosis y representación del segundo paso en la evolución del estado preobliterante.

Dejando a un lado el reconocimiento de la lesión vascular y de la estasis, quedaría al clínico el diagnóstico y características de la trombofilia.

Dr. Girbes ¿quiere sealarnos los diversos aspectos que el estado trombofílico puede representar?

#### **Dr. J. Girbes**

**ESTADO TROMBOFÍLICO.** Fundamentalmente existen dos tipos de hipercoagulabilidad: la cronométrica y la estructural, asociados o no a un tercer factor que es la hiperadhesividad plaquetar.

La **hipercoagulabilidad cronométrica** es aquella que podemos medir con facilidad en el Laboratorio, pues se trata de casos en los que se halla acortado el tiempo de tromboplastinoformación, que en definitiva es el que se lleva la mayor

parte del tiempo de coagulación, ya que los tiempos de trombinoformación y fibrinoformación tan sólo consumen unos trece segundos del total (tiempo de Quick).

Los factores que estimulan la presentación de este tipo de trombofilia son: la presencia de tromboplastinas, el estímulo de los factores de contacto por lesiones endoteliales y la disminución de las antitrombinas naturales. Cuando se dan estas circunstancias podemos hablar de «hipercoagulabilidad cronométrica real», puesto que es detectable de manera directa.

Ahora bien, cabe que quede enmascarada por el déficit de alguno de los sustratos fundamentales, en cuyo caso, a pesar de existir dichos factores de hipercoagulabilidad, los «tests» cronométricos nos darán un alargamiento patológico del tipo de la hipocoagulabilidad. A este estado se le aplica el nombre de «hipercoagulabilidad cronométrica potencial». En nuestro ambiente, la causa más frecuente de este enmascaramiento es el déficit de protrombina por antivitaminas K y, menos a menudo, el consumo anormal de sustratos (protrombina y fibrinógeno) en la fase latente de una coagulación intravascular diseminada.

El segundo tipo de **hipercoagulabilidad** es la **estructural**. Se trata aquí de que, con independencia del tiempo en que tarde en formarse, el coágulo adquiere una solidez y retractilidad superior a lo normal, anclándose en la pared con intensidad y siendo de difícil ataque por la plasmina. Tal trastorno se produce cuando hay un aumento del fibrinógeno, de las plaquetas, o una disminución del hematocrito, lo cual crea una desproporción entre las mallas de fibrina y el material a incluir en ellas.

Por último, el tercer factor en juego es la **hiperadhesividad plaquetar**, sobre cuya importancia como factor trombógeno no vamos a extendernos. Baste recordar que puede desencadenarse por: presencia de fibrinógeno, presencia de colágeno, ADP, catecolaminas, trombina e hiperlipemia.

Cuando en un paciente coinciden los tres factores citados, hipercoagulabilidad cronométrica, hipercoagulabilidad estructural e hiperadhesividad plaquetar, podemos hablar ya de la existencia de un estado trombofílico o, lo que es lo mismo, de que el enfermo ha dado los primeros pasos hacia la enfermedad tromboembólica. El que continúe por este camino dependerá de que a la trombofilia se le añadan otros factores trombógenos, sean parietales, sean hemodinámicos.

#### **Dr. F. Gutiérrez-Vallejo**

El Dr. Girbes nos ha enumerado y analizado los matices fundamentales que pueden caracterizar la hipercoagulabilidad o trombofilia. Lo más importante es su diagnóstico. Dr. Girbes, al margen de los complicados «tests» hemobiológicos privativos del hematólogo, en su experiencia ¿qué técnica instrumental aconsejaría que, por su sencillez y eficacia, esté al alcance de todo médico?

#### **Dr. J. Girbes**

**DIAGNOSTICO DE LA HIPERCOAGULABILIDAD.** En el momento actual, la prueba de laboratorio que con mayor fidelidad nos puede detectar una hipercoagulabilidad es la **tromboelastografía**. Esta prueba reúne las siguientes ventajas: fácil de practicar en el laboratorio; al reunir en una sola imagen varias determinaciones, permite conocer de forma simultánea varios parámetros de la coagulación; y ser muy fácil de interpretar, incluso sin que se hayan efectuado mediciones.

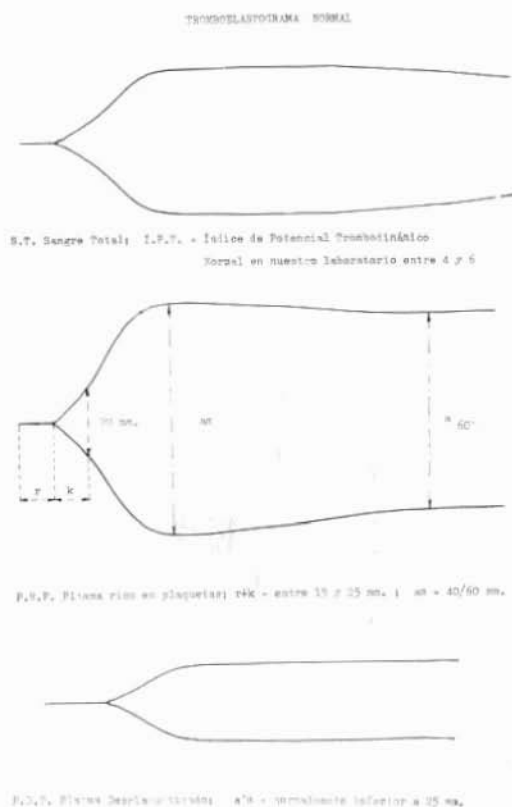


FIG. 1. — Tromboelastograma normal.

La imagen del tromboelastograma está formada por tres curvas: 1.ª sangre total, 2.ª plasma rico en plaquetas y 3.ª plasma desplaquetizado (fig. 1).

En primer lugar hallamos un segmento rectilíneo, que corresponde al período de latencia de la coagulación (tromboplastiformación) y se mide por milímetros, asignándole la letra  $r$ . Un segundo segmento, desde que se abren las ramas hasta que alcanzan una separación de 20 milímetros, que se considera corresponde a la fibrinoformación, asignándole la letra  $k$ . Por consiguiente,  $r + k$  puede considerarse paralelo al tiempo de coagulación total.

Si se compara la amplitud máxima ( $am$ ) entre sangre total y plasma rico en plaquetas podemos deducir el valor de la hipercoagulabilidad estructural y el papel que en ella desempeñan las plaquetas, para lo cual es también conveniente medir la retracción de las ramas al cabo de una hora  $a60'$  que, en los casos de gran hiperfunción pla-

quetar, puede dar lugar a la formación de la típica imagen en gollete. En resumen, plasma rico en plaquetas es, por definición, más corta y más ancha que sangre total, ya que la mayor proporción de plaquetas se halla en aquél.

Por último, la tercera curva es la del plasma desplaquetizado. En ella llama la atención: a) el aumento de los tiempos de tromboplastinoformación y fibrinoformación ( $r + k$ ); b) la disminución de la amplitud máxima ( $am$ ); y c) el paralelismo entre las dos ramas, sin aproximación ulterior por falta de retracción del coágulo. Todo ello, consecuencia de la ausencia de plaquetas.

Las mediciones de  $r$ ,  $k$ ,  $am$  y  $a60'$  nos las da el hematólogo referidas a plasma rico en plaquetas, mientras que en sangre total se mide el índice de potencial trombodinámico, que no es más que un cociente en el que se conjugan las constantes longitudinales y transversales.

Es aconsejable pedir al laboratorio nos dé sus cifras normales, ya que se admiten variaciones pequeñas de  $r$ ,  $k$  y del índice de potencial trombodinámico, según el hematólogo que las determina.

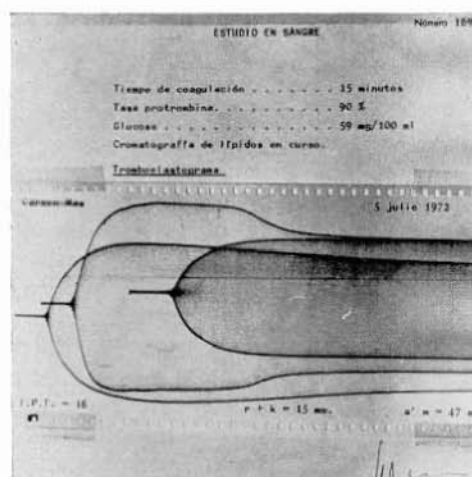


Fig. 2

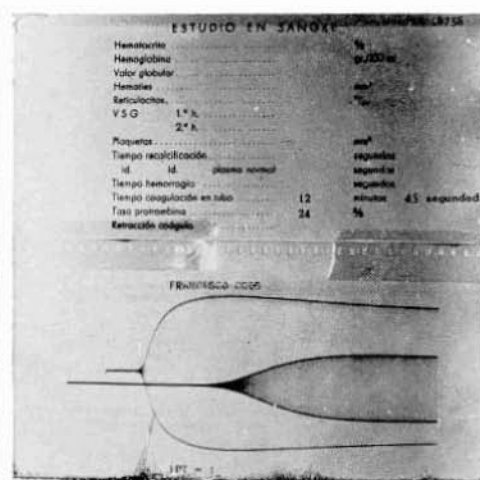


Fig. 3

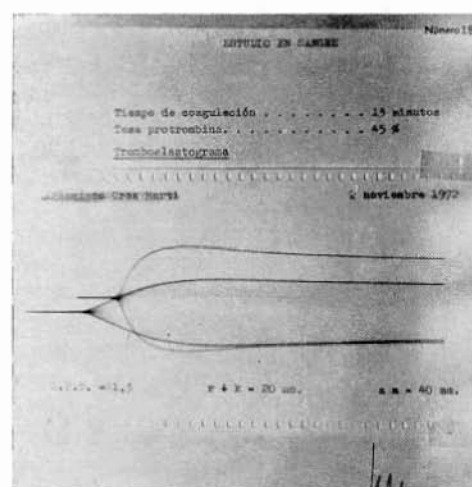


Fig. 4

Fig. 2. — Tromboelastograma ejemplo típico de hipercoagulabilidad cronométrica real, estructural y con hiperfunción plaquetar. Imagen en gollete.

Fig. 3. — Tromboelastograma en el que se aprecia una hipercoagulabilidad estructural, gran amplitud de  $am$  con alargamiento de  $r + k$  debido al déficit protrombínico. Paciente con hipercoagulabilidad potencial, tratado con antivitaminas K, fluctuando entre trombosis y hemorragia.

Fig. 4. — Tromboelastograma mostrando cómo reduciendo la dosis de cumárico y añadiendo antiagregantes se consigue una curva más racional, acortándose las constantes longitudinales o deprimiéndose las transversales del plasma rico en plaquetas.

En la figura 2 se expone un ejemplo típico de hipercoagulabilidad cronométrica real, estructural y con hiperfunción plaquetar, apreciándose incluso una imagen en gollete.

En la figura 3 se aprecia una hipercoagulabilidad estructural, gran amplitud de  $am$  con alargamiento de  $r + k$ , debido al déficit protrombínico. Este paciente, afecto de hipercoagulabilidad potencial, como muchos de los tratados con anti-

vitaminas K y sólo con ellas, se hallaba fluctuando entre trombosis y hemorragia, en un difícil y peligroso equilibrio.

La figura 4 muestra cómo reduciendo la dosis de cumarínico y añadiendo antiagregantes se consigue una curva más racional, acortándose las constantes longitudinales o deprimiéndose las transversales del plasma rico en plaquetas, con lo cual se alejan por igual ambos riesgos.

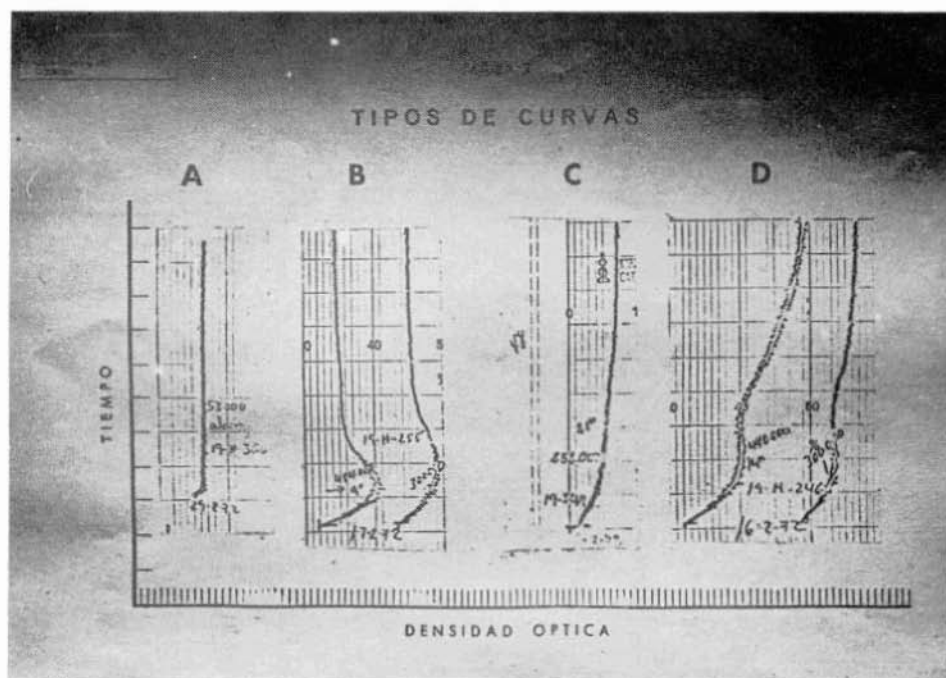


FIG. 5. — Curvas de agregabilidad plaquetaria. A) Inhibición de la agregación, B) Agregación normal, C y D) Curvas de hiperagregabilidad.

**Dr. F. Gutiérrez-Vallejo**

**AGREGABILIDAD PLAQUETARIA.** En efecto, tal como ha empezado diciendo el Dr. Girbes, la Tromboelastografía representa, al menos para nosotros que desde hace once años la utilizamos, un método valiosísimo para el diagnóstico del estado trombofílico. Su única limitación estriba en no informarnos sobre la función plaquetar, concretamente sobre su agregabilidad. Hemos soslayado este inconveniente incorporando desde hace dos años a la tromboelastografía el estudio de la agregabilidad plaquetaria por turbidimetría.

Utilizamos el Agregómetro de la Casa Evans de Inglaterra. Practicamos la determinación en el plasma rico en plaquetas al que, en el momento de iniciar el estudio, añadimos un producto agregante, en nuestro caso el ADP. Al produ-

cirse los agregados plaquetarios, se detectan las variaciones de la turbidez del plasma por una fuente luminosa que atraviesa el transparente tubo que contiene el plasma. Las alteraciones de la intensidad luminosa se transmiten eléctricamente a un aparato inscriptor gráfico acoplado al agregómetro, registrándose en forma de curva la intensidad de la agregación inducida.

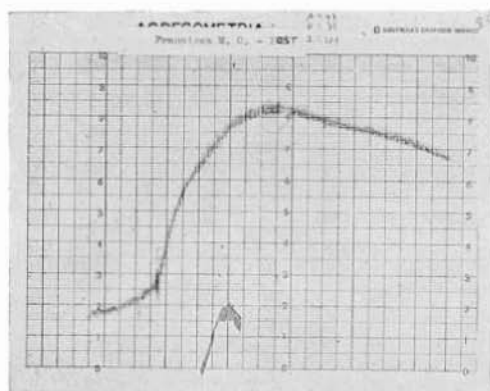


Fig. 6

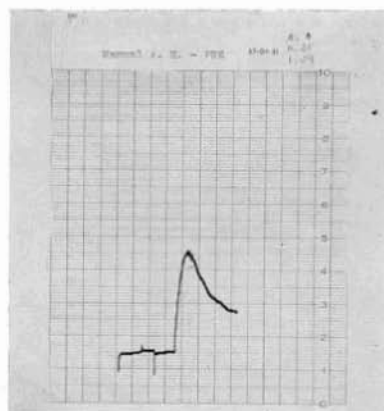


Fig. 7

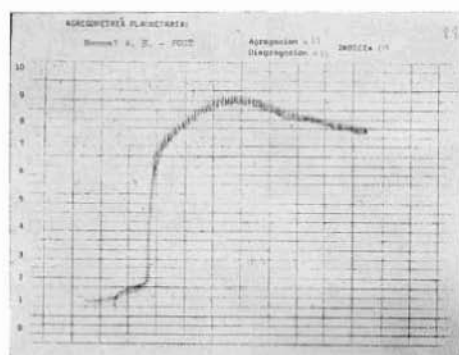


Fig. 8

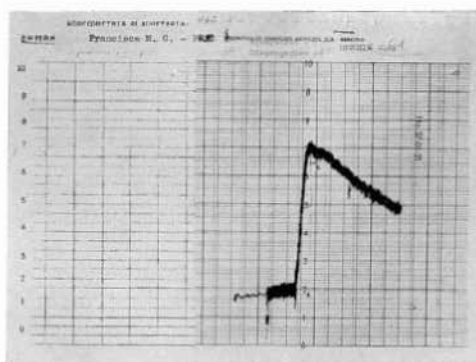


Fig. 9

FIGS. 6, 7, 8 y 9. — Curvas de agregabilidad plaquetaria obtenidas en el pre y en el postoperatorio inmediato. Aumento de la agregabilidad tras la intervención quirúrgica.

Las curvas que se pueden obtener son las que pueden observarse en la figura 5.

¿Algún componente de la Mesa quiere añadir algo a este tema?

#### Dr. M. Casas

Desde hace algún tiempo venimos estudiando la agregabilidad de las plaquetas en nuestros pacientes quirúrgicos. Lo primero que nos ha llamado la

atención es el gran aumento del índice de agregabilidad plaquetaria que provoca la intervención quirúrgica en sí. Para obtener este control, hemos evitado en diversas operaciones suministrar al enfermo sustancias que puedan modificar la agregabilidad plaquetaria.

Es tan evidente este aumento que queremos presentar muy rápidamente algunas curvas obtenidas en nuestros enfermos en el pre y postoperatorio inmediato (figs. 6, 7, 8 y 9). Como se puede comprobar, la impresión visual de la curva es suficiente para tener un concepto claro sin necesidad de recurrir a su valoración, si bien ésta sea más precisa.

No cabe duda de que esperábamos esta reacción en nuestros pacientes, ya que rara vez encontraremos otra causa tan aumentadora de la agregabilidad plaquetaria que la intervención quirúrgica: al «stress», que libera catecolaminas, se añaden los productos que desde los tejidos se vierten al torrente circulatorio y que con las demás circunstancias que rodean a la intervención contribuyen en conjunto a aumentar esta agregabilidad.

#### **Dr. F. Gutiérrez-Vallejo**

Podemos, ahora, resumir diciendo: que el estado trombofílico es una realidad demostrable; que antecede, acompaña y sucede a todo accidente obliterante, siendo patogénico y no consecuente a la enfermedad tromboembólica; que sobre el plano biológico puede presentarse bajo cualquiera de los aspectos señalados; que no debemos olvidar que aparentes estados de hipocoagulabilidad pueden enmascarar auténticas trombofilias, como sucede en el síndrome de coagulación intravascular diseminada y en la terapéutica anticoagulante; y, por último, que su diagnóstico es tan imprescindible como fundamental para la correcta planificación de la terapéutica antitrombótica, considerando la troboeistografía y la agregometría como las más recomendables técnicas instrumentales para el médico práctico.

Sin entrar en los íntimos mecanismos enzimáticos de interacción de los complejos factores plasmáticos que intervienen en la coagulación intravascular, nos podría resumir, Dr Lasso, ¿cuáles son los aspectos más destacables en la formación del trombo?

#### **Dr. M. Lasso**

**ASPECTOS DE LA FORMACION DEL TROMBO.** En primer lugar hay que aclarar una confusión frecuente, incluso en nuestros días, como es la de utilizar indistintamente los términos «trombosis» y «coagulación sanguínea», y hasta creer que se trata de un mismo fenómeno.

Ya en 1899, Welch puntualizó que la palabra «coágulo» describe el material sólido que se forma a partir de la sangre extravasada o en condiciones estáticas, mientras que la de «trombo» representa la masa sólida o tapón que se forma en el corazón o en los vasos vivos a partir de componentes de la sangre. Es decir, la coagulación sanguínea es un fenómeno biológico que se desencadena: a) artificialmente, al contacto de la sangre con superficies extrañas; b) naturalmente, estimulada por tapones hemostáticos; y c) patológicamente, por trombos murales, a los que consolida.

La diferencia no estriba sólo en el modo de formación sino que la estruc-



tura microscópica varía de un coágulo a un trombo (figs. 10 y 11). El coágulo tiene una estructura uniforme, mientras que el trombo está compuesto por dos elementos más o menos separados que se tiñen de manera distinta: uno, pálido, constituido por plaquetas agregadas, ribeteadas por células blancas, y entre una y otra masa se halla el segundo componente, la fibrina, formando una capa densa que rodea a los grumos trombocíticos y una especie de red que atrapa a las células rojas.

Mientras todos los trombos poseen la estructura básica descrita, hay una amplia variación en la proporción y disposición de los dos tipos de elementos de que están compuestos: el plaquetario (trombo blanco o de coagulación) y el fibrinoso con las células rojas atrapadas (trombo rojo o de coagulación). En



FIG. 10

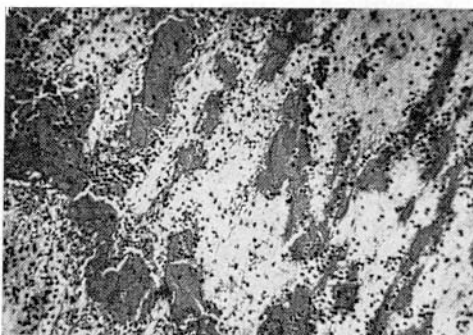


FIG. 11

FIGS. 10 y 11. — La diferencia entre coágulo y trombo no estriba sólo en el modo de formación sino que la estructura microscópica varía de uno a otro.

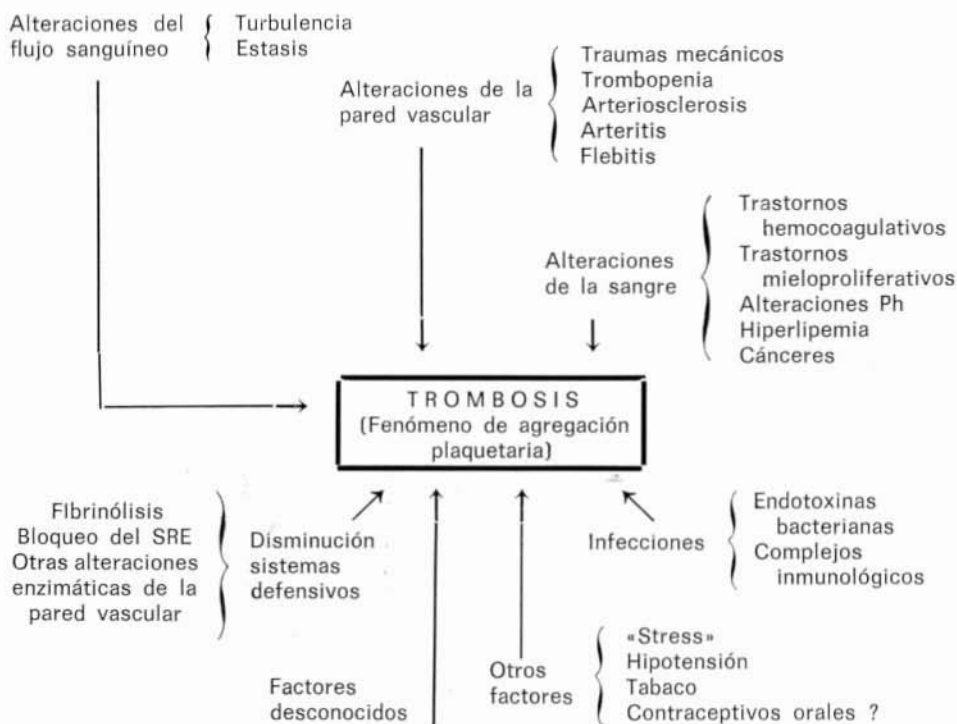
los trombos arteriales abunda más el primer componente; en los venosos, el segundo. Por tanto, la participación del mecanismo de coagulación tiene más relieve en los trombos venosos, aspecto muy importante a tener en cuenta a la hora de las consideraciones terapéuticas. En los trombos venosos se puede apreciar muy bien la «cabeza», trombo blanco, iniciador de su formación, y la «cola», trombo rojo, de estasis o de propagación, de mayores proporciones; aquél, adherido; el último, flotante durante días o semanas.

Que ¿cuáles son los **mecanismos íntimos en la formación del trombo?**... Basándonos en la clásica triada de Virchow y, en cierto modo ampliándola, hemos confeccionado un cuadro con los factores hoy día más unánimemente reconocidos como trombogénicos (Cuadro II).

Ya aislados, ya concurriendo dos o más de ellos, estos factores determinan la **adhesión de las plaquetas** a la pared vascular dañada, en especial a la fibra colágena, y su **agregación** entre sí.

La agregación plaquetaria se induce experimentalmente, tanto «in vitro» como «in vivo», por el adenosín difosfato (ADP), la trombina, el colágeno, complejos antígeno-anticuerpo, superficies revestidas de gamma-globulina, epinefrina, serotonina, endotoxina, bacterias y virus. Casi todos estos inductores de la agrega-

## CUADRO II



ción actúan, según se cree, provocando la **liberación de ADP** plaquetario. La reacción de las plaquetas con endotoxina y partículas con gamma-globulina puede ocurrir a través de procesos de inmuno-adherencia; y la agregación plaquetaria por bacterias y virus a través de mecanismos que aún se ignoran o no se saben con seguridad.

Los factores liberados por las plaquetas, nucleótidos ATP y ADP, serotonina, potasio, epinefrina, histamina y algunos enzimas de los lisosomas, también pueden ser causa bajo cualquier estímulo apropiado de la vasculitis que se ha visto desarrollar al tiempo de la agregación plaquetaria.

El grumo plaquetario así formado es reversible. De tal manera que si no se pone en marcha el fenómeno biológico de la coagulación sanguínea se disgrega en pocos segundos. La disgregación plaquetaria requiere magnesio y energía metabólica, no dependiendo de la simple degradación del ADP.

En los estadios iniciales la coagulación sanguínea se realiza alrededor de las plaquetas. Cuando éstas se agregan por el ADP, se liberan fosfolípidos y fosfolipoproteínas que juegan importante papel en las interacciones del factor IX con el VIII y del V con el X, adsorbidos en la superficie plaquetaria junto con

otros factores de la coagulación. Los fosfolípidos plaquetarios aceleran las reacciones que conducen a la formación de trombina a velocidad superior a la de su neutralización por antitrombinas. La trombina, a la vez que da lugar a la formación de fibrina a partir del fibrinógeno, promueve una posterior agregación plaquetaria al provocar la liberación de más ADP de los mismos trombocitos.

Cuando en la microcirculación se induce la formación de agregados plaquetarios que contienen fibrina, mediante la infusión de trombina no se fragmentan inmediatamente, como ocurre con los inducidos por la infusión de ADP, sino que lo hacen al cabo de varias horas, probablemente por la lisis de la fibrina que existe alrededor de las plaquetas, al ponerse en marcha los mecanismos fibrinolíticos.

En conclusión, cabe afirmar que únicamente surge la trombosis cuando los factores desencadenantes logran superar o distorsionar los múltiples y finos mecanismos defensivos.

#### **Dr. F. Gutiérrez-Vallejo**

Como ya ha señalado el Dr. Lasso, hecho trascendente en la formación del trombo, de cara a la terapéutica, es el de que tanto el factor desencadenante como el mecanismo de formación de dicho trombo, su estructuración y morfología difieren, al menos en su inicio, según se desarrolle en el sector arterial o en el venoso. En el primero, la agregación y conglutinación plaquetar inducidas por la lesión endotelial es lo fundamental; en el sector venoso, la coagulación plasmática consecuente al enlentecimiento o estasis sanguíneos es lo característico.

Una vez desarrollado el trombo, Dr. García-Rodríguez, ¿quiere ilustrarnos sobre cómo puede evolucionar?

#### **Dr. J. L. García-Rodríguez**

**EVOLUCION DEL TROMBO.** Constituido el trombo en el interior de la luz vascular, tres trayectorias fundamentales van a presidir su evolución: el desprendimiento, la organización y la lisis. Este esquema del futuro que aguarda al recién formado trombo pocas veces toma sólo uno de estos caminos; casi siempre van a imbricarse en su evolución dos de ellos o los tres, en mayor o menor proporción pero simultáneamente.

La evolución del trombo depende básicamente de su morfología y de su estructura, condicionadas —como hemos visto— por los factores etiopatogénicos que dieron lugar a su formación.

A fin de facilitar su exposición estudiaremos, pues, los tres caminos citados aisladamente, aunque por lo habitual ocurre una mezcla de todos ellos.

**Desprendimiento** (Cuadro III): El trombo se puede desprender y ser arrasado por el torrente circulatorio cuanto menor sea su adherencia a la pared vascular en circunstancias hemodinámicas semejantes. Esta situación es en la que se encuentra en las primeras horas de su formación. El desprendimiento puede ser en su totalidad o parcial, después de su fragmentación; lo que puede ocurrir con una diferencia cronométrica grande, diferencia que va desde el momento de la formación del trombo primitivo o inicial, capaz de encontrarse ya sólidamente adherido, a la fragmentación del trombo sobreañadido de más re-

### CUADRO III

#### DESPRENDIMIENTO

1. Sector arterial
2. Sector venoso
- A. Desprendimiento total
- B. Desprendimiento parcial

### CUADRO IV

#### ORGANIZACION DEL TROMBO

- A. Morfología del trombo:
  - Plaquetario.
  - Eritrocítico.
  - Eritrocítico.
- B. Morfología de la pared vascular:
  - Arterial
  - Venosa

ciente formación y de diferente estructura, la llamada «cola de caballo», todavía no adherido a la pared vascular y sólo mantenido «in situ» por su débil coherencia al resto del trombo.

Las posibilidades de desprendimiento parcial o total de un trombo son muy distintas según que asiente en territorio arterial o venoso. Analicemos cada una de estas situaciones.

Como hemos visto, el trombo arterial se encuentra condicionado por una exposición del colágeno, a veces en una zona bastante extensa, y caracterizado por un notable predominio de los fenómenos de adhesión y agregación plaquetaria y, subsiguientemente, una más tramada red de fibrina que le confieren una mayor consistencia, solidez y adherencia parietal desde los primeros momentos de su formación, todo lo cual hace muy difícil su desprendimiento. En situación diferente se encuentra la «cola del trombo» arterial, porción que es capaz de formarse sin estas características de adhesión del trombo primitivo y, por tanto, desprenderse después de su fragmentación, embolizando en un territorio más distal.

Esta puede ser la explicación de la embolia arterial, hecho clínico de todos los días en el que contamos como condición inexcusable con la presencia de una cardiopatía embolígena; y, por otro lado, la explicación de aquellas trombosis arteriales agudas que a pesar de su similitud clínica de instauración etiquetamos como tales por ausencia de dicha cardiopatía. Probablemente son tan embolias como las anteriores, procedentes de fragmentos de trombos formados en otros sectores más altos del árbol arterial, aun excluyendo los aneurismas, citados siempre como causa clásica.

En el sector venoso, por el contrario, el trombo está formado predominantemente por eritrocitos, con escasas plaquetas y una red de fibrina laxa. Es un trombo menos organizado y, por lo tanto, más blando, friable y que se fragmenta con mayor facilidad. En un principio presenta una menor adherencia parietal, cualitativa y cuantitativamente, lo cual puede facilitar su desprendimiento total en los primeros momentos de su formación, llegando incluso a no dejar huella en el lugar donde se fraguó.

Si en los primeros momentos no se desprende en su totalidad, la «cola»

tiene bastantes posibilidades de fragmentarse y emigrar, dada su conocida condición de fragilidad.

**Mecanismo de la fragmentación:** Resulta fácil explicarse que un trombo recién formado, laxamente adherido a la pared, pueda desprenderse ante un aumento del diámetro vascular, como sucede en una maniobra de Valsalva provocada por una acción más o menos fisiológica, acción algo parecida a la que realizaría el balón del catéter de Fogarty para desprenderlo. Lo que ya no es tan fácil explicarse es el porqué solamente se desprende un fragmento, a veces sin corriente retrógrada impulsora por la obstrucción trombótica inicial o bien con una tal corriente mínima. Ciertos factores, en forma aislada o sumándose entre sí, podrían participar en provocar esta fragmentación del trombo, por ejemplo, cambios bruscos de la corriente sanguínea, alteraciones tensionales, contracciones musculares, traumatismos directos y los fenómenos de lisis inherentes al proceso biológico coagulolítico.

Pero hay que tener en cuenta que pueden existir de forma simultánea sectores en los que la trombosis ha adquirido ya relaciones de adherencia con la pared vascular en avanzado grado al mismo tiempo que existen trombos neoformados en otros sectores. No es infrecuente observar en la flebografía la presencia de trombosis ilíacas en fase clínica de «flegmasia» coexistiendo con la presencia de trombos flotantes en la cava o en otro sector venoso, por ejemplo.

**Organización del trombo (Cuadro IV):** Las diferencias que antes hemos definido para los trombos formados en el sector arterial y en el venoso se mantienen para cualquier camino que en su evolución pueda seguir el trombo. Por tanto, también se verán reflejadas y de manera notable en las características de su organización.

El proceso de organización del trombo sigue las leyes generales de una reacción inflamatoria. En los casos de coagulación intravascular pura se realiza desde la pared del vaso en dirección al trombo. Constituye una reacción movida y motivada como una protesta biológica del continente (pared vascular) al contenido (trombo). El trombo actuaría como un cuerpo extraño o huésped indeseable a la función normal del vaso. La situación planteada sería, sin embargo, diferente en aquellos casos de trombosis secundaria a una lesión primitiva parietal, donde los mecanismos de la inflamación han sido puestos en marcha con anterioridad a la aparición de la trombosis, siendo en realidad los generadores del proceso trombótico. Corresponde, por tanto, a esta reacción inflamatoria primitiva y brutal de la pared vascular una más rápida, intensa y firme organización del trombo que en la circunstancia precedente.

Los fenómenos que rigen la organización comienzan por una reacción edematosa de la pared; edema del que pueden participar los tejidos vecinos cuando tienen manifiesta esta capacidad, como ocurre, por ejemplo, con el tejido celular en relación con los vasos superficiales. A este edema sigue una infiltración y emigración de células redondas que, partiendo de la adventicia vascular, se dirigen hacia el trombo infiltrando las diferentes capas de tejidos que forman el vaso. A las células redondas sigue, casi sin solución de continuidad, la penetración de fibroblastos así como la de capilares neoformados que se ramifican y convergen en el seno del trombo. Desde esta situación, a la que llegamos en

pocos días, hasta la fibrosis y cicatriz e incluso aposición de sales de calcio sólo es cuestión de tiempo, aunque esta situación final no sea la regla.

Sin adentrarnos en la intimidad de los procesos fisicoquímicos, verdadero sustrato del proceso y que nos ocuparía excesivo tiempo, aclaremos que la puesta en marcha del mecanismo de organización del trombo viene dada por el contacto o adherencia del mismo a la pared vascular. Pero, una vez desencadenados los fenómenos de la inflamación parietal, extendiéndose como mancha de aceite desbordan el área de adherencia del trombo provocando secundariamente una atracción de éste hacia la pared y aumento de su área de fijación. Se cierra así un círculo vicioso que tiende a la pronta organización de toda la masa del trombo intravascular por tejido conjuntivo.

CUADRO V



Este proceso de organización no sólo depende de las diferencias estructurales y morfológicas del trombo en los distintos sectores sino también, de forma muy destacada, de las características de la pared vascular. La pared venosa, dotada de un menor grosor, menos diferenciada en sus estructuras, estableciendo una menor distancia entre la adventicia reaccionaria y el trombo y, a la vez, ofreciendo menos barreras a la progresión del proceso, aventaja de manera notable en capacidad organizadora y sobre todo en el tiempo a la pared arterial. Esta, más gruesa, más diferenciada, con capas hísticas múltiples y sucesivas y sobre

CUADRO VI

### LISIS

1. Acción de la plasmina
2. Reblandecimiento puriforme
3. Recanalización.

todo por la frecuente afectación de su capa subendotelial y media, llega a constituir verdaderas barreras, a veces insalvables, no sólo al progreso del mecanismo de invasión del tejido conjuntivo embrionario sino que puede impedir el estímulo capaz de desencadenarlo.

El trombo arterial es más adherente y está mejor estructurado que el venoso, pero se «organiza» mucho peor y con mayor lentitud. De ahí que la trombectomía arterial retardada se siga tantas veces de éxito; en cambio, en el sector venoso, a partir de un corto número de días la trombectomía constituye casi sin excepción un fracaso, hecho clínico que vemos todos los días.

**Lisis del trombo** (Cuadros V y VI): La ruptura del equilibrio coágulo-lítico, que supone la puesta en marcha de los mecanismos de coagulación hasta conducir a la formación del trombo, actúa por sí misma como estímulo de contrapartida para desencadenar los fenómenos que llevan a la lisis del trombo. En el trombo o coágulo de hemostasia, la lisis se inicia entre las sesenta y las setenta y dos horas de su formación.

La lisis se efectúa por acción de la plasmina, que provoca una proteólisis de las moléculas de fibrina insoluble polimerizada, descomponiéndola en péptidos. La formación de plasmina activa se produce por una reacción en cascada en todo similar a la reacción de coagulación y que termina en la formación de fibrina.

En pocas palabras, la plasmina activa o fibrinolisisina es una enzima proteolítica que no sólo actúa descomponiendo la fibrina en péptidos sino que también destruye el fibrinógeno, el factor V (proacelerina), el factor VIII (antihe-mofílico A) y otras proteínas plasmáticas. Es el resultado de la activación de una molécula proteica, el plasminógeno, sobre el que incide un activador que, al igual que en el sistema procoagulante, puede reconocer un origen plasmático o tisular y, de la misma forma que en el proceso de coagulación, se encuentra regulado y controlado por la acción de inhibidores que pueden actuar de manera directa sobre la plasmina, «antiplasminas», o sobre los propios activadores.

En el trombo de hemostasia existe una baja cantidad de «antiplasminas» y las fuerzas de atracción de la fibrina liberan o desplazan al «proactivador» de las moléculas que lo inhiben dejándolo a merced de la acción activante de las «lisoquinasas» habitualmente existentes en las paredes vasculares. Así queda constituido el «activador» en el mismo seno del trombo y que, de forma progresiva, provocará la activación del plasminógeno que se encuentra fijado en la trama del trombo, en plasmina activa, conduciendo a la lisis de dicho trombo.

Pero en el trombo patológico, que es el que nos interesa en la clínica, tal situación sólo se da de una forma amortiguada e insuficiente; como es insuficiente también en sus parámetros de tiempo y cantidad para deshacer lo hecho. De ahí que la lisis pura que hemos descrito no la podamos ver en la clínica de la trombosis, aunque su presencia pudiera ser responsable de situaciones clínicas evidentes y palpables, como facilitar la fragmentación de trombos dando así lugar a la aparición de episodios embólicos de tan recias características clínicas.

Otra cosa sería el «reblandecimiento puriforme» de la zona central del trombo, más tardía y que llega a convertirlo en un verdadero foco de supuración aséptica por acción lítica de las proteasas leucocitarias.

En una fase ya muy tardía se puede producir la «recanalización del trombo» por la formación de tejido conjuntivo joven, tejido de granulación capaz de reabsorber el material muerto del trombo, dejando aparecer lagunas y hendiduras que confluyendo pueden conseguir repermeabilizar la luz del vaso, en general alte-



rada y deforme, y que incluso puede llegar a tapizarse de endotelio, aunque también se pueden sobreañadir nuevos brotes de trombosis condicionados precisamente por la citada alteración de la pared vascular neoformada.

#### **Dr. F. Gutiérrez-Vallejo**

Vemos, pues, que entre las posibilidades evolutivas del trombo que se desarrolla en la macrocirculación cabe destacar la embolización, la canalización y la estructuración, en estrecha dependencia con el territorio vascular en que se formó. La lisis por lo habitual explosiva e incontrolada es característica de los accidentes obliterantes de la microcirculación.

Un estado trombofílico real sin trombosis manifiesta puede ser detectado en múltiples circunstancias: puerperio, inmovilización, anemia, poliglobulia, deshidratación, hemorragia, emociones, frío y en tratamientos con digitálicos, diuréticos, corticoides, infusiones de sueros, transfusiones, etc. Si nos detenemos un poco en esta relación, podremos comprobar que en Cirugía se está rozando siempre estos problemas. Es por ello que deseáramos que el Dr. Jurado nos contestara a esta cuestión: ¿Cuáles son los principales factores trombógenos que, a su juicio, pueden concurrir y complicar tanto la Cirugía Vascular como sus métodos cruentos de exploración?

#### **Dr. J. Jurado**

**FACTORES TROMBOGENOS EN CIRUGIA VASCULAR.** Analizando lo expuesto en relación con los factores trombógenos y los síndromes de hipercoagulabilidad, su influencia en Cirugía Vascular y Angiografía dimana directamente de su mayor o menor participación según el territorio vascular, las condiciones previas del vaso, las alteraciones del débito y las posibles hipercoagulabilidades latentes o manifiestas.

Distinguimos los factores trombógenos en relación con la Cirugía arterial, la Cirugía venosa y la Angiografía, pues si bien cabe estudiarlos bajo un mismo esquema el índice de participación de factores es muy distinto.

Sintetizamos los factores trombógenos en **Cirugía arterial** en el Cuadro VII.

1. **Factores parietales:** Es fundamental considerar como determinante de riesgo el estado de la pared arterial sobre la que se va a actuar. Si establecemos una gradación ascendente, ésta se iniciará en el cero en casos de pared sana (arteriotomías), aumentaría discretamente en las fístulas inducidas y en los trasplantes, alcanzaría una zona intermedia en la ateromatosis, aumentaría en la arteriosclerosis, para alcanzar los máximos niveles en la arteritis.

Dentro de los factores parietales hay que considerar, evidentemente, la técnica quirúrgica. Este apartado comprenderá desde el tipo de material empleado en la sutura y en las sustituciones, técnica y tiempo de «clamping» y meticulosidad dentro de las posibilidades de cada caso.

2. **Disminución del débito:** El tipo de circulación, su débito y su velocidad son factores esenciales en la trombofilia. Cualquier disminución en la corriente sanguínea provoca un trastorno en la distribución de los factores celulares de la sangre que favorece el depósito de plaquetas en la pared arterial con aumento del riesgo de trombosis. El trastorno hemodinámico puede ser de origen central o periférico. El primero se da fundamentalmente durante el acto qui-

# CUADRO VII

## FACTORES TROMBOGENOS EN CIRUGIA ARTERIAL

1. Parietales . . . . .	{	Intrínsecos (patología pared) Traumáticos (técnica quirúrgica)
2. Disminución débito . . . . .	{	Intrínsecos (central/local) Secundarios a técnica quirúrgica
3. Trastornos de la trombofilia (hipercoagulabilidad) . . . . .	{	Endógeno (enfermedad previa) Parietal (lesión endotelio)

# CUADRO VIII

## FACTORES TROMBOGENOS EN CIRUGIA VENOSA

1. Parietales . . . . .	{	Intrínsecos (patología pared) Traumáticos (técnica quirúrgica)
2. Disminución débito . . . . .	{	Intrínseco (falta flujo) Secundario a técnica quirúrgica
3. Hipercoagulabilidad . . . . .	{	Endógena (enfermedad previa) Parietal (estasis)

# CUADRO IX

## FACTORES TROMBOGENOS EN ANGIOGRAFIA

1. Parietales . . . . .	{	Intrínsecos (patología pared) Traumáticos { Punción simple cateterismo contraste / sobre pared; presión-inyección
2. Disminución débito . . . . .	{	Cateterismo selectivo ramas pequeñas Compresión después de la exploración Zonas estásicas más contraste
3. Hipercoagulabilidad . . . . .	{	Endógena (previa enfermedad) Parietal (lesión endotelio)

rúrgico (hipotensiones no controladas) y los periféricos corresponde a fenómenos locales secundarios a la propia enfermedad parietal, actuando de forma determinante en el flujo local, dado que pequeñas alteraciones de calibre se traducen en importantes variaciones del flujo, ya que éste está en relación con la cuarta potencia del radio (Ley de Poiseuille).

En consecuencia, al considerar las disminuciones del débito debe hacerse tanto en relación con el volumen minuto cardíaco como con las posibles estenosis por encima de la zona sobre la que se actúa quirúrgicamente.

Todas estas consideraciones de orden hemodinámico hay que tenerlas presente frente a la elección de técnica al objeto de no crear estenosis, y en los casos de derivaciones («by-pass») evitar una estenosis de boca y, lo que es habitualmente más difícil, lograr un desagüe distal amplio y suficiente.

3. **Trastornos de la trombofilia** (hipercoagulabilidad): Aquí intervienen dos tipos de factores, que ya han sido analizados previamente. Por una parte, un trastorno endógeno plasmático relacionado en general con la enfermedad inicial (hipercoagulabilidad); y, por otra, factores trombógenos locales que supone el propio trauma parietal.

Para obviar el primero de estos factores es preciso conocer con antelación el estado trombofílico del paciente para descartar una posible hipercoagulabilidad: tromboelastografía. De esta forma esta exploración se convierte en obligada y previa en todos los casos en que se proyecte cirugía arterial; por otra parte, obliga a emplear técnicas depuradas y establecer la conveniencia de que durante la intervención y días sucesivos se empleen sustancias que impidan en lo posible el desarrollo parietal de la trombosis-depósito y agregación de plaquetas en la zona traumatizada, de donde la indicación de los antiagregantes.

Pasemos ahora a los Factores trombógenos en **Cirugía venosa** (Cuadro VIII).

1. **Factores parietales:** La patología previa de la pared venosa puede ser, fundamentalmente, de dos tipos: estasiante e inflamatoria. En el primer caso (varices primarias) la cirugía suele ser de exéresis, por lo que sólo influirán las zonas de ligadura y hemostasia pero no el estado previo de la pared.

En las tromboflebitis, el componente flebítico es muy importante cuando se programa cirugía conservadora, siendo causa de trombosis secundaria cuya incidencia es directamente proporcional al tiempo transcurrido desde el inicio del proceso. El interés del factor parietal está más en la indicación que en la técnica de la cirugía venosa.

En el segundo grupo de factores parietales, la técnica quirúrgica tiene gran interés en el grupo de enfermedades estasiantes. Deberá lograr una hemostasia cuidadosa y evitar zonas venosas en fondo de saco, fuente más que probable de trombos con valor potencial de extenderse o de embolizarse. En el grupo de enfermedades con flebitis previa, la indicación deberá limitarse a los vasos de buen calibre, cuanto más precoz mejor, sin olvidar antes de establecer la indicación quirúrgica cuál es el grado de compensación colateral y cuál es la posibilidad de establecer derivaciones a vasos sanos («by-pass» safeno-femoral). El simple hecho de sopesar con cuidado todos estos factores permitirá limitar las indicaciones a los casos donde el riesgo de una trombosis secundaria quede justificado por el tanto por ciento de éxitos.

2. **Disminución del débito:** En cirugía venosa debe considerarse este fac-

tor como fundamental. Factor que viene agravado por el hecho de que de forma espontánea se crean derivaciones de suplencia que, si bien son esenciales para el drenaje venoso de la extremidad, al no forzar determinadas zonas favorecen su trombosis por enlentecimiento y estasis.

La disminución del débito secundario a la técnica quirúrgica tiene poco valor en cirugía venosa habitual, pero cobra interés extraordinario cuando se trata de fístulas inducidas, sean veno-venosas (safeno/femoral), arterio-venosas (hemodiálisis) o en trasplantes (renal), puesto que al no ofrecer un desagüe suficiente a menudo son causa de trombosis secundarias. La cirugía venosa tiene que ser más meticulosa que la arterial. La pared es más fina, se pliega, se desgarrar con facilidad y al carecer de cierta consistencia el flujo sanguíneo debe cumplir la función de mandril; en consecuencia, deben evitarse las situaciones que supongan la más mínima dificultad al drenaje.

**3. Trastornos de la trombofilia (hipercoagulabilidad):** Al contrario de lo ocurre en cirugía arterial, en cirugía venosa cobra más interés el factor estasis que la hipercoagulabilidad previa. Las enfermedades venosas no se acompañan por lo habitual de alteraciones previas de la trombofilia. Si la trombosis es condicionante en su evolución y desarrollo, lo es como consecuencia de alteraciones generales iniciadas en un segmento de pared. Su terapéutica, por lo común necesaria, actúa sobre el estado trombofílico provocando una hipocoagulabilidad que favorece la localización y si es posible la resolución del proceso.

En cirugía venosa adquiere gran trascendencia el factor parietal, ya que se dan las condiciones precisas para que se favorezca la producción de un trombo parietal: dificultades de técnica y, singularmente, estasis. Por tanto, es condición primaria de toda cirugía venosa lograr un óptimo drenaje.

Continuemos, ahora, con los factores trombógenos en **Angiografía** (Cuadro IX).

La Angiografía comprende multitud de exploraciones en distintos sectores del árbol vascular, con muy diversas técnicas (punción simple, cateterismo) y variaciones del estado de la pared (sana, arteriosclerótica, arterítica). Esta gran proporción de variantes hace que al barajarlas sus posibilidades sean múltiples.

**1. Factores parietales:** Consideramos como fundamental el estado previo de la pared del vaso a cuyo nivel se va a practicar la punción y el del resto del territorio vascular bajo traumatismo indirecto por técnica (cateterismo) o por el contraste. En la vertiente arterial preponderan los factores ateromatosos; en la venosa, la estasis.

Dentro de los factores traumáticos actuarán como trombógenos y en sentido creciente: la simple punción, el cateterismo y la disección a cielo abierto. Como norma general se considera que el riesgo de trombosis está en relación indirecta al calibre del vaso y a su flujo.

La acción irritante del líquido de contraste y su potencial efecto trombofílico han pasado a un lugar muy secundario desde que se emplean los derivados de metilglucamina, habiendo sido sobrepasados por la acción mecánica del rastreo de la pared en los casos de cateterismo y, desde luego, por la presión de inyección del líquido, presión que cuando tiene lugar en pequeñas ramas provoca roturas a nivel arteriolo-capilar e infartos secundarios.

**2. Disminución del débito:** Hay que considerarlo bajo tres condiciones. En primer lugar, cuando y con técnicas de cateterismo se ocluyen vasos de pequeño

calibre, es norma elemental retirar inmediatamente el catéter después de la inyección.

El tipo de compresión efectuando después de la exploración, que pretende se desarrolle un trombo parietal, debe ser lo suficientemente rigurosa para que por una parte evite la sufusión hemática y, por otra, permita que se mantenga un flujo arterial adecuado para que la corriente sanguínea no enlentezca excesivamente. En los cateterismos femorales por técnica de Seldinger la compresión debe ser en especial cuidadosa, ya que a la vez que cumpla las condiciones apuntadas antes en relación con la arteria debe dejar libre el drenaje venoso por la femoral, situada por debajo y dentro de la arteria. Las compresiones indiscriminadas son factores potenciales de trombosis arterial o venosa.

En la vertiente venosa, donde predomina el factor trombógeno estasis, la suma de ésta más el microtrauma de la punción, la acción «in situ» del contraste y, en especial, la distensión venosa que provoca la inyección de grandes cantidades de contraste con cintas de Esmarch colocadas para forzar el paso al sistema profundo, dan como resultado un alto grado de trombosis.

3. **Trastornos de la trombofilia** (hipercoagulabilidad): El factor trombofílico previo interviene en particular en las angiografías por vía arterial, mientras que por la venosa predominan el factor parietal por lesión del endotelio más la estasis.

En las angiografías por vía arterial no consideramos necesario el empleo de sustancia alguna modificadora de la hemostasia, siendo norma elemental mantener los trócares o estériles siempre limpios de sangre mediante la inyección repetida de suero fisiológico. La incidencia de trombosis en nuestra serie es de 0,2 %.

En las angiografías por vía venosa empleamos de modo sistemático Dextrano de bajo peso molecular en inyección local después de la exploración y en cantidad de 100 c.c. No obstante esto, la incidencia de trombosis locales es del 9 %.

Como **comentario conjunto** de los factores trombógenos en Cirugía vascular y en Angiografía diremos que existen tantas variantes que hacen que, si bien se pueden establecer «factores de riesgo» para cada caso, técnica y condiciones, las series nos dan resultados muy dispares. Esto se debe a que se incluyen en una misma serie pacientes con factores trombógenos de muy distinta índole e intensidad.

#### **Dr. F. Gutiérrez-Vallejo**

Bien, Hemos visto ahora los principales factores trombógenos que pueden concurrir o complicar la Cirugía vascular y sus métodos cruentos de exploración. Veamos a continuación la Cirugía general con más riesgo tromboembólico. Dr. Casas, en su doble vertiente de cirujado general y vascular, ¿quiere hablarnos de ello?

#### **Dr. M. Casas**

**FACTORES TROMBOGENOS EN CIRUGIA GENERAL.** Al precisar Cirugía general entiendo que es la Cirugía no vascular y, sobre todo, no la vascular directa.

Hemos revisado un total de 2.140 enfermos operados en nuestros Servicios en los que no se practicó profilaxia antitrombótica alguna. Nuestra esta-

dística de trombosis es paralela por completo a las publicadas por los diferentes autores que han tratado del tema: en conjunto un 1.4 % de trombosis, que concretamos en el Cuadro X.

CUADRO X

Intervención	N.º de Trombosis	N.º de Operados
Neumonectomías	1	7
Esofagectomías	2	11
Prostatectomías	3	24
Extirpación sarcoma mesentérico	1	3
Gastrectomías (totales o subtotaes)	7	52
Amputación rectal por cáncer	6	39
Enclavijamiento de fracturas	3	65
Parotidectomías	1	18
Colecistectomías	4	94
Apendicectomías	1	536
Herniorrafía inguinal	1	608
	30	1.457
Otras	0	683

En los 683 enfermos restantes, entre los que hubo mastectomías, amputaciones, extirpación de quistes hidatídicos, hernias diafragmáticas y otras, etc., no se observó trombosis alguna.

Preferimos presentar nuestra casuística así, en vez de sacar tantos por ciento, porque tratándose de un número tan limitado cualquier intento de estadística sería muy insegura y podría llevarnos a conclusiones erróneas.

Lo que sí queremos destacar, por considerarlo de interés general, es que desde hace poco más de un año venimos empleando antiagregantes plaquetarios, fundamentalmente Dextrano-40, del que suministramos 500 c.c., gota a gota, durante la intervención a todos nuestros enfermos. Llevamos operados en nuestros Servicios 638 enfermos, con un solo caso de trombosis en una amputación abdominoperineal de recto por adenocarcinoma. Esta enferma evolucionó favorablemente, curando sin dejar secuelas.

#### Dr. F. Gutiérrez-Vallejo

La multitud de factores que concurren en el acto operatorio y en el postoperatorio, capaces de producir una trombosis, nos hacen prácticamente imposible poder bloquear todos los caminos por el que puede arriar un accidente obliterante. De momento, podemos agrupar en tres los frentes de nuestra acción preventiva y represiva: lucha contra los factores mecánicos; lucha contra la trombofilia; e interrupción del retorno venoso.

Como **resumen**, podemos señalar los hechos siguientes:

Lo primero en aparecer son los factores trombógenos. Un estado trombofi-

lico real o potencial será su consecuencia; y su diagnóstico representa la condición indispensable para la eficacia de toda terapéutica antitrombótica. El factor o factores iniciales etiológicos, así como la estructura, morfología y ulterior evolución del trombo defieren según el sector vascular donde se desarrolla. En Cirugía se dan las circunstancias más favorables para que los accidentes obliterantes puedan complicarla. El riesgo depende de los territorios orgánicos en que se intervenga y del grado de agresividad quirúrgica.

Queda, así, finalizada la primera parte de esta Mesa Redonda, en la que hemos destacado los conceptos fisiopatológicos generales de la Enfermedad Tromboembólica en relación con su ulterior terapéutica.

—oOo—

#### **Dr. F. Gutiérrez-Vallejo**

**FARMACOLOGÍA.** A la sombra de la fisiopatología que acabamos de estudiar en esta primera parte de la Mesa Redonda, pasemos ahora a considerar la problemática actual de su farmacología.

Creo que todos estamos de acuerdo en que si bien las drogas anticoagulantes son eficaces en los accidentes obliterantes del sector venoso, con trombo rojo dominante, muy dudosa es su eficacia sobre los que se desarrollan en el sector arterial, con trombo blanco plaquetar de premodinio inicial.

En el continuo devenir de nuestros conocimientos trombológicos de la última década, podemos clasificar de descubrimiento notable el del papel que desempeñan el adenosindifosfato (ADP), la agregación plaquetaria, la capacidad del tejido colágeno para liberar el ADP intraplaquetario y la gran importancia que tienen los conglomerados plaquetarios en la problemática tromboembólica. Es por ello que, cuando tengamos necesidad de planificar una medicación antitrombótica en el terreno de la prevención o de la terapéutica, debemos tener siempre presente los diversos aspectos fisiopatológicos en que la enfermedad se desarrolla o puede desarrollarse.

El arsenal terapéutico en la actualidad a nuestro alcance puede ser clasificado por sus acciones farmacológicas en tres grupos fundamentales: A) los que interfieren la agregación de las plaquetas o Antiagregantes; B) los que interfieren la formación de fibrina o anticoagulantes; y C) los capaces de eliminar la fibrina formada o fibrinolíticos.

Yo desearía que el Dr. Corell, como farmacólogo clínico, nos señalara en forma resumida las drogas o grupos de ellas con propiedades antiagregantes plaquetarias y su mecanismo de acción y, una vez hecho el resumen, nos indicara las acciones agonistas y antagonistas, así como las más recientes adquisiciones en este grupo farmacológico.

#### **Dr. R. Corell**

**ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS.** Intentar resumir en pocas palabras la terapéutica antitrombótica, con su porqué y el cómo, es materialmente imposible. Por



tanto, debo pedir excusas y limitarme casi en la práctica a insinuar, no a exponer como sería mi deseo, lo que hoy día conocemos sobre dicha terapéutica.

La terapéutica antitrombótica tiene justificación si con ella logramos que la sangre circulante esté en condiciones de **prevenir la formación del trombo, disolverlo o evitar su reproducción**, aunque sea dentro de ciertos límites.

Teniendo en cuenta los factores trombogénicos, en el Cuadro XI esquematizamos globalmente la terapéutica antitrombótica actual.

Farmacológicamente, los antiagregantes tienen que ser capaces de interferir la función trombogenética de las plaquetas y han de perseguir: a) impedir la adhesividad y evitar la agregabilidad, haciéndolas reversibles, y b) que su eficacia frente a la trombosis no llegue a alterar la función hemostática de las plaquetas.

## CUADRO XI

### TERAPEUTICA ANTITROMBOTICA

No etiológica.

Inhibición de los componentes del trombo.

#### I. ANTIAGREGANTES.

Interferencia de la agregación o adhesión plaquetaria.

#### II. ANTICOAGULANTES.

Prevención de la formación de fibrina.

#### III. FIBRINOLITICOS.

Destrucción de la fibrina (Desobstrucción).

La primera fase de la agregación depende específicamente de un mensajero bioquímico tisular y la naturaleza de esta señal promotora es el ADP. Como co-factores hay que considerar el calcio ionizado y el fibrinógeno, y como agentes potenciadores no esenciales la adrenalina, la trombina, el potasio, el sodio, etcétera. Esta primera fase es reversible espontáneamente, dependiendo de la bio-transformación del ADP y de la instauración de una refractariedad plaquetaria frente al ADP de causa desconocida.

La segunda fase de la agregación («Reacción secretora») comprende la liberación de ADP desde las propias plaquetas. Al mismo tiempo expulsan ATP y secretan serotonina y un fosfolípido (factor 3 plaquetario) que acelera la coagulación plasmática favoreciendo la conversión del fibrinógeno en fibrina. Las catecolaminas y la trombina obran en esta fase.

Como el cambio de forma plaquetario inicial y la primera fase de la agregación están íntimamente relacionadas con el ADP, cabe sugerir farmacológicamente que ciertas sustancias relacionadas estructuralmente con el mismo pueden ser capaces de inhibir su acción, como los **nucleósidos** y **nucleótidos análogos**.

Se ha comprobado que la **adenosina** es capaz de dispersar los trombos plaquetarios sin prolongar el tiempo de hemorragia.

Entre los nucleótidos cabe considerar el ATP y con menor potencia el AMP.

Todas estas sustancias obran provocando un antagonismo competitivo con el ADP sobre los receptores de la membrana plaquetaria.

Ahora nos preguntamos, ¿qué es más importante, impedir la adhesividad, evitar la agregabilidad o interferir ambos procesos? Bloqueando lo primero debe quedar anulado lo segundo. Aunque quizá lo importante dependa de algún mecanismo desconocido, ya que podemos decir que **no existe agente farmacológico alguno que posea primordial y/o exclusivamente una actividad antiagregante**. Por tanto, agruparemos más que clasificaremos los fármacos que además de sus propiedades esenciales tienen otras secundarias antiagregantes. En el Cuadro XII indicamos los grupos farmacológicos que se han mostrado activos y oponentes a la adhesividad, a la agregabilidad o a ambas.

## CUADRO XII

### ANTIAGREGANTES

- I. Fármacos coronarioactivos y vasoactivos.
- II. Fármacos anti-inflamatorios.
- III. Autofármacos.
- IV. Servofármacos.
- V. Fármacos expansores del plasma.
- VI. Fármacos anaterógenos.
- VII. Psicofármacos.
- VIII. Otros antiagregantes.

#### Dr. F. Gutiérrez-Vallejo

Dr. Corell, ¿quiere sintetizarnos las posibilidades antiagregantes de los fármacos coronarioactivos y vasoactivos?

#### Dr. R. Corell

Además de sus acciones esenciales, casi todos estos medicamentos tienen la propiedad de inhibir el comportamiento de las paquetas en el proceso trombótico, aunque estas propiedades antiagregantes son sólo subsidiarias y están lejos de ser decisivas.

Los únicos fármacos **antipeptanginosos** son los ésteres nítricos. Como antiagregantes sólo interfieren la agregación que motiva el ADP y no afectan la que desencadenan las catecolaminas.

Dentro de los **eumetabólicos** el más representativo es el dipiridamol. Al retardar la metabolización de la adenosina, que es un antagonista competitivo del ADP, se explicaría la acción antiagregante de dicha sustancia, que además bloquea la captación de adenosina por parte de las plaquetas. Por otra parte produce un aumento de AMPc (monofosfato cíclico de adenosina). No obstante, el mecanismo antiagregante del dipiridamol no está claro, investigándose nuevos derivados del mismo. Aunque los resultados son muy contradictorios, podemos decir que el dipiridamol bloquea la primera fase de la agregación ADP-dependiente.

Los **bloqueadores de los receptores adrenérgicos** los incluimos también en el grupo de los eumetabólicos.

Se ha comprobado que el propranolol interfiere la agregación plaquetaria condicionada con ADP y con adrenalina «in vitro»; y que «in vivo» evitan la adhesividad y agregabilidad e influyen sobre la coagulación en conjunto. Esto sugiere que los beta-bloqueantes sean útiles como antitrombóticos, pero las dosis experimentales eficaces alcanzan cifras altamente tóxicas. Pero bajo el punto de vista de la farmacología clínica, el problema que plantean los beta-bloqueantes es el conocimiento de que las catecolaminas, junto a su acción procoagulante ejercen también una activación de la fibrinólisis; hechos paradójicos que obligan a pensar en que los mecanismos polivalentes de las catecolaminas siguen varios caminos, en cuyo caso la antagonización que ofrecen los beta-bloqueantes tendría poca significación terapéutica.

Otro grupo de fármacos eumetabólicos, que pueden confundirse y aglutinarse con los beta-bloqueantes son los que denominamos **«protectores de los receptores adrenérgicos»**, derivados benzofuránicos, como la benziodarona y amiodarona. Se oponen a las catecolaminas, pero sin antagonizarlas competitivamente.

La benziodarona ha demostrado una acción antiagregante, además de uricóricas.

Como eumetabólicos cabe incluir los **adrenolíticos**, de los cuales la iproveratrina o verapamil se comporta como antiagregante, inhibiendo la agregación producida por las catecolaminas.

Entre los **vasodilatadores musculotrópicos** destacaremos la papaverina. Se comporta como un potente antiagregante, tanto frente al ADP como a las catecolaminas.

Los derivados de las **cromonas** tienen como potente inhibidor de la agregación plaquetaria al carbocromeno, de efecto muy superior al dipiridamol.

La fentolamina, timoxamina y tolazolina son capaces, como **alfa-receptores adrenérgicos periféricos**, de antagonizar la agregación producida con noradrenalina, sin afectar la producida por ADP.

Entre los **estimulantes beta-receptores**, parece ser que la isoprenalina inhibe la adhesividad plaquetaria que ocasiona el colágeno y la isoxsuprina inhibe la agregación inducida por catecolaminas.

#### Dr. F. Gutiérrez-Vallejo

Gracias Dr. Corell por este extremo resumen. Pero ahora quisiéramos que nos hablara del mecanismo de acción y posibilidades de los antiinflamatorios como antiagregantes plaquetarios.

#### Dr. R. Corell

Los **antiinflamatorios no esteroideos** o antiflogísticos tienen el atractivo de modificar un aspecto de la función plaquetaria: la segunda fase de la agregación o «reacción secretora» que se produce por diversos estímulos sobre la superficie plaquetaria pero inactivando las plaquetas irreversiblemente. En general obran como estabilizadores de la membrana celular y en particular bloqueando los lugares de los receptores de la membrana plaquetaria donde obra el «mensaje desencadenante» que inicia la «reacción secretora». Además inhiben la glucosil-transferasa ecto-plaquetaria, con lo que impiden la adhesión plaquetaria al colágeno subendotelial y la liberación plaquetaria de ADP que este último suscita.

Parece ser que el mecanismo de acción de los antiinflamatorios consiste en impedir la síntesis de prostaglandinas más que una movilización de sus depósitos, y asimismo evitan la liberación de prostaglandinas plaquetarias que provoca la trombina.

Los antiinflamatorios esteroides, como la dexametazona, no inhiben la producción de prostaglandinas.

En experimentación animal, la aspirina, la fenilbutazona y la sulfinpirazona inhiben la formación de trombos en «shunts» extracorpóreos y en arterias lesionadas, es decir bloquean la respuesta plaquetaria tanto frente a las superficies protésicas como frente al tejido subendotelial. No obstante, al valorar la eficacia farmacológica clínica de la aspirina se comprueba la paradoja de que reduce la incidencia de trombosis venosa pero no la aparición de embolias pulmonares.

Analizando en detalle, lo que no podemos hacer aquí por falta de tiempo, las realidades terapéuticas de los agentes antiinflamatorios podemos decir que no representan una medicación profiláctica de elección o de alternativa respecto a los anticoagulantes. Por tanto su papel es secundario y como coadyuvante de todo tratamiento. Tal vez su utilidad sea más evidente si se asocian a otros antiagregantes. Como la aspirina inhibe la segunda fase de la agregación plaquetaria selectivamente y el dipiridamol la primera, su asociación es agonista y beneficiosa. Otra asociación sinérgica es con la cafeína (xantina) y combinada con su congénere el acetamidofenol o paracetamol también resultan aditivos sus efectos.

Los antiinflamatorios no deben asociarse a la heparina si no es con sumo cuidado, para evitar complicaciones hemorrágicas.

Dentro de los antiagregantes hay que considerar las **prostaglandinas**, del grupo de los denominados «autofármacos», de las cuales las llamadas  $PGE_1$  inhiben la primera fase de la agregación plaquetaria, constituyendo un margen de seguridad frente a la «reacción en cadena» que dispara la agregación plaquetaria, heraldo de la iniciación de la trombosis.

Otro grupo de medicamentos son los denominados «servofármacos» y de los cuales el mejor estudiado es el alfa-ceto-glutarato de **imidazol**. Reduce la agregabilidad plaquetaria, a la vez que goza de una importante acción antiinflamatoria como la aspirina.

Los expansores o sustitutos del plasma tienen, también, gran interés dado que aparte de otras propiedades útiles condicionan cambios físicos en los elementos celulares de la sangre, en particular de las plaquetas, aprovechables en el tratamiento de las trombosis. Entre ellos citaremos los **dextranos** y las **polivinilpirrolidonas**. Los dextranos de bajo peso molecular reducen la agregabilidad plaquetaria inducida por ADP pero no la que condiciona el colágeno. Se ha observado que empleado como profiláctico de las trombosis en cirugía general la frecuencia de embolias fatales es cuatro veces menor, siendo más eficaz el dextrano-70 que el dextrano-40. La polivinil-pirrolidona también inhibe la agregación plaquetaria, aunque por acción indirecta sobre las plaquetas, a la vez que son hipolipemiantes, acción que puede contribuir a ello.

Respecto a los **anaterógenos**, unos corrigen los factores lipídicos y otros los parietovasculares. Sabemos que las lesiones ateromatosas facilitan la trombo-

génesis. El **clofibrato** es el más representativo del primer grupo: desciende la colesterolemia pero aún más la trigliceridemia plasmática, a la vez que tiene una acción fibrinolítica precoz. Reduce la adhesividad plaquetaria, lo mismo que la agregabilidad inducida con ADP. De igual modo se comportan el alufibrato, el clomag y el normolipem.

El **ácido nicotínico y sus derivados** son también anaterógenos. Interfieren la síntesis endógena del colesterol y reducen los triglicéridos. Si bien el ácido nicotínico tiene una nula acción antiagregante, su derivado el beta-piridinocarbínol sí inhibe la agregación inducida por ADP sin afectar la que precipitan las catecolaminas.

Los **fosfolípidos esenciales** disminuyen la agregabilidad plaquetaria que precipitan los otros lípidos, a la vez que favorecen la lipólisis.

Otro grupo de anaterógenos son los **piridinodíoles**, de los que el piridinol-carbamato está últimamente muy introducido. También previenen la agregabilidad y la iniciación del trombo experimental.

La aplicación clínica de estos productos lleva a asociaciones agonistas de anaterógenos.

Por último citaremos tan sólo algunos **psico fármacos**, como la imipramina, que inhibe como la aspirina la segunda fase de la agregación plaquetaria. Los inhibidores de la monoaminoxidasa reducen a su vez la tan citada agregabilidad.

Para no resultar demasiado extensos citaremos además algunos antihistamínicos y sales de litio, junto a ciertos anestésicos, antimaláricos, etc.

#### Dr. F. Gutiérrez-Vallejo

Ahora quisiéramos que los componentes de esta Mesa que tengan experiencia con este grupo farmacológico nos informen sobre la droga que utilizan y las circunstancias clínicas en que la emplean, posología, control de efectividad, reacciones adversas y resultados clínicos obtenidos.

#### Dr. M. Casas

Ya he indicado que utilizamos el Dextrano-40, a dosis de 500 c.c., gota a gota, durante la intervención. En casos de intervenciones más trombógenas, repetimos la dosis de 500 c.c. a los dos días de la operación. En caso de tener cierta sospecha de trombofilia inyectamos 500 c.c. diarios, hasta que desaparece todo motivo de alarma.

También hemos utilizado Aspirina, Persantin y sobre todo Retencal, que lo empleamos de modo sistemático en los fracturados.

El control de la efectividad lo hacemos vigilando la agregometría plaquetaria, lo que realiza el Servicio de Hematología y Hemoterapia a través de los doctores Gutiérrez de la Cruz, Ariza y Gil Zaragüeta.

Sólo una vez observamos convulsiones y otra calambres con el Retencal. Ambos se resolvieron favorablemente con la inyección de calcio endovenoso.

Consideramos que éste es el verdadero camino para la profilaxia de la trombosis postoperatoria.

Recientemente hemos empezado a utilizar Vita-Medical, asociación de heparina, Dextrano y potasio, en goteo, del que esperamos grandes resultados, aunque todavía nuestra experiencia es corta.

Hemos estudiado las gráficas de agregabilidad plaquetaria relacionándolas con la intervención quirúrgica. Dentro de una casuística corta aún, hemos encontrado datos interesantes en los resultados. En primer lugar comprobamos un aumento de la agregabilidad producido por la intervención quirúrgica; y que el índice de agregación más alto correspondía a los enfermos más excitables y que peor toleraban la intervención.

#### **Dr. J. Jurado**

Nosotros utilizamos de modo sistemático en el per y postoperatorio de cirugía arterial el Dextrano, manteniéndolo cinco días después de la intervención.

Cuando existen alteraciones de los lípidos séricos y trastornos de la agregación plaquetaria en la arteriosclerosis, utilizamos como tratamiento base el clofibrato y pirimidol-pirimidina.

Para controlar su efectividad recurrimos al tromboelastograma.

Los resultados obtenidos son, en conjunto, aceptables.

Hay que tener en cuenta que la efectividad de los antiagregantes se ha podido demostrar «in vitro», pero «in vivo» todavía es cuestionable su tipo de acción y desde luego y dentro de ciertos límites imprevisible.

#### **Dr. F. Gutiérrez-Vallejo**

Mi experiencia personal con este tipo de medicación es la siguiente.

Cuando somos requeridos por el cirujano para realizar una profilaxis tromboembólica en pacientes que han de ser sometidos a cirugía de gran riesgo empleamos los dextranos de bajo peso molecular desde el inicio del acto operatorio. Esto es así en especial en los que el estudio previo de su estado trombofílico presentaba curvas de hiperagregabilidad plaquetaria. Esta terapéutica la prolongamos las cuarenta y ocho horas del postoperatorio inmediato, a la dosis de 500 c.c. en goteo muy lento, cada veinticuatro horas. La posología depende siempre de la evolución de la trombofilia.

Las reacciones adversas observadas siempre fueron dependientes de la hipervolemia. Cualquier otro tipo de reacción no se produce si tenemos siempre en cuenta sus limitaciones principales (hipertensión venosa, insuficiencia renal e hipoagregabilidad plaquetaria).

En asociación con heparina la empleamos en la profilaxia de urgencia en enfermos con síntomas premonitorios de trombosis de los territorios coronarios, cerebral y en postoperatorios con francas trombofilias plasmáticas y plaquetarias.

De igual modo utilizamos esta asociación en el «shock» cardiógeno, para tratar de impedir su irreversibilidad por una coagulación intravascular diseminada. También en el embolismo pulmonar y distal, como tratamiento del proceso, en el primero, y cuando la desobliteración quirúrgica es imposible por su localización, en el segundo. Con esta asociación pretendemos evitar su progresión proximal y distal, limitando las zonas de isquemia o necrosis, así como las recidivas.

En situaciones menos urgentes, enfermos con cuadros clínicos de arteriosclerosis estenosante o residuales de oclusiones agudas o crónicas, independientemente de su localización y previo estudio de su estado trombofílico, hemos utilizado como antiagregantes de origen exógeno el ácido acetilsalicílico, el clo-



fibrato y el dipiridamol; administración que hemos tenido que suspender en gran número de casos debido a la dosis diaria que hemos tenido que alcanzar para demostrar su efecto inhibidor de la agregación. La intolerancia digestiva con los dos primeros y la vasodilatación con el dipiridamol hacen que el enfermo los rechace.

Por existir un sistema endógeno plasmático, sistema de fosforilasis anti-ADP, que tiende a inhibir la agregación plaquetaria, estamos ensayando y estudiando desde hace año y medio, en pacientes cardiovasculares con manifiesta trombofilia plaquetaria, el 5-adenosinmonofosfato (5-AMP), nucleótido antagonista competitivo del ADP, a la dosis de 150 mg por vía oral y día y de 30 a 60 mg parenteral. A los pocos días de su administración se comprueba una evidente inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el ADP. Con la administración oral no se ha observado reacción adversa alguna y con la parenteral a altas dosis sólo prurito generalizado y calor. No es éste el momento de exponer nuestros resultados, que serán motivo de una detallada publicación. Baste por ahora anunciar las primicias de este nuevo e inédito horizonte en el campo de la moderna y apasionante terapéutica antiagregante plaquetaria y de cuyos resultados, por esperanzadores, estoy sumamente ilusionado.

Pero, sigamos. Dr. Corell, ¿qué puede decirnos del grupo de los anticoagulantes?

#### Dr. R. Corell

**ANTICOAGULANTES.** El conocimiento de los anticoagulantes es tan general y su aplicación terapéutica tan divulgada que hace difícil todo comentario. Su acción terapéutica antitrombótica es circunscrita: tienen valor para evitar el crecimiento o propagación del trombo pero su valor es poco para antagonizar la formación del trombo (antiagregantes) o para precipitar su ulterior resolución (fibrinolíticos).

Los anticoagulantes no afectan la adhesividad o agregabilidad plaquetaria, a no ser a dosis muy altas que inducirían una coaguloptía medicamentosa; tampoco afectan la metabolización de la fibrina.

La anticoagulación se logra con los llamados anticoagulantes orales y con la heparina y sus minusválidos sucedáneos, los heparinoides.

Los **anticoagulantes orales** se han identificado estructuralmente como bis-hidroxi-cumarina y se comportan farmacológicamente como antivitaminas K. Su efecto es protrombinopénico, sin que se sepa con certeza cómo antagonizan la acción procoagulante de la vitamina K.

El efecto de estos anticoagulantes no es demostrable hasta las 8-12 horas, sin que dosis altas hagan su efecto más rápido. La duración de la actividad está controlada por su «vida media», existiendo una correlación significativa entre su concentración plasmática y el grado de protrombinopenia (hiprotrombinemia) obtenido. La administración prolongada provoca su biotransformación, activando los enzimas específicos de los microsomas hepáticos que los metabolizan y degradan. Esta autodetoxicación del organismo obliga a readaptar su posología. También es obligado conocer las interacciones, ya que determinados fármacos pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes o bien viceversa disminuirlos, así como los anticoagulantes actuar de ambas maneras sobre otros fármacos.



La reacción indeseada más frecuentemente observada de estos productos es la hemorragia, relacionada o no con una excesiva protrombinopenia. Su incidencia varía del 5 al 25 %, lo mismo que su gravedad, admitiéndose una mortalidad del 3 por mil. Otros efectos son alopecias, urticarias, púrpuras, hiperpirexias, bloqueo del S.R.E., náuseas, diarrea, hepatopatías, necrosis cutáneas, leucopenia, trastornos de la acomodación visual, etc.

Para corregir la hipocoagulabilidad provocada por los anticoagulantes podemos actuar así:

Ante una protrombinopenia excesiva, suspender el anticoagulante de forma transitoria; si se presentan episodios hemorrágicos, administrar vitamina K<sub>1</sub>, añadiendo transfusiones de sangre fresca si la hemorragia es importante. La sobredosificación de vitamina K<sub>1</sub> expone al enfermo a una hipercoagulación de rebote. Una acción antidótica inmediata puede lograrse administrando la «fracción coagulante PPSB» disuelta en 10 c.c. de agua destilada, la cual se obtiene por absorción con fosfato tricálcico. Es útil cuando se desea suprimir la anticoagulación al objeto de practicar un acto quirúrgico de urgencia.

Entre los anticoagulantes la **heparina** goza de más prestigio. Su campo de acción es más amplio: coarta tanto la fase inicial de la coagulación (activación y formación de la protrombina) como la intermedia (conversión de la protrombina en trombina) y la final (coagulación del fibrinógeno). Prolonga el tiempo de coagulación «in vitro» e «in vivo». Se trata de un elemento natural producido por las «mastzellen», pero su mínima concentración fisiológica crea dudas sobre su intervención en mantener fluida la sangre.

Su mecanismo de acción es vario. Evita la conversión de protrombina en trombina, pero sólo en presencia de plasma, lo que implica la colaboración de algún cofactor no determinado. Inactiva la trombina. La heparina y algunos heparinoides sintéticos son capaces de prevenir la formación del monómero soluble de fibrina y de su polímero insoluble. La acción antitrombina parece ser que requiere un cofactor que, recientemente, se ha identificado con las denominaciones «inhibidor del factor X activado», «heparina-cofactor» y «antitrombina III». Podemos decir que el efecto primario antitrombina de la heparina consiste en incrementar la actividad anticoagulante de una alfa-2-globulina, existente normalmente en el plasma (antitrombina III) y a la que se considera como el inhibidor fisiológico del Factor X activado.

Su papel en la terapéutica antitrombótica estriba en evitar la progresión de los coágulos intravasculares ya existentes y la neoformación de otros trombos.

Por su rapidez de acción y su intensidad podemos calificarla de terapéutica de urgencia. Si se emplea tardíamente la dosis debe ser mayor. Una minidosis puede ser útil como profiláctica del tromboembolismo postoperatorio. Sin embargo, a veces es más peligroso administrar poca heparina que darla en exceso cuando se trata de aplicarla terapéuticamente, no como profiláctica.

Desde el punto de vista farmacológico clínico es más eficaz en el sector venoso que en el arterial.

Los ensayos farmacológico-clínicos del ancrod (defibrinante) procedente del veneno de serpiente, aunque no ofrece riesgos hemorrágicos, no se ha mostrado superior a la heparina.

Asociar la heparina a los antiinflamatorios no esteroides (aspirina) puede provocar interacción agonista peligrosa (hemorragias); en cambio ofrece compatibilidad o interacción agonista favorable con los dextranos.

La heparina resulta imprescindible después del empleo de fibrinolíticos, para evitar la retrombosis que implica su interrupción.

Como la acción anticoagulante de la heparina depende de su contenido en ácido sulfúrico, como antidotos debemos usar compuestos alcalinos (antagonismo químico endógeno no competitivo), tales la protamina, el azul de toluidina, la hexadimetrina, etc., de las cuales la primera es la mejor tolerada y eficaz.

Como **sucedáneos de la heparina** se han sintetizado los denominados heparinoides (esterificación de diversos polisacáridos, con ácido sulfúrico), entre los que hay que destacar los sulfatos de dextrano y los sulfatos de xilano.

La acción anticoagulante del sulfato de xilano es menor que la de la heparina, lo que permite su empleo como tromboestático sin riesgo de hemorragia. Tiene efecto lipoclarificante y activador de la fibrinólisis por el mismo mecanismo que la heparina. Tanto el SP-54 como su análogo el Trombocid ejercen una acción antiagregante plaquetaria.

Existen otros productos que no vamos a citar para no alargar el tema.

Terminaremos este apartado diciendo que estos heparinoides suelen asociarse a otros agentes para reforzar sus efectos.

#### **Dr. F. Gutiérrez-Vallejo**

Ahora desearía que los componentes de esta Mesa expusieran su experiencia con esta terapéutica.

#### **Dr. J. Girbes**

Debo advertir que en el momento actual consideramos que no debe hablarse de tratamiento anticoagulante sino de tratamiento antitrombótico, el cual estará condicionado por el tipo de hipercoagulabilidad que presenta el enfermo.

Sobre una estadística de 53 enfermos a los que se ha practicado un total de 201 tromboelastogramas hemos procurado, mediante una terapéutica mixta que incluye antivitaminas K, clofibrato, Aspirina o piridinolcarbamato, deprimir al máximo los factores de hipercoagulabilidad, evitando si ello es factible la depresión de sustratos y siempre sobre la base de un control frecuente.

En la figura 12 puede apreciarse la gráfica en la que anotamos los resultados de las diversas pruebas de laboratorio y las dosis de medicamentos que venía tomando el enfermo hasta la fecha del análisis.

De acuerdo con la evolución clínica y los análisis practicados, hemos llegado a suprimir por completo en 10 casos las antivitaminas K. En otras ocasiones la supresión ha tenido que ser temporal, reinstaurándolos en vista de la reaparición de una hipercoagulabilidad a pesar de los antiagregantes. En dos casos se ha presentado trombosis arterial aguda bajo tratamiento antiagregante al suprimir las antivitaminas K.

#### **Dr. J. Jurado**

Nosotros usamos de modo sistemático heparina sódica en goteo siempre que

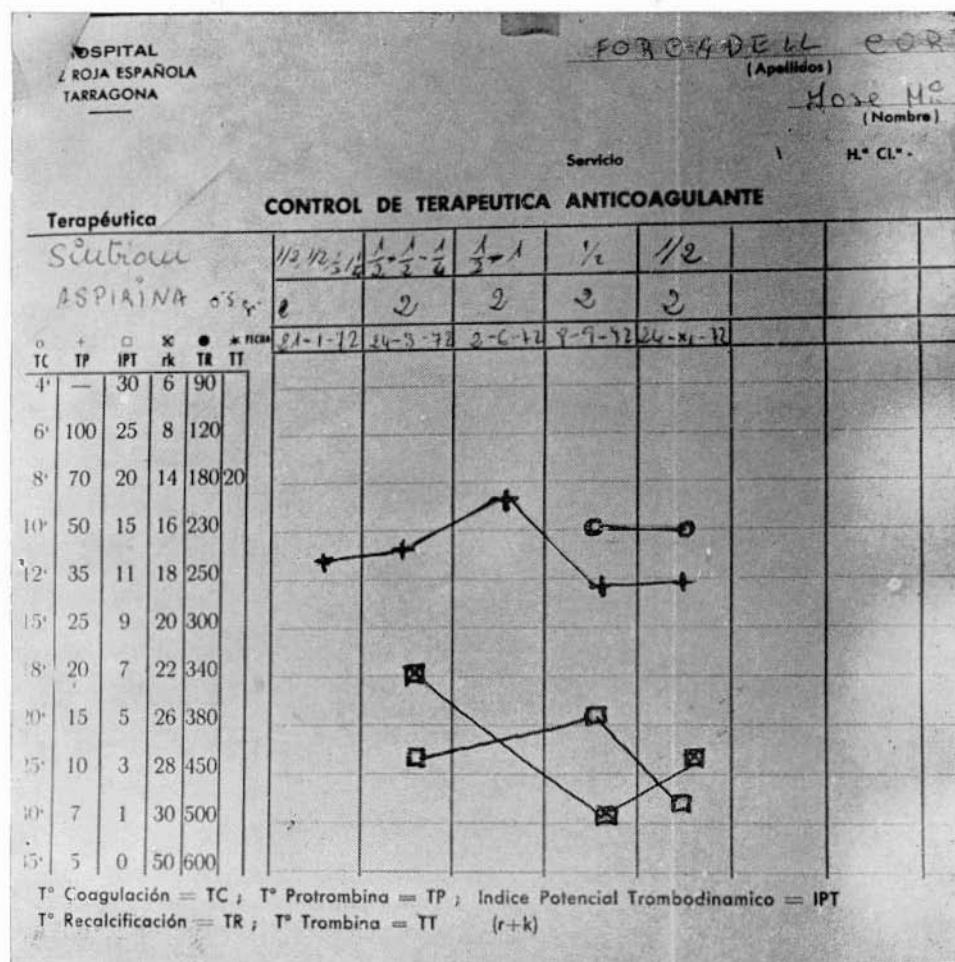


FIG. 12. — Modelo de gráfica utilizada para registro de pruebas de Laboratorio y dosis de medicamentos (Dr. J. Girbes)

se requiera una acción anticoagulante rápida y efectiva, para pasar luego a la heparina cálcica por vía subcutánea como tratamiento de sostén.

Indicamos tratamiento anticoagulante con heparina en las trombosis venosas agudas sin indicación quirúrgica, es decir de localización por debajo de la femoral común. En las trombosis arteriales la heparinización tiene sólo una indicación peroperatoria cuando se puede actuar de inmediato; es de interés en el peroperatorio para perfundir las zonas isquémicas; y la hemos desplazado en el postoperatorio por los dextranos de bajo peso molecular.

Las indicaciones de los cumarínicos se limitan en la actualidad en nuestro programa a los casos de tromboembolismo recidivante crónico; y a los síndromes de insuficiencia vascular cerebral intermitente sin lesión anatómica ni indicación quirúrgica.

Mantenemos bajo tratamiento cumarínico con buen resultado y pocas complicaciones a una serie de pacientes con oclusiones arteriales crónicas de extremidades inferiores y con hipercoagulabilidad comprobada, si bien este grupo está cerrado desde hace dos años y se le va retirando el anticoagulante a todos ellos. Se trata de enfermos a los que se sometió previamente a cirugía arterial directa o hiperemiente.

#### **Dr. F. Gutiérrez-Vallejo**

Utilizaremos los anticoagulantes, concretamente la heparina, cuando la enfermedad trombótica se desarrolla en el sector venoso; cuando queremos hacer su profilaxia; y, fundamentalmente, cuando el estado trombofílico de nuestros pacientes cardiovasculares se caracteriza por una hipercoagulabilidad cronométrica o estructural, o lo que es más habitual, por una asociación de ellas. Las vías de administración serán la venosa en goteo y la subcutánea cada 8 a 12 horas, según las circunstancias clínicas y la intensidad de la trombofilia.

El objetivo que perseguimos con nuestra acción terapéutica, siempre controlada por tromboelastografía, es la normocoagulabilidad o hipocoagulabilidad discreta. Una vez conseguidas, se mantienen hasta que la evolución clínica y biológica lo aconsejan.

En nuestras manos, la heparina cálcica de aplicación subcutánea, a la dosis de 150 mg cada ocho horas o de 175 mg cada doce horas, nos proporciona resultados hemocoagulativos similares a la aplicación venosa discontinua. Su único inconveniente estriba en las molestas reacciones locales que a menudo produce. Recientemente utilizamos un nuevo preparado con el que no hemos tenido estas reacciones dérmicas.

No hemos empleado de modo habitual antivitaminas K, por varios motivos. El primero y fundamental porque un aumento de la tasa de protrombina nunca es factor de hipercoagulabilidad y, en consecuencia, todo fármaco que tienda a deprimirlo no tiene acción específica sobre la trombofilia cronométrica, todo lo más, como dice Raby, una acción compensadora mediocre. Y, en segundo lugar, porque es de sobra conocido que para conseguir con estas drogas niveles de hipocoagulabilidad efectiva hay que llegar muy próximo al dintel hemorrágico y mantenerlo durante largos periodos de tiempo con el consiguiente riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Por otra parte, opinamos que sería lo mismo que utilizar un fármaco de acción antidiabética retardada con el que, para alcanzar una eficacia terapéutica, fuese necesario colocar al enfermo diabético en extrema hipoglucemia. Pensamos como Corell cuando dice que «con ello creamos una nueva enfermedad d tan alto riesgo como la que tratamos de combatir».

Un hecho clínico bien conocido es el de que durante un tratamiento anticoagulante bien conducido se pueden producir recidivas tromboembólicas que acaben con la vida del enfermo. Dado que durante el tratamiento anticoagulante se ha llegado a cifras de hipocoagulabilidad plasmática manifiesta y eficaz, como

responsable de la recidiva sólo cabe invocar una hiperagregabilidad plaquetaria. Serían los casos en que el estado trombofílico está representado por una hipercoagulabilidad total, plasmática y plaquetaria. La asociación con antiagregantes se impone si queremos hacer una eficaz terapéutica. En los casos de urgencia, con dextranos de bajo peso molecular; en los restantes, con 5-adenosinmonofosfato oral o parenteral. Con esta última asociación no hemos podido comprobar interacciones agonistas ni antagonistas.

Continuando, Dr. Corell ¿qué puede decirnos del grupo fibrinolítico?

#### Dr. R. Corell

**FIBRINOLÍTICOS.** Resulta difícil o imposible combatir un coágulo ya formado en las arterias, como no sea recurriendo a la cirugía. Por ello, la Farmacología busca agentes terapéuticos capaces de disolverlos sin producir reacciones indeseadas en el organismo. Estas sustancias se denominan **fibrinolíticos** o **trombolíticos**.

Hasta ahora la investigación se ha concentrado en hallar agentes capaces de estimular los sistemas fibrinolíticos fisiológicos del organismo, procurando que no interfieran la hemostasia.

En el organismo sano el sistema enzimático fibrinolítico está en constante equilibrio dinámico con el sistema enzimático de coagulación, obran armónicamente. Pero puede producirse un desacoplamiento general o local. Toda una serie de secuencias enzimáticas, que no podemos reseñar aquí por falta de tiempo, representan el ciclo proteolítico de la fibrinólisis (fisiológica) o de la trombólisis (farmacológica).

Resumiendo, la posibilidad de producir fibrinólisis mediante agentes farmacológicos sintéticos tendrá que sustentarse sobre los siguientes mecanismos:

1.º Activación del plasminógeno (pro-fibrinolisisina) por liberación de sus activadores.

2.º Activación del plasminógeno indirecta, mediante enzimas relacionados con el sistema fibrinolítico.

3.º Eliminación parcial de los inhibidores de las proteínas (antiplasminas).

No hay que olvidar que los trombos de más de tres días de existencia son más resistentes a la lisis, por tanto hay que disponer de los fibrinolíticos «a tiempo».

Dejando aparte otras clasificaciones, últimamente domina el criterio de considerarlos por su estructura y acción, dividiéndolos en «fibrinolíticos enzimáticos» y «fibrinolíticos de síntesis no enzimáticos».

Los **enzimáticos** son potentes, muy activos, mucho más eficaces que los anti-coagulantes completos como la heparina, pero con notables contratiempos que les quitan valor.

En cuanto a los **de síntesis** ejercen su acción provocando una liberación del activador del plasminógeno, o bien suprimiendo y antagonizando las antiplasminas y los activadores existentes en el plasma que dificultan la acción fibrinolítica.

Algunos de estos preparados sintéticos tienen acción antiinflamatoria, anti-coagulante y antiagregante plaquetaria, lo que refuerza su actividad antitrombótica.

No obstante, aún no se ha encontrado el fármaco verdaderamente eficaz y resolutivo.

Dentro de los fibrinolíticos enzimáticos activadores indirectos del plasminógeno el más importante es la **estreptoquinasa**. También tiene una acción antiagregante plaquetaria. La duración de su efecto perdura en tanto se perfunde, dejando de actuar a la hora de su interrupción.

Como antidotos de la estreptoquinasa tenemos ciertos compuestos de estructura análoga a la lisina, que se combinan con el pro-activador del plasminógeno. Entre ellos, el ácido epsilon-aminocaproico, el ácido para-aminometil-benzoico y el ácido trans-4-aminometil-ciclohexano-carboxílico o ácido tranexámico.

En cuanto a la dosis, debemos tener en cuenta que hay una fase inicial transitoria de hiperplasminemia que estará controlada posteriormente al ser neutralizada con las antiplasminas. Si de inicio se da una dosis excesivamente alta, se corre el riesgo de que la depleción absoluta de plasminógeno ocasione primero una hiperplasminemia y el consiguiente trastorno de la coagulación, pero luego la carencia de plasmina o hipoplasminemia haría que la fibrina neoformada permaneciera intacta. Por este motivo son más recomendables dosis de ataque intermedias.

Quando se interrumpe la administración de estreptoquinasa hay que dar inmediatamente anticoagulantes para evitar la retrombosis que pudiera ocasionar la fibrina resintetizada al no poder ser disuelta hasta que se regenere el plasminógeno (24 horas).

A pesar de que están muy purificados, estos preparados no pierden su carácter de antígeno y provocan siempre una reacción hiperpirética, por lo que es aconsejable aplicar media hora antes hidrocortisona intravenosa o bien maleato de dextroclorfeniramina (Polaramina).

Otro inconveniente es su capacidad de formar sus propios anticuerpos, lo que dificulta e imposibilita una segunda aplicación. No existe, en cambio, el inconveniente señalado de que por fragmentación hace más fácil la embolización.

En este grupo de Activadores indirectos del plasminógeno cabe incluir una sustancia de naturaleza enzimática, denominada «**brinase**». Según los ensayos recientes parece que quizá pase a ser la primera sustancia capaz de disolver el coágulo establecido y organizado sin reacciones indeseadas. Forman parte de este grupo las quinasas tisulares, como la fibrinoquinasa.

Otro gran grupo lo forman los «Activadores directos del plasminógeno», de los cuales de **Uroquinasa** es el más importante y ensayado. Carece de la actividad antigénica de la estreptoquinasa y de algunos otros inconvenientes de ésta. En cambio, es de mayor coste de obtención y presenta el problema de su actividad coagulante. Su actividad fibrinolítica se valora comprobando que reduce el plasminógeno en un 72 % y el fibrinógeno en un 48 % respecto a los controles, lo cual la hace muy superior a la heparina que apenas afecta dichos valores.

Su indicación primordial es la embolia pulmonar aguda, si se aplica precozmente.

Si antes de iniciar el tratamiento la tasa de plasminógeno, de fibrinógeno y de plaquetas es baja, la tendencia a complicaciones hemorrágicas es mucho mayor y aporta el riesgo de que se instaure una coagulación intravascular diseminada quizá letal.



Hay que señalar un inconveniente: en el curso de un tratamiento con uroquinasa y también con estreptoquinasa se detecta hiperagregabilidad plaquetaria que aparece entre las ocho y dieciseis horas. Se atribuye a las antiplasminas que aparecen en la circulación para contrarrestar la activación de las plasmina que provocan los fibrinolíticos enzimáticos. Puede corregirse asociando antiagregantes plaquetarios de modo sistemático.

Además de la uroquinasa podemos incluir en este grupo de activadores directos del plasminógeno a la plasmina o fibrinolisisina humana, la alfa-quimotripsina, etcétera.

Otro grupo de fibrinolíticos lo constituyen los «Inhibidores de la fibrinolisina», en experimentación, como los venenos de serpiente. El **ancrod** procede del veneno de víbora malaya. Algunos lo separa con el nombre de «defibrinantes».

Otros venenos de serpiente son el «reptilase» y semejantes.

En fin, podríamos extendernos mucho sobre el particular, pero ello ocuparía muchas horas, de las cuales no disponemos aquí. Ya me he extendido bastante. Quizá algún compañero de la Mesa complete más mi exposición ultra-resumida.

#### Dr. F. Gutiérrez-Vallejo

Hemos oído el Dr. Corell. Desearía que algún componente de la Mesa nos expusiera su experiencia con la terapéutica fibrinolítica.

#### Dr. J. Jurado

No tengo experiencia suficiente para poder expresar una opinión firme sobre los fibrinolíticos. No obstante, creo interesante establecer la diferenciación entre fibrinolíticos y trombolíticos. Los primeros comprenderían las sustancias que actúan estimulando la fibrinólisis fisiológica sea activando la fibrinólisis normal o normalizando fibrinólisis hipoactivas. En el momento actual se está empleando una mezcla de Fenformina más Etilrestrenol, que ha demostrado su efectividad como fibrinolítico a largo plazo. En el grupo de los trombolíticos habra que incluir las sustancias que tienen una acción directa e intrínseca para destruir el trombo, tales la estreptoquinasa y la uroquinasa.

#### Dr. F. Gutiérrez-Vallejo

Carezco de experiencia personal con este tipo de drogas y, en la actualidad, creo que no estoy capacitado ni dotado de elementos de control suficientes para su utilización.

Como resumen farmacológico, Dr. Corell ¿puede esquematizarnos cuanto ha dicho en su intervención?

#### Dr. R. Corell

Con los **antiagregantes** pretendemos prevenir la iniciación del trombo. Pero, dado que no existe aún fármaco alguno específico, son por el momento sólo una promesa.

Con los **anticoagulantes** logramos evitar la propagación del trombo. Pero, si no se administran con rigor farmacológico clínico, presuponen aún en la actualidad un riesgo porque alteran la coagulación hemática, carecen de «trombotropismo» y provocan una coagulopatía medicamentosa.



Con los **fibrinolíticos** conseguimos perturbar la organización del trombo. Pero, en la actualidad no sólo hay que pensar en ellos y en sus inconvenientes sino también hay que pensar **a tiempo**.

**Dr. F. Gutiérrez-Vallejo**

**CONCLUSIONES.** Señores, creo que las conclusiones finales, en cuanto a la terapéutica se refiere, pueden resumirse en los siguientes apartados:

- a) Los anticoagulantes representan sólo un aspecto de la terapéutica antitrombótica y que, de entre ellos, es la heparina el más rápido, eficaz y seguro.
- b) Los antiagregantes plaquetarios abren perspectivas insospechadas en la profilaxia y tratamiento de las trombosis arteriales.
- c) Esta Mesa carece de la suficiente experiencia sobre la eficacia e indicaciones de los fibrinolíticos. De la bibliografía al respecto se deduce que su utilidad aún está en estudio.

¿Qué podemos esperar, pues, de la terapéutica antitrombótica actual?

Yo diría que únicamente dominar la trombofilia con los anticoagulantes y antiagregantes o intentar eliminar los coágulos fibrinosos con los fibrinolíticos.

Los resultados clínicos dependen del estado evolutivo en que los pacientes nos consulten. Rara vez lo harán en la fase preobliterante, fase en la que precisamente la medicación antitrombótica tiene su mayor eficacia preventiva. Con frecuencia acudirán en la fase de obliteración, quedando ceñida nuestra actuación terapéutica a evitar su progresión, limitando las lesiones en el sector arterial o consiguiendo su curación en el sector venoso si el diagnóstico y tratamiento son precoces. En la fase postobliterante su objetivo es evitar las recidivas.

Para mí, la terapéutica antitrombótica ideal sería aquella capaz de evitar y dominar la lesión endotelial y el estasis circulatorio.