

Heparinoterapia continua en la trombosis venosa profunda y su control con los tiempos de Howel y de trombina

ESTUDIO PROSPECTIVO

F. LOZANO SANCHEZ, Médico Residente; A. ALMAZAN ENRIQUEZ y M. RAMOS BOYERO, Médicos adjuntos; J. L. DEL VILLAR GALAN, Jefe del Servicio; A. GOMEZ ALONSO, Catedrático.

Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Salamanca (España)

Introducción

Hace ya casi medio siglo desde que **Jorpes** introdujera la heparina en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Desde entonces, esta droga es pieza fundamental en la terapéutica y prevención de estos procesos.

A pesar de que este mucopolisacárido ha sido caracterizado químicamente y aislado hace muchos años, todavía quedan muchas lagunas por conocer de su verdadera e íntima acción anticoagulante. Por ello, no sólo el hematólogo encuentra dificultades al hablar de heparina. También el cirujano y/o angiólogo que se enfrenta con el tratamiento de las Trombosis Venosa Profunda (T.V.P.) tropezará con el muy discutido problema de la metodología de heparinización: ¿cuánta heparina administrar?, ¿cómo?, ¿durante cuánto tiempo?, ¿cómo controlar su acción por el Laboratorio?

Estas preguntas son fundamentales y su adecuada respuesta, basada en sólidos fundamentos científicos y prácticos, se seguirá de buenos resultados terapéuticos y evitará la presencia de complicaciones.

Si bien la pauta ideal de heparinoterapia en el tratamiento de la T.V.P. es aún objeto de controversia, las tendencias actuales prefieren el uso de la heparina sódica endovenosa en infusión continua mediante bomba autopropulsada, por un período de 7-14 días (3, 6, 8, 17, 20, 21).

Más problemática parece la cuestión de la dosificación de la heparina y su control por medios analíticos. Numerosos investigadores (2, 4, 13, 15, 16, 19, 21, 24) han intentado analizar la influencia que la heparina puede tener sobre diversos «tests» y comprobar la sensibilidad, especificidad y eficacia de los mismos.

Nosotros, en el presente estudio, pretendemos analizar la pauta de heparinoterapia continua y su control con los tiempos de Howel (tiempo de coagulación recalcificado) y el tiempo de Trombina (T.T.).

TABLA I
Paciente y patología

	n.º casos (%)
T.V.P. «esencial»	25 (83'3)
T.V.P. secundaria	5 (16'7)
Postoperatoria	3
Politraumatizado	1
Neoplasia próstata	1
T.V.P. más E.P.	8 (26'6)
Microembolismos	4
E.P. severa	4
T.V.P.sin E.P.	22 (73'4)

TABLA II
Caracteres de la heparinoterapia *

** Dosis total heparina (U/paciente)	217.070 ± 64.558
» » » pacientes T.V.P.	208.120 ± 57.344
» » » » T.V.P. y E.P.	239.726 ± 78.476
» » » » Postmenopáusicas	204.290 ± 51.596
** Dosis diaria heparina (U/paciente)	24.118 ± 7.172
» » » pacientes T.V.P.	23.124 ± 6.371
» » » » T.V.P. y E.P.	26.636 ± 8.719
» » » » Postmenopáusicas	22.698 ± 7.784
Control preheparinización T. Howel	132'65 ± 20'47
» » » T. Trombina	18'98 ± 1'99
Control heparinización T. Howel	268'43 ± 105'90
» » » T. Trombina	50'65 ± 38'86

* Medias ± SD

** El primer día se añaden 5.000 U/iv. directas.

TABLA III
Complicaciones de la heparinoterapia

	n.º casos (%)
Trastornos hemorrágicos	0
T.V.P. recidivante precoz	0
Embolismo pulmonar	0
Reacciones alérgicas	3 (10 %)
T.V.P. recidivante tardía	2 (6'6 %)
Mortalidad	0

Pacientes y método

Se estudian 30 pacientes sometidos a infusión intravenosa continua de heparina sódica, todos como tratamiento de una T.V.P., con o sin Embolismo Pulmonar (E.P.). La edad media de nuestros pacientes es de 63'7 años, que para los 19 varones de la serie fue de 65'1 (con límites de 34 y 88 años) y en las 11 hembras de 61'7 (45 a 88 años).

El diagnóstico de T.V.P. fue considerado positivo cuando lo fueron los exámenes con el Ultrasonido Doppler Bidireccional y la Pletismografía de Impedancia (I.P.G.) (Flanigan y cols.) (9), independientemente de los signos clínicos. Únicamente hemos recurrido a la Flebografía en caso de incongruencia entre Doppler (negativo) e I.P.G. (positiva), o pacientes con insuficiencia cardíaca en los que es totalmente imposible el diagnóstico cierto de T.P.V. mediante los citados métodos incruentos. El diagnóstico de E.P. fue siempre clínico, apoyado a veces por el electrocardiograma, radiografía de tórax y el «scan» pulmonar.

En nuestra serie, 25 casos de T.V.P. fueron considerados «esenciales» y sólo en 5 se encontró una causa evidente. La E.P., que apareció en 8 casos (de manera severa en 4), siempre acompañó a la T.V.P. antes de iniciar el tratamiento con heparina (Tabla núm. 1).

Tratamiento

Todos los pacientes reciben inicialmente una dosis única de 5000 U/heparina sódica intravenosa directa. Posteriormente se continúa con 15000 U/heparina sódica intravenosa continua cada 12 horas, con la ayuda de una bomba de perfusión (*) (a 3 cc/h; añadiendo a las unidades de heparina suero fisiológico para así hacer un total de 36 cc en las 12 horas). Esta pauta la mantenemos durante unos 9 días aumentando o disminuyendo las dosis de heparina según los controles analíticos.

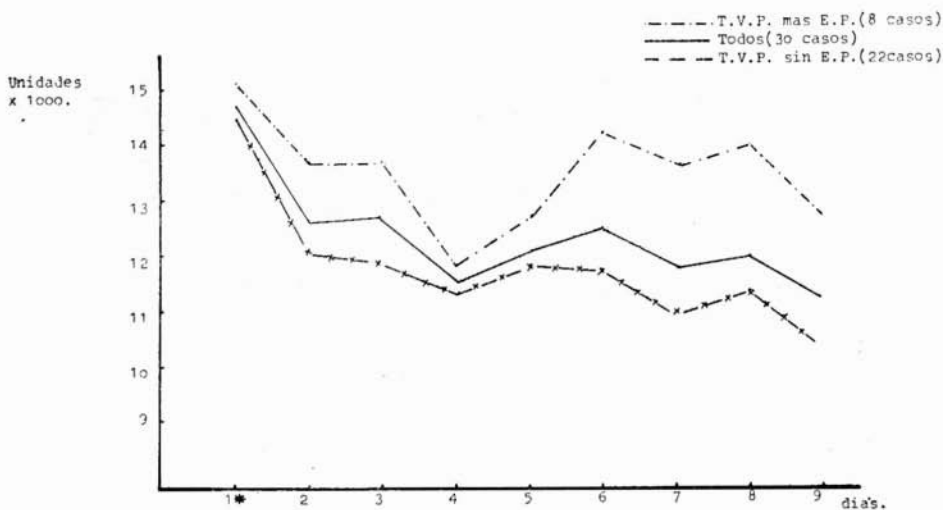
Los anticoagulantes orales (dicumarínicos) se administran al séptimo día de iniciada la heparinoterapia, superponiendo ambas terapias 48-72 horas; y se continúa después por 4 ó 6-9 meses (según clínica de embolia pulmonar o no) y controlados periódicamente con el tiempo de protombina y trombotests (1).

Cuando el paciente comienza a deambular se le coloca en la pierna/s afectada/s medias elásticas de compresión decreciente (12).

Controles

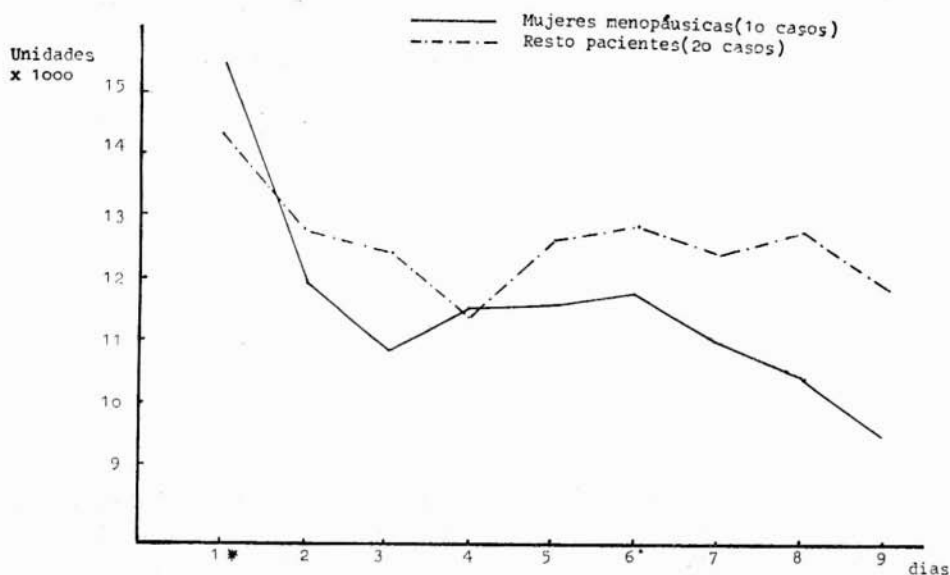
Se han realizado controles diarios mediante los tiempos de Howel y de trombina. Los resultados aportaban información de la heparinoterapia del mismo día. Para mantener a los pacientes bien heparinizados nuestro criterio ha sido que los «tests» analíticos se mantuvieran alrededor de 2½ veces del tiempo control. Se contabilizaron para este estudio un total de 502 controles en el total de los 30 pacientes.

(*) B. Braun Melsungen (Germany).



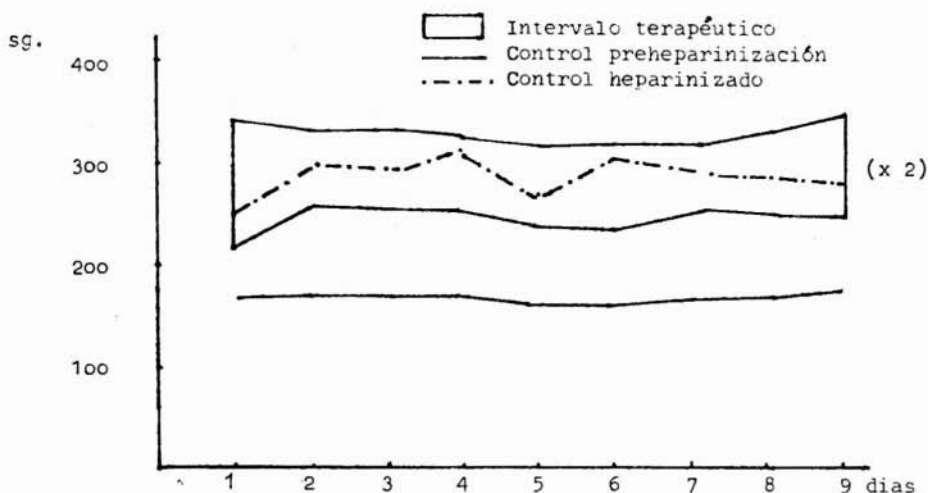
Gráfica n.º 1. — Heparinoterapia en T.V.P. y E.P. Dosis medias de heparina sódica continua c/12 horas.

(*) El primer día se incrementan en 5.000 U/iv. directas más.

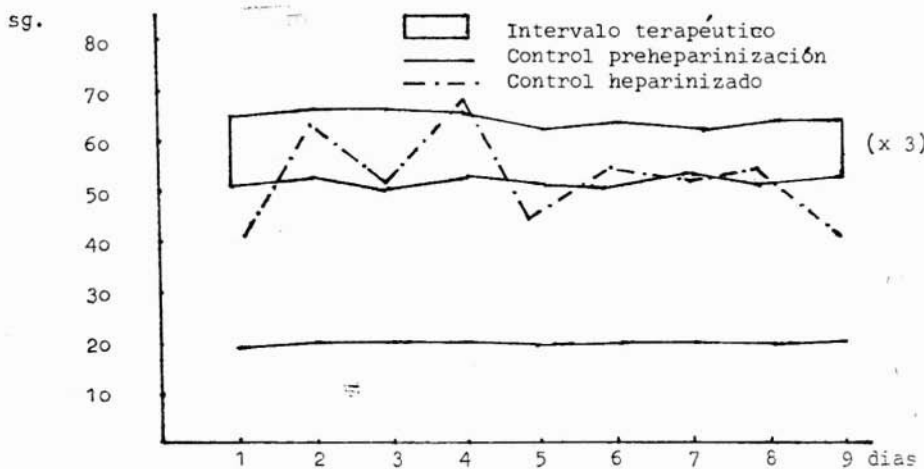


Gráfica n.º 2. — Heparinoterapia en mujeres menopáusicas con T.V.P. Dosis medias de heparina sódica continua c/12 horas.

(*) El primer día se incrementan 5.000 U/iv. directas más.



Gráfica n.º 3. — Situación del Tiempo de Howel en sus límites terapéuticos (x).



Gráfica n.º 4. — Situación del Tiempo de Trombina en sus límites terapéuticos (x).

Resultados

Las dosis medias de heparina administradas a nuestros pacientes fue de 217.070 ± 64.558 U, sin contar las 5000 U que directa e intravenosamente damos el primer día como dosis de ataque; a su vez las dosis medias diarias arrojan una cifra de 24.118 ± 7.172 U, que en el primer día se ven incrementadas, como ya se ha dicho, en 5000 U más. Es interesante señalar que al igual que otros autores (8,24) hemos observado diferencias de la dosis total y diaria entre pa-

cientes con T.V.P. con o sin E.P., siendo las T.V.P. asociadas con E.P. las que precisan de mayores dosis, aunque la diferencia no fuera estadísticamente significativa ($t = 1'81$, $p < 0'1$) (Tabla núm. 2 y Gráfica núm. 1). Asimismo, al igual que otros investigadores (3,9) se comprobó la necesidad de menor dosis de heparina, tanto de dosis total como diaria, en mujeres postmenopáusicas respecto al resto de los pacientes. Esta diferencia tampoco fue significativa ($t = 0'78$, $p < 0'5$) (Tabla núm. 2 y Gráfica núm. 2).

Dado que los «tests» usados por nosotros presentan fluctuaciones diarias debido a la técnica de Laboratorio usada, hemos calculado nuestros «tests» controles medios en $132'65 \pm 20'47$ segundos y $18'98 \pm 1'99$ segundos para el tiempo de Howel y de trombina, respectivamente. Así, considerando una buena heparinización el alargamiento de estos tiempos entre el doble y el triple, hemos encontrado unos controles terapéuticos heparinizados de $263'43 \pm 105'90$ para el tiempo de Howel y de $50'65 \pm 38'86$ para el tiempo de trombina (Tabla núm. 2). Controles terapéuticos que, representados gráficamente, se encuentran en el límite superior del doble de su control para el tiempo de Howel y en el límite inferior del triple de su control para el tiempo de trombina (Gráficas 3-4).

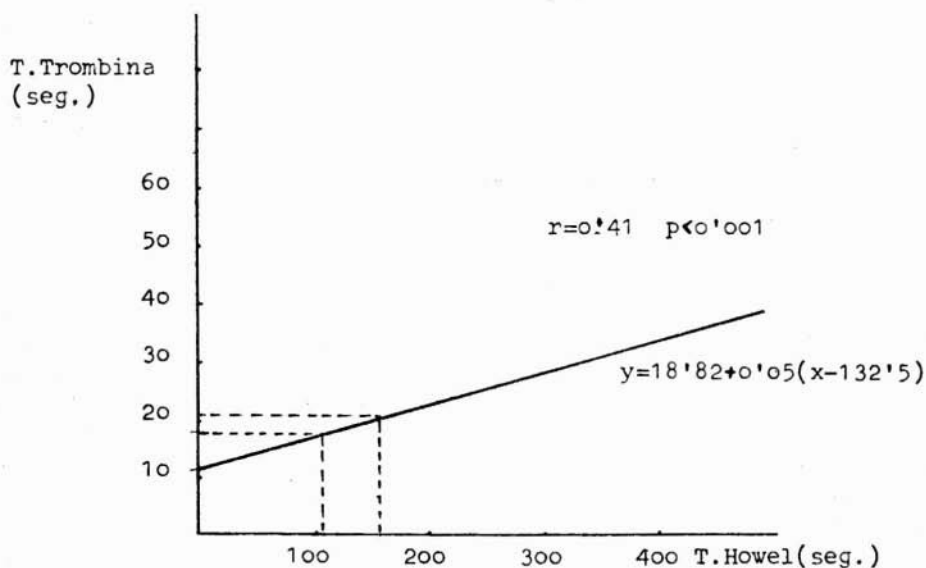
Estos dos «tests» han sido correlacionados en sus tiempos controles antes de heparinizar y heparinizados (controles terapéuticos), encontrándonos unas correlaciones de $r = 0'41$ y $r = 0'40$, respectivamente, las cuales son altamente significativas ($p < 0'001$). Las rectas de regresión así como sus pendientes pueden apreciarse en las Gráficas núms. 5 y 6.

Analizando las complicaciones habidas durante la heparinoterapia, hemos observado con gran sorpresa la ausencia de las clásicas complicaciones descritas en la literatura (2, 3, 6, 19, 21) (hemorragias, retrombosis precoz y embolismo pulmonar). Sin embargo, hemos tenido tres casos de reacciones alérgicas durante la heparinización. Señalemos también, aunque no puede incluirse como complicación de la heparinización, dos casos de retrombosis tardía a los 35 y 45 días del alta, respectivamente. La mortalidad en nuestros pacientes ha sido nula (Tabla núm. 3).

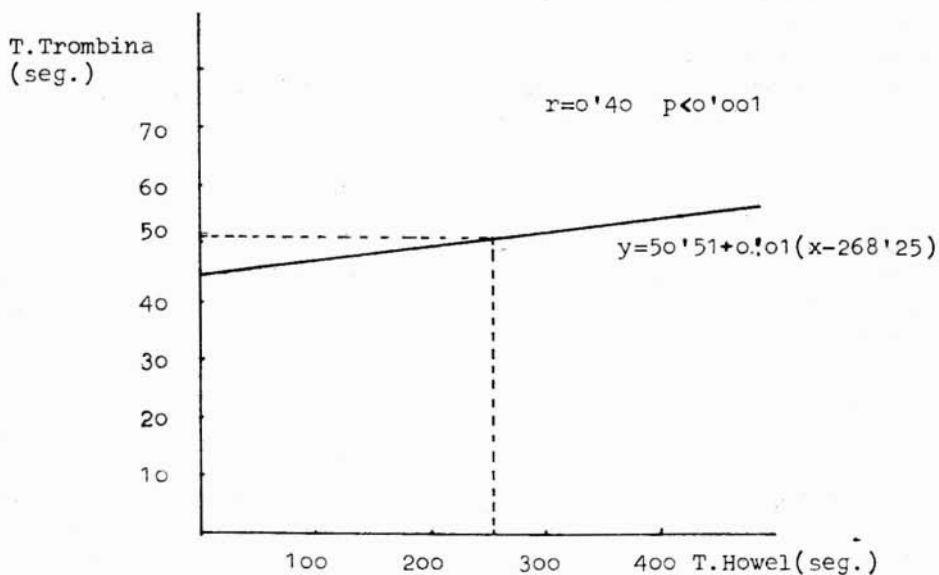
También hemos calculado los días de heparinización y hospitalización de nuestros pacientes, apreciando un aumento de ambos para los pacientes que presentaban T.V.P. junto con E.P., pasando de 9 días de heparinización y 10'1 de estancia intrahospitalaria a 12 días de heparinización y hasta 20'7 de hospitalización en los casos más severos de E.P.

Discusión

El primer paso en el manejo de la T.V.P. es diagnosticarla debidamente. Los signos clínicos no son fiables (Basu y cols., Nicolaidis y Lewis) (3) (17). Se ha sugerido que debería practicarse flebografía en todos los pacientes sospechosos de T.V.P. (O'Donnell y cols.) (18), sin embargo ha sido demostrado (Flanigan y cols.) (9) que mediante el uso de Ultrasonido Doppler y Pletismografía de Impedancia, la agudeza diagnóstica es tal que únicamente precisaremos flebografía en un número limitado de pacientes y casos muy concretos.



Gráfica n.º 5. — Correlación y recta de regresión entre los controles antes de heparinizar.



Gráfica n.º 6. — Correlación y recta de regresión entre los controles heparinizados.

El tratamiento ideal de la T.V.P. es controvertido (anticoagulantes, agentes fibrinolíticos, desfibrinogemiantes, cirugía) y varía según el estadio del proceso tromboembólico (**Gómez Alonso**) (12) (**Nicolaides** y **Lewis**) (17). En definitiva, lo que cualquier tratamiento pretende es prevenir el embolismo pulmonar, limitar el daño venoso local y mejorar los síntomas.

El tratamiento «standard» o complementario de otros, así como el aceptado de menor riesgo y mayor efectividad es una anticoagulación adecuada (**Nicolaides** y **Lewis**) (17) (**Basu** y cols.) (3) (**Salzman**) (22) mediante heparina, seguida de anticoagulantes orales.

Pero, ¿por qué vía administraremos la heparina? Descartada la vía intramuscular por la alta incidencia de hematomas locales que produce y la vía subcutánea por su duración de acción y absorción impredecibles (21) y por su peor neutralización por la protamina (17). No obstante, esta vía puede ser útil en otras circunstancias (profilaxis T.V.P. con heparina a pequeñas dosis). Nosotros, como otros autores (3, 6, 12, 17, 20, 21, 22, 24), preferimos la vía intravenosa y, dentro de ella, su administración en forma continua que, como refieren **Basu** y cols. (3), **Dale** y **Lewis** (6) y **De Takats** (8), producen niveles en sangre más constantes que la infusión intermitente, donde los niveles de heparina fluctúan desde límites elevados y peligrosos con riesgo de hemorragia hasta por debajo de los considerados terapéuticos (**Nicolaides** y **Lewis**) (17) (**Salzman** y cols.) (21). Pensamos que si además se realiza con ayuda de una bomba de infusión, como también practica **Salzman** (21, 22) entre otros, aparecerán menos fluctuaciones y dará más seguridad que el uso de goteros (**Silver**) (23).

¿Qué dosis?, y ¿por cuánto tiempo? La segunda pregunta es más fácil de responder, ya que parece existir un acuerdo entre la mayoría de los autores (3, 4, 17, 19, 20) de mantener heparinizados a estos enfermos por lo menos de 7 a 10 días y un máximo de 14 días. Después de este tiempo casi todos los trombos están firmemente adheridos a la pared venosa y «endotelizados» (**Genton**) (10).

Más problemática es la dosificación de heparina para producir y mantener un nivel terapéutico adecuado, ya que los requerimientos de heparina varían de paciente en paciente (**Genton** y **Hirsh**) (11), (**Bull** y cols.) (5) e incluso en el mismo individuo en diferentes momentos (**De Takats**) (7). La necesidad de unos buenos controles es evidente, no sólo para evitar niveles exagerados con riesgo de hemorragia sino también de niveles insuficientes y progreso del proceso tromboembólico (**Rosen**) (20). Nuestras dosis son muy semejantes a las administradas por **Pitney** y cols. (19) y **Salzman** (21) (22), algo superiores a las de **Basu** y cols. (3) e inferiores a las de **Dale** y **Lewis** (6), **De Takats** (8) y **Nicolaides** y **Lewis** (17).

Nuestros resultados concuerdan con los de **De Takats** (8) y **Simon** y cols. (24) en el sentido de que los pacientes con T.V.P. masivas y con E.P. precisan mayores dosis de heparina, tanto diaria como total. La inversa les ocurre a las mujeres postmenopáusicas afectas de T.V.P. (**Basu** y cols.) (3) (**Kernoahann** y cols.) (14).

Al igual que otros autores (3, 6, 17), nosotros iniciamos la heparinoterapia con dosis elevadas que posteriormente reducimos según los «tests». Ello nos parece más seguro que comenzar con una dosis baja que se aumenta gradualmente hasta el nivel requerido.

Nuestros pacientes al cuarto día de heparinización, una vez reducida la dosis, necesitaron una pequeña elevación de la misma durante 2 días, sin que encontremos una clara explicación para ello. Revisada la literatura, ninguno de los autores describen las dosis día a día, aportando solamente dosis medias diarias, a veces con intervalos muy grandes; por ello no podemos comparar este resultado con otras experiencias y sí apuntar un posible efecto acumulativo de la heparina.

¿Cuál es el método ideal de control de dosis? Cualquier método que elijamos como control de la heparinoterapia debe ser: cuantitativo para el efecto anticoagulante que se trata de medir, fácil de realizar y disponible en cualquier momento del día o de la noche.

No existe en la actualidad un método químico para estandarizar las diferentes preparaciones farmacéuticas de heparina ni para medir exactamente sus niveles plasmáticos. Los utilizados actualmente con este último fin miden actividad anticoagulante y son, por tanto, muy vulnerables a artefactos por otros problemas hemostáticos no relacionados con el que nos ocupa (**Simón**) (24).

Diferentes autores han empleado diferentes «tests» de coagulación como medio de control de la heparinoterapia. Así se han usado el tiempo de coagulación (T.P.) de Lee-White (6, 12, 19), el tiempo de tromboplastina parcial activado en plasma (APTT) (1, 3, 16, 19, 20, 21) y diversas variantes mejoradas, como el «test» de Harren, y el Basson «test» (2, 13); e incluso se han administrado dosis en función del peso del paciente sin controles de Laboratorio (8, 21), todo ello con diferentes resultados.

Los recientes trabajos de **Bounameaux** y cols. (4), que observaron que el tiempo de trombina (T.T.) era superior como control al APTT y al Lee-White, y el estudio de **Merino** y cols. (15), que valorando los diferentes «tests» globales de la coagulación en el control de la heparinoterapia, encontraron en el tiempo de Howel una mayor correlación con las dosis de heparina que con el APTT, todo ello nos indujo a utilizar estos dos «tests» (uno en el aspecto global de la coagulación, T. Howel) y otro que mide un aspecto parcial de la misma (T. de Trombina), para valorar la heparinoterapia en la T.V.P. y ello con buenos resultados, sin que podamos afirmar en la actualidad su superioridad frente a otros «tests» usados para el mismo fin.

Pensamos que las complicaciones durante la heparinoterapia dependen en gran parte de la correcta pauta de heparinización y ésta de sus controles. Nuestro método de anticoagulación, semejante al empleado por **Salzman** (21, 22), ya nos hacía predecir de antemano un bajo porcentaje de hemorragias, semejante al suyo del 1 %, porcentaje que según las series de otros autores oscila entre el 1-10 % (3, 4, 6, 19). Dichos porcentajes se ven aumentados con las administraciones intermitentes de heparina (21), trastornos previos de la coagulación y hemostasia (3), sin la ayuda de «test» de Laboratorio, administrando dosis hepa-

rina/peso paciente (21) y con las altas dosificaciones (21), aunque **Basu** y cols. (3) afirma que sus sangrantes recibieron una dosis semejante a los no sangrantes y que incluso presentaban controles adecuados, lo cual les hacía pensar en una desconocida hipersensibilidad a la hemorragia con el uso de heparina en estos pacientes. El hecho de no presentarse en ningún caso esta eventualidad en nuestra serie podía estar relacionado no sólo en una adecuada heparinización y control sino a que en nuestra serie, más corta que la de **Basu** y cols (3), no se presentara ningún paciente con hipersensibilidad a la heparina tendente a la hemorragia.

Otras complicaciones durante la heparinoterapia son la retrombosis precoz y el embolismo pulmonar durante el tratamiento, que en las series de **Basu** y cols. (3) es del 30 % para la retrombosis y en la de **Dale** y cols. (6) es del 3 % para la E.P. (gravada con un 1'5 % de mortalidad). Ambas complicaciones se limitan o desaparecen con una adecuada dosificación y sobre todo cuando los controles están en los límites terapéuticos, duplicando al menos los «tests» controles. Estas dos complicaciones tampoco se registraron durante la heparinoterapia de nuestros pacientes.

RESUMEN

Por tanto, pensamos que la pauta de infusión endovenosa continua de heparina durante 9 días, a dosis variables según los adecuados controles analíticos, previene adecuadamente el riesgo de E.P. y evita al máximo las complicaciones de la heparinoterapia. Así mismo creemos que el T. de Howel y el de trombina son dos «tests» de gran utilidad en el manejo de esta terapéutica.

SUMMARY

The authors come to the conclusion that the continuous intravenous infusion of heparin in variable dosis depending on the analytic control prevents the risk of pulmonary embolism. They also believe that the Howel and Thrombine tests are of great utility in the handling of this therapy.

BIBLIOGRAFIA

1. Almazán Enríquez, A.; Gómez Alonso, A.; García García, J.; Ramos Boyero, M.; Villar Galán del, J. L.: Tratamiento farmacológico de la Trombosis Venosa Profunda en el anciano. «Angiología», 32: 118, 1980.
2. Baden, J. P.; Sonnenfeld, M.; Ferlic, R. M.; Sellers, R. D.: The precise management of heparin therapy. «Am. J. Surg.», 124: 777, 1972.
3. Basu, D.; Gallus, A.; Hirish, J.; Cade, J.: A prospective study of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. «New. Engl. Jr. Med.», 287: 324, 1972.
4. Bounarmeaux, H.; Marbet, G. H.; Airene, H.; Grossmann, E.; Lackabarger, R.; Laminle, B.; Duckert, F.: Control of heparin treatment with three different methods. VII Th International Congress of Thombosis and Haemostasis, London 18-20, julio, 1979.
5. Bull, B. S.; Korpman, R. A.; Huse, W. M.; Briggs, D. D.: Heparin therapy during extracorporeal circulation. I Problems inherent in existing heparin protocols. «J. Thorac. Cardiovasc. Sur.», 69: 674, 1975.
6. Dale, W. A.; Lewis, M. R.: Heparin Control of Venous Tromboembolisms. «Arch. Surg.», 101: 744, 1970.

7. Do Takats, G.: Heparin tolerance revisited. «Surg.», 70: 318, 1971.
8. De Takats, G.: Heparin. The Need for a Flexible Protocol. «Am. Jr. Surg.», 132: 1, 1976.
9. Flanigan, D. P.; Goodrean, J. J.; Burnhan, S. J.; Bergan, J. J.; Yao, J. S. T.: Vascular Laboratory diagnosis of clinically suspected acute deep vein thrombosis. «Lancet», 2: 331, 1978.
10. Genton, E.: Guidelines for heparin therapy. «Ann. Intern. Med.», 80: 77, 1974.
11. Genton, E.; Hirsh, J.: Observations in anticoagulant and thrombolytic therapy in pulmonary embolism. «Progr. Cardiovasc. Dis.», 17: 335, 1975.
12. Gómez Alonso, A.: La enfermedad tromboembólica venosa en el anciano. «Rev. Esp. Geront.», 8: 1, 1973.
13. Jiménez, R.; Atmetilla, F.: A capillary test for the control of heparin therapy. «J. Lab. Clin. Med.», 87: 893, 1976.
14. Kernohan, R. J.; Tood, C.: Heparin therapy in thrombotic disease. «Lancet», 1: 621, 1966.
15. Merino, J.; González-Bullosa, R.; Benet, I.; García-Conde, J.: Valoración de la terapéutica con heparina. Sensibilidad de los diversos métodos. «Rev. Clin. Esp.», 151: 107, 1978.
16. Mollit, D.; Gartner, D. J.; Madura, J. A.: Bedside monitoring of heparin therapy. «Am. J. Surg.», 135: 801, 1978.
17. Nicolaides, A. N.; Lewis, J. D.: Tratamiento de las trombosis venosas profundas. En «Tratamiento de los Trastornos Venosos». Hobbs. Jims, Ed. Barcelona, 1979.
18. O'Donel, T. F.; Abott, W. H.; Darling, R. C.: D.V.T. or not D.V.T.? That is the question. «Surg.», 79: 607, 1976.
19. Pitney, W. R.; Pettit, J. E.; Armstrong, L.: Control of Heparin Therapy. «Brit. Med. J.», 4: 139, 1970.
20. Rosen, R. L.: Heparin and Warfarin: Use of anticoagulants in the prevention and treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism. «Journal of Family Practice», 8: 923, 1979.
21. Salzman, E. W.; Deykin, D.; Shapiro, R. M.; Rosenberg, R.: Management of heparin therapy. Controlled Prospective Trial. «New. Engl. Jr. Med.», 292: 1046, 1975.
22. Salzman, E. W.: Heparin Therapy in Venous Thromboembolism. En «Venous Problems. Bergan J. J. y Yao J. S. T., Year Book Medical. Publishers Inc. Chicago, 1978.
23. Silver, D.: Anticoagulant therapy. En «Vascular Surgery», de Rutherford y cols. Saunders Comp. Philadelphia, 1977.
24. Simon, T. L.; yers, T. M.; Geston, J. P.; Harker, L. A.: Heparin pharmacokinetics. Increased requirements in pulmonary embolism. «Br. J. Haemat.», 39: 111, 1978.