

Eficacia de la fracción peptídica del Factor VIII Bovino («Vueffe») en la disminución de las complicaciones equimóticas postquirúrgicas del sistema venoso de los miembros inferiores*

(Resumido)

E. G. Rosato - M. Anastasio - P. Barrila - D. Radak•

Sezione Chirurgica Vascolare - Clinica Villa del Sole, Catanzaro (Italia)

• Institute for Cardiovascular Diseases - Department of Vascular Surgery, University Clinical Center, Beograd (Yugoslavia)

RESUMEN

Con objeto de valorar la eficacia del fármaco «Vueffe» en la disminución de la complicación «equimosis» en las intervenciones quirúrgicas de excisión de las varices de los miembros inferiores se han estudiado, mediante un trial clínico «abierto» 96 pacientes sometidos a dicha terapia quirúrgica.

Se ha dividido en dos grupos de igual número (48 cada uno). A uno de ellos se ha administrado «Vueffe» (péptido procedente de la hidrólisis enzimática del Factor VIII Bovino) por vía oral (tratados); a todos se ha administrado heparina cálcica. El resultado del análisis efectuado permite confirmar la eficacia farmacológica del fármaco «Vueffe» en la reducción de las complicaciones equimóticas postquirúrgicas demolidivas del sistema venoso de los miembros inferiores. Por otra parte, la asociación de la heparina cálcica a dosis de 12.500 U.I. no modifica los parámetros de Laboratorio indagadas.

SUMMARY

With the object of valve the efficiency of the drug «Vueffe» decreasing the «equimosis» that appear as a complication of the surgical procedure for varicose veing we have studied by an opened clinical trial 96 patients treated by surgical procedures. Patients were divided into two groups (48 patients each one group). «Vueffe» (a peptide coming from the enzymatic hydrolysis of the bovine VIII factor) was administrated «per os» to one of the groups. Calcic heparine was administrated to every patient. Results from the analysis confirm the pharmaceutical efficiency of the drug «Vueffe» reducing the equimotic complications after venous surgery of the lower limbs. On the other hand, the association of 12.500 IU of calcic heparine doesn't change the studied laboratory parameters.

Introducción

La Cirugía se halla hoy día protagonizada, sin discusión, por el tratamiento de las varices de los MMII, en especial la de tipo calificada de excisión.

Ella representa el método más seguro para la supresión radical de todas las vías de fuga de la sangre de la circulación venosa profunda y la eliminación completa de las varicosidades (4).

Aunque los objetivos que persigue la cirugía de las varices son múltiples (estéticos, funcionales y preventivos de complicaciones) el principal es la corrección de la alteración hemodinámica de la que depende la hipertensión venosa que rige en el sistema superficial en los varicosos.

Las posibilidades quirúrgicas en el tratamiento de las Varices son varias, como también son varias las complicaciones y diferentes según el número, lugar y extensión del tipo de intervención: hemorrágicas, neurológicas, linfáticas, sépticas, trombosis, cicatrizales, etc. (5).

Las complicaciones hemorrágicas son muy frecuentes, independientemente del tipo de intervención efectuada. La safenectomía por «stripping», p.e., comporta de modo inevitable laceraciones de los vasos circundantes en los tejidos del tronco safénico, provocando extravasa-

* Traducido del original en italiano por la Redacción.

ciones con la consiguiente formación de hematomas o, más a menudo, equimosis. Los hematomas pueden necesitar su drenaje, las equimosis suelen resolverse de forma espontánea o bien con elastocompresión o fármacos de aplicación tópica o sistémica.

Para el tratamiento de las varicosidades colaterales varios cirujanos efectúan al mismo tiempo o a distancia la flebectomía según **Muller**, técnica que permite la resección de las varicosidades tronculares y reticulares a través de incisiones cutáneas en extremo reducidas (0,2 - 2 mm). En esta intervención, la hemorragia si bien limitada por oportunos vendajes elastocompresivos o el empleo de procedimientos hemostáticos mecánicos o físicos de los vasos de cierto calibre, casi siempre está presente, en forma de áreas equimóticas no agradables al paciente, incluso con investigaciones de Laboratorio previas.

Del estudio de la profilaxis antihemorrágica, el Factor VIII Bovino se ha demostrado un preparado con propiedades farmacodinámicas que acortan el tiempo de hemorragia y, además, impide o dificulta la salida de plasma y células hemáticas de los vasos de la microcirculación (6, 10, 17).

El principio activo del fármaco es una fracción de bajo peso molecular (1.000-20.000 Dalton) de péptidos obtenidos con una prolongada digestión tríptica del Factor VIII Bovino, denominado «Vueffe» (Lab. Baldacci-Pisa). Su actividad viene tanto por vía oral como parenteral i.m. y e.v. a dosis de pocos ug/kg y con una discreta larga actividad (6). Carece de efectos colaterales tóxicos, no interfiere la agregación plaquetaria ni influye sobre los factores plasmáticos de la coagulación, con selectividad exclusiva sobre el tiempo parietal de la hemostasis (17, 18).

Su aplicación clínica es útil en Oftalmología (1, 2, 3), Odontoestoma-

tología (11), Otorrinolaringología (7, 14, 15), en plástica y rinoetmoidectomía (13), en pacientes urémicos en diálisis (8), etc., que nos ha permitido formular un protocolo clínico «abierto» a fin de valorar «Vueffe» en la profilaxis de las «Equimosis» en las intervenciones quirúrgicas vasculares del sistema venoso superficial de los MM.II.

Pacientes y métodos

Hemos incluido sólo pacientes que iban a ser intervenidos con operaciones demolidivas del sistema superficial venoso de los MM.II. por hallarse afectos de varices esenciales con o sin síndrome postrombótico o varices recidivadas. En cada paciente se han valorado los siguientes parámetros: edad, sexo, patologías asociadas (diabetes, hipertensión), previas complicaciones venosas (úlceras, trombosis venosas profundas, varicorragias) y la sintomatología clínica subjetiva y objetiva. Además, desde el punto de vista diagnóstico no invasivo, cada sujeto ha sido sometido: a examen velocimétrico Doppler (reflujo superficial y profundo); a la flebotensitometría ortostática de la Safena interna y Tibial posterior; a reografía a luz refleja (R.L.R.), para valorar el grado de insuficiencia a la respuesta hemodinámica activa al excluir la circulación superficial; a la fleboreografía para el estado de permeabilidad del sistema profundo, en tanto que en los pacientes con trombosis profunda y con varices recidivadas se ha efectuado flebografía ascendente y varicografía selectiva.

Además del control cardiológico y anestesiológico, se ha efectuado en Laboratorio: hemocromocitometría, plaquetas, fibrinógeno, T. de protrombina, actividad protrombínica y T. de Tromboplastina parcial activado (APTT).

Se han excluido los pacientes en que se ha comprobado diátesis hemorrágica.

La indicación quirúrgica se ha ba-

sado en las actuales orientaciones: corrección de la insuficiencia del ostium safeno-femoral y safeno-popliteo mediante ligadura, resección de los sectores venosos que transmiten los reflujos por insuficiencia ostial a las colaterales, interrupción de las perforantes insuficientes y resección de las gruesas varices.

La intervención consiste en la ligadura-sección de la unión safeno-femoral o safeno-poplitea asociada a la interrupción por excisiones según **Muller** de las colaterales. El «Stripping» total de la safena se ha efectuado en todos los casos de abajo a arriba, mientras el parcial ha sido a la inversa. Se ha empleado siempre el «Stripper» Vastrip-Astra, con dimensiones de la oliva de 9, 12, 15 mm. Las colaterales se han resecado por incisiones cutáneas mínimas múltiples de 2 mm (Técnica Muller) previa delicada localización y de igual modo las perforantes.

El «Stripping» de las Safenas se ha efectuado siempre con la extensión en elevación (45°), seguido de vendaje compresivo inmediato. Las varices recidivadas han sido tratadas según la indicación flebográfica, caso por caso.

Por otro lado, antes de la operación se ha administrado 12.500 U.I. de heparina cálcica subcutánea, siguiendo después lo mismo durante diez días.

Todos los pacientes han sido sometidos al tercer día postoperatorio y al alta clínica a flebografía de control del sistema profundo del lado operado.

Se han empleado vendas bientensibles, colocadas durante diez días postoperatorios, seguido luego de medias elásticas tres meses.

La medicación ha sido seguida cuotidianamente y anotado el grado de equimosis global y su localización. A tal parámetro se le ha atribuido un valor arbitrario igual a cero (0) = ausente, uno (1) = leve, dos (2) = moderado y tres (3) = intenso.

Se ha controlado también la intolerancia al fármaco.

La asignación al tipo de tratamiento con «Vueffe» se ha hecho según estudio clínico «abierto».

Dos días antes de la intervención se ha suministrado a cada paciente del Grupo primero, por vía oral, cada doce horas, una ampolla que contenía como principio activo péptidos procedentes de la hidrólisis enzimática del Factor VIII bovino (0,5 mg), seguida durante 20 días tras la intervención a la misma dosis/día. Todos los sometidos a tratamiento con «Vueffe» han sido informados de sus características y previa autorización.

En todos los operados del grupo «Vueffe» han sido seguidos durante una semana postoperatoria y a su alta clínica con control hemocoagulativo.

Resultados

Este estudio comprende 96 pacientes, divididos en dos grupos de igual número. En la Tabla I consta el diagnóstico a su ingreso y en la Tabla II la intervención a que fueron sometidos.

El Grupo A, tratado con «Vueffe» estaba constituido por 48 pacientes, 6 hombres y 42 mujeres, entre 19 y 65 años de edad, promedio 40,7.

El Grupo B, de control, tenía el mismo número de pacientes, con igualdad entre hombres y mujeres, edad mínima 18 años, máxima 58, promedio 38,2 (Tabla III).

En el Grupo A han sido operados 58 y en el control 56.

La «Equimosis» ha estado ausente en el Grupo A en 35 (72,9%); alguna sufusión aislada en la herida quirúrgica o trayecto safénico de grado leve en 4 (8,3%); de grado moderado, sufusiones difusas en 8 (16,7%); y de grado intenso, marcadas sufusiones con colección en uno (2,1%).

En el Grupo B, de control, ha resultado ausente en 16 (33,3%); leve en 22 (45,8%); moderado en 9

Tabla I
Diagnóstico clínico

GRUPO A	Nº pacientes	GRUPO B	Nº pacientes
Varices esenciales	38	Varices esenciales	39
Varices recidivadas	1	Angioma de grandes vasos V. Femoral con varicosidades	1
Angioma de grandes vasos V. Femoral con varicosidades	1	Síndrome postrombótico con varices esenciales	8
Síndrome postrombótico con varices esenciales	7		
Síndrome postrombótico	1		
TOTAL	48	TOTAL	48

Tabla II
Tipo de intervención quirúrgica

	GRUPO A	GRUPO B
Safenectomía total interna más flebectomía según Muller	26	25
Flebectomía según Muller	9	8
Safenectomía total interna	3	3
Safenectomía total interna más Op. Cockett y Op. Muller	5	3
Ligadura V. perforante más Op. Muller	3	3
Safenectomía parcial interna	3	3
Safenectomía total interna más hipodermectomía y Op. Muller	2	2
Safenectomía total externa más Op. Muller	2	2
Safenectomía total interna más Op. Linton y Op. Muller	1	1
Resección angioma grandes vasos V. Femoral y Op. Muller	1	1
Intervención de Edwards más Op. Muller	1	1
Ligadura venas perforantes	1	1
Revisión cayado safeno-femoral	1	1
TOTAL	56	54

(18,89); e intenso en 1 (2,1%).

En el Grupo de los tratados un paciente sufrió leves epigastralgias y otro alguna diarrea, sin que hubiera que suspender el tratamiento. El Laboratorio de control a los nueve días de tratamiento en el Grupo A no varió respecto a los anteriores al tratamiento.

Análisis estadístico

Se ha efectuado por medio de las oportunas tablas de contingencia con el Test de chi-cuadrado, tratando de comprobar la eficacia terapéutica tanto en los dos grupos de pacientes como en los dos grupos de miembros sometidos a intervención (algunos se operaron de ambos

Tabla III
Características de los pacientes a su ingreso para el estudio

	E D A D					
	Nº	Media	SD	t	gl	p
Tratados	48	40,7	12,7			
Control	48	38,2	11,5	0,99	94	n.s.
S E X O						
	Hombre (%)	Mujer (%)		X2	gl	p
Tratados	6 (12,5)	42 (87,5)				
Control	6 (12,5)	42 (87,5)		0,0	1	n.s.
E T I O L O G I A						
	Varices esenciales	Síndrome postrombótico		X2	gl	p
Tratados	39 (81,3)	9 (18,7)				
Control	40 (83,3)	8 (16,7)		0,07	1	n.s.
M I E M B R O I N T E R E S A D O						
	Dr. %	Izq. %	Ambos %	X2	gl	p
Tratados	21 (43,8)	17 (35,4)	10 (20,8)			
Control	22 (45,8)	18 (37,5)	8 (16,7)	0,27	2	n.s.

Tabla IV
Equimosis e intensidad

	E Q U I M O S I S					
	Sí (%)	No (%)		X2	gl	p
Tratados	13 (27,1)	35 (72,9)				
Control	32 (66,7)	16 (33,3)		13,6	1	<0,001
I N T E N S I D A D						
	0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	X2*	gl*
Tratados	35 (72,9)	4 (8,3)	8 (16,7)	1 (2,1)		
Control	16 (33,3)	22 (45,8)	9 (18,8)	1 (2,1)	19,6	2 <0,001

(*) Por motivos de elaboración estadística el análisis se ha efectuado reagrupando la intensidad de grado 2 a la del grado 3.

miembros), habiendo considerado oportuno efectuar una doble serie de análisis, una para valorar la eficacia del tratamiento sobre el paciente;

otra, su eficacia a nivel de los miembros tratados. En el primer caso, considerando un miembro en los casos bilaterales, el más afectado de

equimosis. En cuanto respecta a las características del paciente a su ingreso (Tabla III) no diferían tanto por edad, como por sexo, etiología que indicó la intervención, miembro derecho o izquierdo, valorándose a posteriori la randomización de la estadística tratada.

Los análisis por Grupos respecto a las equimosis y su intensidad viene expuesta en la Tabla IV: más presente en el Grupo control que en el Grupo tratado con «Vueffe» (Chi-cuadrado = 13,6 g.l. 1, p<0,001; chi-cuadrado = 19,6 g.l. 2, p<0,001).

A su vez, si se excluyen del análisis los sujetos que no mostraron equimosis al término del estudio, la diferencia entre los dos grupos resulta casi igual al mínimo nivel de significatividad (Chi-cuadrado 4,0 g.l. 1, p=0,045) y cabe interpretarlos como una mayor presencia de equimosis de grado moderado/intenso entre los sujetos tratados con «Vueffe», lo cual podría hacer suponer la existencia de una porción, aunque mínima, de sujetos «resistentes al tratamiento» (Tabla V).

El análisis por Grupos de miembros tratados evidencia la mayor presencia de equimosis, tanto en número como en intensidad, en el Grupo control (Chi-cuadrado = 14,0 g.l. 1, p<0,001; chi-cuadrado 18,8 g.l. 2, p<0,001). Pero, si se examina la intensidad sólo en los miembros equimóticos el test chi-cuadrado no muestra diferencias significativas entre ambos grupos (Chi-cuadrado = 2,7 g.l. 1, p=0,09).

Conclusiones

Las equimosis de causa traumática son hemorragias de mayor o menor extensión intersticial, debidas a la rotura de los capilares cutáneos, siempre seguida de cambios de color del extravasado tras lenta transformación química del pigmento hemoglobínico.

Tal complicación sucede a menudo en la cirugía demolitiva del sistema venoso superficial y aunque se considera de poca importancia, aplicando un vendaje comprensivo desaparece en dos o tres semanas.

La equimosis en general aparece al segundo o tercer día postoperatorio. Su localización varía en función del tipo de intervención. En el «stripping» de la Safena interna suele hacerlo a nivel del muslo; en el de la Safena externa es menos frecuente y lo hace en la pantorrilla. En cambio, en la flebectomía según Muller, lo hace alrededor de la incisión cutánea a causa del corrimiento por el conectivo perivenoso durante la maniobra de excisión. El sexo femenino y un abundante tejido subcutáneo son los más afectados. Por otra parte, la respuesta inflamatoria quirúrgica facilita un aumento de la permeabilidad vascular con salida de plasma y proteínas y la consiguiente diapedesis celular con estasis hemática. Tales procesos se deben a aminas vasoactivas y poplipéptidos como la histamina, la serotonina, bradiquinina y prostaglandinas del tipo PGE1.

La reducción de las equimosis en el grupo tratado se debe a la reducción de la permeabilidad vascular provocada por el fármaco, demostrado experimentalmente (9) tras administración de histamina pretratada con «Vueffe», que reducía la alteración de la permeabilidad capilar, en especial a nivel de las vérulas postcapilares.

La acción hemostática por «Vueffe» se explica por favorecer en la zona lesionada la adhesión de plaquetas al subendotelio vascular (18, 12, 11).

La asociación con heparina, a la dosis empleada en este estudio, no ha influido sobre la eficacia del fármaco ni sobre efectos colaterales, ni ha provocado alteraciones hemocoagulativas.

Los que defienden el «stripping»

Tabla V
Intensidad equimótica sólo en pacientes con complicación equimótica

	INTENSIDAD				gl	p
	1 %	2/3 %	X2			
Tratados	4 (30,8)	9 (69,2)			4,0	1 =0,045
Control	22 (68,8)	10 (31,3)				

hacia abajo afirman que la tracción hacia abajo produce una hemostasia mejor (16). En el presente estudio el «stripping» siempre se ha efectuado hacia arriba, y si técnicamente resulta una desventaja, por lo supuesto, en realidad convalida la eficacia del fármaco que hemos empleado como hemostático.

Del resultado de nuestra experiencia podemos afirmar como positiva la eficacia del Factor VIII empleado en la disminución de las complicaciones equimóticas postquirúrgicas demolitivas del sistema venoso de los miembros inferiores.

BIBLIOGRAFIA

- AMMANNATI, P.; SIRAVO, D.; GERVASI, G. B.; GELSO, E.; BALDACCI, M.: Polypeptide fraction from bovine Factor VIII used in fluorangiography. «Ophthalmologica», Basel, 197: 51-55, 1988.
- AMMANNATI, P.; SIRAVO, D.; AZZARELLI, L.; CHIMENTI, M.; SALVETTI, O.; FARINA, C.; GERVASI, G. B.: Decrease of diffusion of glycosilated albumin in retinal microcirculation by peptide fraction from bovine Factor VIII. «Arzneim.-Forsch./Drug Res. Aulendorf», 39 (1), 6: 661-664.
- AMMANNATI, P.; SIRAVO, D.; WIRTH, A. M.: Azione terapeutica di una frazione peptídica del fattore VIII bovino nei processi emorragici del distretto retinico. «Bollettino di Oculistica», año 69-n. 1, 1990.
- BASSI, G.: «Compendio di terapia flebologica». Editore Minerva Medica, Torino, 1986, 61-69.
- BELARDI, P.; LUCERTINI, G.; VIACAVA, A.; MISURI, A.: Le compli-
- canze dello stripping. «Minerva Angiologica», 17 (Suppl. 4 al n. 3); 7-10, 1992.
- CHINES, P.: «Sostanze ad azione emostatica derivate dalla degradazione enzimatica del fattore VIII bovino: V.F.». Laboratori Baldacci, Reparto Ricerche, 1979.
- CIURLO, E.; LAVIOSA, C.; URSO, M.L.; CAMMARDELLA, E.: Profilassi antiemorragica pre e postoperatoria con un farmaco derivato dal fattore VII bovino nelle adenotonsillectomie. «Orl. Ped.», Vol. 1, n. 1, 1990.
- DI PAOLO, N.; CAPOTONDO, L.; ROSSI, P.; GAGGIOTTI, E.; PULA, G.; FANETTI, G.: Bleeding tendency of chronic uremia improved by vascular factor. «Nephron», 52: 268-272, 1989.
- FRUCHELLI, C.; ALESSANDRINI, C.; SACCHI, G.; GERLI, R.; IBBA, L.; PUCI, A. M.: Studio sull'azione protettiva in vivo del vascular factor. Osservazioni ultrastrutturali a T.E.M. «Quad. Coagul.», 19, 19 (1983).
- GERVASI, G. B.; BARTOLI, C. et coll.: A peptide from bovine Factor VIII decrease bleeding time in Laboratory animals. «Arzneim-Forsch./Drug Res.», 38 (11) 9: 1268-1270, 1988.
- MARCUCCI, M.; ALIBONI, E.; PREVITERA, A.; MARTINI, A.: Evaluation of antihemorrhagic activity of V.F. «Int. Journ. Clinical Pharmacology and Biopharmacy», vol. 17, n. 7: 324-326, 1979.
- MENCHINI, U.; CARNEVALINI, A.: Fluorescein iridography: a valid technique in the evaluation of vaso-protective drug. «Ann. Oftalm. e Clin. Ocul.», 7: 523, 1979.
- PIRAGINE, F.; BALESTRINI, T.; SELLARI FRANCESCHINI, S.; BERRETTINI, S.: L'effetto del Vueffe nella prevenzione del sanguinamento negli interventi di settoplastica e ri-

- noetmoidectomia. «Riv. Orl. Aud. Fon.», n. 2, 1990.
14. TARANTINO, V.; STURA, M.; CINGOLANI, M.: Utilizzazione terapeutica di una frazione peptidica derivata dal fattore VIII bovino nelle epistassi in eta' pediatrica. «Minerva Pediatrica», vol. 41, n. 11, 549-551.
15. TARANTINO, V.; CINGOLANI, M.; BENZI, L. FORTINI, P.: Diminuzione del sanguinamento intra e postoperatorio dopo trattamento con una frazione peptidica derivata del fattore VIII bovino. «Ped. Med. Chir.», 11: 1-4, 1989.
16. VAUGHAN RUCKLEY, C.: Trattamento chirurgico delle malattie delle vene- testo atlante. «Ciba-Geigy», Edizioni, 1989.
17. WITTE, S.: Coagulation Factor and permeability processes. «Clin. Hemorrh.», Special Issue, 2: 5/6, 561, 1982.
18. WITTE, S.: Quantitative Vitalmikroskopische Befunde über V.F. (Vascular Factor). «Quad. della Coagulaz.», 18: 7, 1981.
-