

11224 22
31



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CURSO UNIVERSITARIO DE SUBESPECIALIDAD
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

**HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN
EL TRATAMIENTO DEL EMBOLISMO
GRASO.**

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL
ENFERMO EN ESTADO CRITICO
P R E S E N T A :
DR. ARTURO JESUS NIETO MEDRANO



DIRECTOR DE TESIS: DR. ALEJANDRO GRIFE COROMINA

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1997.

TEC. EN
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

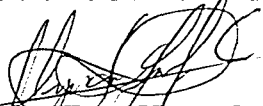
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	<u>Pág.</u>
Autorizaciones	1
Dedicatoria	2
Problema, hipótesis y antecedentes	3
Mecanismos de la hemostasia	7
Heparina convencional. Farmacología	22
Heparina de bajo peso molecular. Farmacología	47
Objetivos, justificación y diseño	53
Grupo de estudio	55
Resultados	56
Recolección de datos	58
Conclusiones	67
Bibliografía	69

A U T O R I Z A C I O N E S :


DR. ALEJANDRO GRITE CORONINA.
DIRECTOR MEDICO Y JEFE DEL
CURSO UNIVERSITARIO.




DR. ENRIQUE ESCAMILLA ACEA.
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.



DEDICATORIA

El esfuerzo realizado en el presente trabajo
lo dedico con todo mi cariño a la bendición
más grande que Dios me ha dado en la vida :

Mi hijo Arturo.

1.- PROBLEMA

Existe una gran controversia en la utilización de vasodilatadores y anticoagulantes para manejo de embolismo graso, por lo que es necesario estudiar cuál es el medicamento ideal en esta patología pues en nuestro Hospital se presenta con relativa frecuencia en virtud de que la mayoría de nuestros pacientes son traumatológicos.

2.- HIPOTESIS

¿Tiene la heparina fraccionada utilidad en el tratamiento de embolismo graso?

3.- ANTECEDENTES

El embolismo graso fue descrito por primera vez en el año de 1861, cuando Zeneker lo definió al presentarse en un paciente con traumatismo toraco-abdominal (1).

Aunque esta patología se presenta aproximadamente en 0.5% al 2% de los pacientes que cursan con traumatismo con fractura de huesos largos (2), el síndrome se ha inducido experimentalmente en animales que se han sometido a inmovilización prolongada, sin antecedentes de fractura, lo cual ha dado origen a dos teorías en la génesis de esta entidad, las cuales son:

La mecánica, en la cual los glóbulos de grasa liberados a la circulación producen alteraciones de los lípidos. Estos cambios a nivel pulmonar se caracterizan por obstrucción de los capilares y alveolos ventilados pero no perfundidos. Existirá un aumento en el espacio muerto y alteraciones en la relación ventilación-perfusión.

La fisicoquímica sostiene que aún en ausencia de fractura la inmovilización puede producir alteraciones en la actividad de la lipoprotein-lipasa y en las concentraciones de ácidos grasos. Se ha tratado de probar la eficacia de anticoagulantes en el tratamiento sin que se logre aún la -unificación de criterios a este respecto (3).

Existen diversos criterios clínicos para el diagnóstico -del embolismo graso, los cuales además son importantes en el pronóstico del paciente como la clasificación de Sevit (4), la de Williams y otros específicos del embolismo.

En los Estados Unidos de Norteamérica se ha observado que existe un elevado índice de complicaciones pulmonares con traumatismos severos, principalmente aquéllos que presentan traumatismo cráneo-encefálico o estado de choque si las -complicaciones incluyen ateletrias, enumonías y embolis- mo graso (5).

Las manifestaciones neurológicas son usuales durante el embolismo graso postraumático y éstas son:

- 1.- Alteraciones neurológicas focalizadas.
- 2.- Hemiplejía.
- 3.- Tetraplejía.
- 4.- Afacia.
- 5.- Por TAC las lesiones son detectadas secundarias a is- quemia.

Estudios experimentales han demostrado la utilidad de la oximetría de pulso para detección y monitorización de pa- cientes con embolismo graso, existen cambios en los gases arteriales en donde la PaO2 menor de 79 P (A-a) O2 menor de 0.09 K PA.

Se ha visto que la dexametasona puede estabilizar la membrana celular e inhibir la respuesta de los neutrófilos a los ácidos grasos y la relación de fosfolipasa A2, ácido araquidónico y agregación plaquetaria (7).

La oximetría de pulso es un auxiliar de fundamental importancia en la unidad de cuidados intensivos para detección y monitorización continua en nuestro medio en pacientes con embolismo graso (8).

La presencia de grasa en orina es un important apoyo en el diagnóstico aunque no es concluyente, actualmente el lavado broncoalveolar se ha utilizado en pacientes con sospecha clínica de embolismo graso encontrándose la prueba positiva para grasa o incluida en los macrófagos constituyendo otra alternativa para hacer diagnóstico de dicho síndrome (9).

Después de una larga revisión en la literatura publicada en los Estados Unidos de Norteamérica, se ha visto que la heparina de bajo peso molecular, actualmente es el tratamiento de elección en enfermedades de tipo trombótico (10).

El uso de la heparina se relaciona con dos tipos de trombocitopenia:

Tipo I, fisiopatológicamente ha mostrado ser causante de aumento del factor 4 de la heparina, el anticuerpo es reconocido por plaquetas FC gama receptores. La trombosis resulta más probablemente por activación de ambas plaquetas y células endoteliales (11).

La heparina de bajo peso molecular ha sido utilizada con éxito en la trombosis venosa en pacientes con várices y trombosis venosa superficial (12).

Aunque la terapia con heparina convencional está establecida en la prevención y tratamiento de enfermedades trombóticas, recientemente se han visto avances con importantes resultados con agentes introducidos a la clínica. Recientemente se ha demostrado que la anticoagulación ha reducido la incidencia trombótica y la recurrencia de dicha enfermedad.

Es considerada ahora el estandard en el tratamiento que se efectúa monitorización en el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT), ajustando las concentraciones de heparina en suero de .2 a .4 u/ml aunque la práctica más común es la prolongación de aPTT de 1.5 a 2.5 veces el valor normal de APTT. La heparina de bajo peso molecular minimiza los efectos adversos de la heparina.

Los inhibidores de trombina son investigados en síndromes coronarios, antes tratados con heparina convencional. La heparina de bajo peso molecular o inhibidores específicos de la orina de bajo peso molecular o inhibidores específicos de la trombina reemplazarán a la heparina en un futuro próximo.

MECANISMOS DE LA HEMOSTASIA

HEMOSTASIA Y COAGULACION DE LA SANGRE

El término hemostasia significa prevención de la pérdida de sangre. Siempre que un vaso se corta o desgarrá, se logra hemostasia por diversos mecanismos que incluyen: 1) espasmo vascular, 2) formación de un tapón de plaquetas, 3) coagulación de sangre, y 4) crecimiento de tejido fibroso dentro del coágulo sanguíneo para cerrar permanentemente la abertura creada en el vaso.

ESPASMO VASCULAR

Inmediatamente después que se ha cortado o roto un vaso sanguíneo, la pared del mismo se contrae; esto reduce espontáneamente el flujo de sangre por la rotura vascular. La contracción resulta de reflejos nerviosos y de espasmo miógeno local. Los reflejos nerviosos probablemente se inician por impulsos dolorosos nacidos del vaso traumatizado o de tejidos vecinos. Sin embargo, la mayor parte del espasmo probablemente resulte de la contracción miógena de los vasos sanguíneos. Este se inicia por lesión directa de la pared vascular, y probablemente origina la transmisión de potenciales de acción a lo largo de la pared del vaso en varios centímetros y produzca la contracción del mismo. Cuando mayor el traumatismo que sufre un corte neto suele sangrar mucho más que un vaso aplastado. Este espasmo vascular local dura hasta 20 minutos o media hora, tiempo en el cual pueden tener lugar los procesos ulteriores de taponamiento de plaquetas y coagulación de la sangre.

La utilidad del espasmo vascular como medio de hemostasia queda demostrada por un hecho: personas cuyas piernas han sido seccionadas por traumatismos que aplastan, a veces tienen un espasmo tan intenso de vasos de gran calibre (como la arteria tibial anterior) y no sufren grave pérdida de sangre.

FORMACION DEL TAPON DE PLAQUETAS

El segundo acontecimiento en la hemostasia es un intento de las plaquetas para taponar el desgarró de los vasos. Para comprender este fenómeno, importa conocer primero la índole de las plaquetas.

Las plaquetas son pequeños discos redondos u ovaless de 2 micras de diámetro. Son fragmentos de megacariocitos, células muy voluminosas de la serie hematopoyética formadas en la médula ósea. Las plaquetas son productos de rotura de los megacariocitos, células muy voluminosas de la serie granulocítica, formada en la médula ósea. Los megacariocitos se desintegran produciendo plaquetas mientras todavía están en la médula ósea y liberan dichas plaquetas hacia la sangre. La concentración normal de plaquetas en la sangre es del orden de 200 a 400 000 por mm³.

Mecanismo del tapón de plaquetas. La reparación con plaquetas de las aberturas vasculares se basa en varias funciones importantes de las propias plaquetas: cuando entran en contacto con una superficie mojable, como las fibras colágenas de la pared vascular, inmediatamente cambian muchísimo sus características. Empiezan a hincharse, adoptan formas irregulares con muchas prolongaciones irradiando de sus superficies, se vuelven viscosas, de manera que se pegan a las fibras colágenas y secretan grandes cantidades de ADP, a su vez actúa sobre las plaquetas vecinas para activarlas y la adhesividad de estas plaquetas adicionales hace que se adhieran a las plaquetas originalmente activadas. Por lo tanto, a nivel de cualquier desgarró de un vaso, la colágena expuesta de los tejidos subendoteliales desencadena un círculo vicioso de activación de un número creciente de plaquetas; éstas se acumulan para formar un tapón de plaquetas. Este es un tapón bastante laxo, pero suele lograr bloquear la pérdida de sangre. Durante el proceso de coagulación de la sangre que estudiaremos más tarde, se forma la substancia trombina y esto altera más las plaquetas para que se reúnan de manera irreversible, creando así un tapón

hermético y resistente.

Reparación del endotelio vascular por plaquetas. Frecuentemente se producen pequeños agujeros vasculares incluso a mitad de las células endoteliales delgadas. En ausencia de plaquetas, a veces escapa sangre a través de estos agujeros, en lugar de hacerlo entre las células endoteliales. Por otra parte, cuando hay plaquetas en la sangre, inmediatamente establecen coalescencia con la célula endotelial en la abertura del agujero y lo reparan, probablemente proporcionando materiales estructurales para restaurar la membrana.

Importancia de las plaquetas para cerrar agujeros vasculares. Si el desgarro producido por un vaso es pequeño, el tapón de plaquetas puede impedir la pérdida de sangre por completo; si el desgarro es grande, además del tapón de plaquetas se necesita que la sangre se coagule para interrumpir la hemorragia.

El mecanismo de taponamiento por plaquetas es muy importante para cerrar pequeñas roturas de vasos sanguíneos diminutos que ocurren centenares de veces cada día incluyendo las que se producen a través de las propias células endoteliales. Una persona que tiene muy pocas plaquetas sufre literalmente centenares de pequeñas hemorragias debajo de la piel y en todos sus tejidos internos, cosa que no ocurre en la persona normal.

El mecanismo de taponamiento por plaquetas no ocluye el propio vaso; simplemente los agujeros en el mismo, de manera que el vaso sigue funcionando normalmente. No ocurre así, en general, cuando se produce coagulación de la sangre.

COAGULACION EN EL VASO ROTO

El tercer mecanismo para hemostasia en la formación del coágulo sanguíneo. El coágulo empieza a desarrollarse en plazo de 15

20 segundos si el traumatismo de la pared vascular ha sido intenso o en uno a dos minutos si ha sido pequeño. Substancias activadoras procedentes de la pared vascular traumatizada y de las plaquetas y proteínas sanguíneas que se adhieren a la colágena de la pared lesionada, inician el proceso de coagulación.

En plazo de tres a seis minutos después de romperse el vaso, todo el extremo lesionado del mismo queda lleno de un coágulo. - Después de 30 minutos a una hora de coágulo se retrae; esto cierra más todavía el vaso. Las plaquetas desempeñan importante papel en esta retracción del coágulo, según veremos más tarde.

ORGANIZACION FIBROSA DEL COAGULO SANGUINEO

Una vez formado un coágulo sanguíneo, puede seguir dos caminos diferentes. Puede ser invadido por fibroblastos que más tarde forman tejido conectivo en todo el coágulo; o puede disolverse. El destino usual del coágulo que se forma en un pequeño agujero del vaso sanguíneo es la invasión por fibroblastos, empezando pocas horas después de formarse el coágulo, y la organización completa del coágulo en tejido fibroso en plazo de unos siete a 10 días. Por otra parte, cuando se coagula una masa voluminosa de sangre como la que ha escapado hacia los tejidos, substancias especiales del interior de los propios tejidos suelen activar el mecanismo que disuelve la mayor parte del coágulo, según se verá adelante.

MECANISMO DE COAGULACION DE LA SANGRE

Teoría básica. Se han descubierto más de 30 substancias diferentes que afectan la coagulación de la sangre, presentes en ella y en tejidos, unas estimulan la coagulación y se llaman procoagulantes; otras inhiben la coagulación y se llaman anticoagulantes.

Que la sangre coagule o no coagule depende de un equilibrio entre estos dos grupos de sustancias. Normalmente predominan los anticoagulantes y la sangre sin coagular, pero cuando se rompe un vaso la actividad de los procoagulantes en la zona lesionada es mucho mayor que la de los anticoagulantes, y se desarrolla un coágulo.

Mecanismo general. Casi todos los investigadores en el campo de la coagulación sanguínea están de acuerdo en que ésta ocurre en tres etapas principales:

En primer lugar, se forma una sustancia denominada activador de protrombina en respuesta a la rotura del vaso o la lesión de la propia sangre.

En segundo lugar, el activador de la protrombina cataliza la conversión de protrombina en trombina.

En tercer lugar, la trombina actúa como enzima para convertir el fibrinógeno en hilos de fibrina, que incluyen glóbulos rojos y plasma, para formar su propio coágulo.

Por desgracia son todavía muy dudosos los mecanismos detallados por virtud de los cuales se forma activador de protrombina. Por otra parte, los mecanismos por virtud de los cuales la protrombina se convierte en trombina, y la trombina actúa luego provocando los hilos de fibrina, se conocen mucho mejor. En consecuencia, nos ocuparemos primero del mecanismo básico por virtud del cual se forma el coágulo de la sangre, empezando por la conversión de la protrombina; luego trataremos de nuevo de las etapas iniciales del proceso de coagulación, por virtud de las que se forma activador de protrombina.

CONVERSION DE PROTROMBINA EN TROMBINA

Una vez que se ha formado el activador de protrombina, como

consecuencia de la rotura del vaso sanguíneo o de la lesión de las plaquetas en la sangre, convierte la protrombina en trombina, lo cual, a su vez, hace que se polimericen moléculas de fibrinógeno en hilos de fibrina en un plazo de 10 a 15 segundos. Por lo tanto, el factor que limita el ritmo de la coagulación de la sangre puede ser la formación de activador de protrombina y no las reacciones subsiguientes más allá de este punto.

Punto y trombina. La protrombina es una proteína plasmática, una globulina alfa, con peso molecular de 68 000. Existe en el plasma normal en concentración de aproximadamente 15 mg/100 mililitros. Es una proteína estable que puede desintegrarse fácilmente en compuestos más pequeños, uno de los cuales es la trombina, que tiene peso molecular de 33 700, casi exactamente la mitad de la protrombina.

La protrombina se forma continuamente a nivel del hígado y es utilizada también en forma continua en toda la economía para coagular la sangre. Si el hígado no produce protrombina, su concentración en el plasma cae en plazo de 24 horas hasta valores demasiado bajos para asegurar una coagulación normal de la sangre. El hígado necesita vitamina K para formar normalmente la protrombina; por lo tanto, la falta de la vitamina K, o la existencia de una enfermedad del hígado que impida la formación normal de protrombina, muchas veces puede disminuir la concentración sanguínea de protrombina hasta valores tan bajos que aparece una tendencia hemorrágica.

CONVERSION DE FIBRINOGENO A FIBRINA; FORMACION DEL COAGULO.

Fibrinógeno. El fibrinógeno es una proteína de alto peso molecular (340 000), presente en el plasma en cantidad de 100 a 700 mg/100 mililitros. La mayor parte, si no todo, del fibrinógeno de la sangre circulante se produce en el hígado, y las en-

grtmrfsfrd hepáticas a veces disminuyen la cantidad total de fi brinógeno circulante exactamente igual como las cantidades de - protrombina, según ya dijimos.

Dado su gran peso molecular, el fibrinógeno normalmente no escapa en cantidad apreciable hacia los líquidos intersticiales como constituye uno de los factores principales en el proceso de la coagulación, los líquidos intersticiales de ordinario coagulan poco o nada. Sin embargo, cuando la permeabilidad de los ca pilares se hace anormalmente elevada, el fibrinógeno aparece tan to en los líquidos tisulares como en la linfa en cantidades suficientes para coagularlos de la misma manera que coagulan el - plasma y la sangre completa.

Acción de la trombina sobre el fibrinógeno para producir fibrina. La trombina es una enzima proteínica con acción prote olítica. Actúa sobre el fibrinógeno suprimiendo dos péptidos de peso molecular bajo de cada molécula de fibrinógeno, y formando moléculas de monómero de fibrina, que tiene la capacidad automá tica de polimerizarse con otras moléculas de monómero de fibri na. Por lo tanto, un número elevado de moléculas de monómero de fibrina se polimerizan en unos segundos, constituyendo largos - hilos de fibrina que forman el retículo de coágulo. En las primeras etapas de esta polimerización, las moléculas de monómero de fibrina se unen unas a otras por enlaces de hidrógeno e hi- drógebos. Entonces las cadenas de polímero son débiles y pueden romperse fácilmente. Pero poco después otro factor globulínico del plasma, el factor estabilizante de fibrina, actúa como enzi ma para establecer enlaces covalentes entre las moléculas de mo número de fibrina, y también entre las cadenas de polímeros ve- cinos. Esto facilita mucho la producción de una red en tres dimensiones de hilos de fibrina y aumenta la resistencia de éstos.

Coágulo sanguíneo. El coágulo está formado por una red de hilos de fibra dispuestos en todas direcciones, que aprisionan

dentro de ella glóbulos sanguíneos, plaquetas y plasma. Los hilos de fibrina se adhieren a las superficies lesionadas de los vasos sanguíneos; así el coágulo sanguíneo se fija a las aberturas vasculares e impide la pérdida de sangre.

Retracción del coágulo; suero. Pocos minutos después de formado el coágulo empieza a retraerse y suele exprimir la mayor parte del plasma en un plazo de 30 a 60 minutos. El plasma eliminado por el coágulo recibe el nombre de suero; todo su fibrinógeno y gran parte de los demás factores de la coagulación han sido suprimidos; en esto el suero difiere del plasma. Por lo tanto, el suero no puede coagular por carecer de tales factores.

Por razones todavía no bien aclaradas, se necesitan gran número de plaquetas para que se produzca retracción del coágulo. Las micrografías electrónicas de las plaquetas en los coágulos sanguíneos demuestran que están unidas a los hilos de fibrina de manera que en realidad unen y juntan diferentes hilos. Además, las plaquetas contienen cantidades muy elevadas del compuesto adenosintrifosfato, rico en energía. Se ha supuesto interveniría reuniendo las moléculas sucesivas de los hilos de fibrina que provocaría una formación creciente de arrugas en los hilos, con lo cual disminuiría la longitud de los mismos y se exprimiría suero del coágulo.

Cuando el coágulo se retrae, los bordes del vaso sanguíneo desgarrados se reúnen probablemente contribuyendo así a la hemostasia final.

CIRCULO VICIOSO DE LA FORMACION DE COAGULO

Una vez iniciada la coagulación de la sangre, normalmente en unos minutos, se extiende a toda la sangre vecina. En otras palabras, el propio coágulo inicia un círculo vicioso, para -

provocar mayor coagulación. Una de las causas más importantes de ello es que la acción proteolítica de la trombina le permite actuar sobre varios de los demás factores de coagulación sanguínea, además de fibrinógeno. Por ejemplo, la trombina tiene acción proteolítica directa sobre la misma protrombina, tendiendo a transformarla en una cantidad mayor todavía de trombina; actúa también sobre algunos factores de la coagulación sanguínea a la que corresponde la formación de activador de protrombina. (Estos efectos, que estudiaremos en párrafos posteriores, incluyen: a) aceleración de las acciones de los factores VIII, IX, X, XI y XII, y b) agregación de plaquetas. Una vez alcanzado un valor crítico de trombina, se establece un círculo vicioso que hace que produzca mayor cantidad de trombina y la coagulación de la sangre prosigue hasta que interviene algo que interrumpe el fenómeno.

BLOQUEO DEL CRECIMIENTO DEL COAGULO POR EL FLUJO

Por fortuna, cuando se produce un coágulo, el círculo vicioso de la formación continuada de coágulo sólo tiene lugar si la sangre se lleva la trombina y otros procoagulantes liberados durante el proceso de coagulación, alejándolos tan rápidamente que su concentración no puede aumentar con rapidez suficiente para fomentar una mayor coagulación. Así pues, la extensión del coágulo casi siempre se interrumpe cuando entra en contacto con la sangre que está fluyendo a una velocidad mayor de cierto límite.

Además, por fortuna, el proceso de coagulación no se va propagando automáticamente hasta que las concentraciones de procoagulantes se elevan por encima de un valor crítico. A concentraciones mayores muchas sustancias inhibitoras de la sangre, algunas de las cuales estudiaremos más tarde en este mismo capítulo, siguen bloqueando las acciones de los procoagulantes, o destruyéndolos. Además, el sistema reticuloendotelial en parti-

cular el del hígado y médula ósea, suprimen la mayor parte de - factores procoagulantes circulantes en un plazo de pocos minutos.

INICIACION DE LA COAGULACION:
FORMACION DE UN ACTIVADOR DE PROTROMBINA

Ahora que ya hemos considerado el proceso de coagulación - iniciado por la conversión de protrombina en trombina, hemos de ocuparnos de los mecanismos más complejos que inician la activación de la protrombina. Estos mecanismos pueden ponerse en marcha por traumatismos a los tejidos, traumatismos a la sangre o contacto de la sangre con sustancias especiales como la colágena fuera del endotelio vascular. En cada caso originan la formación de activador de protrombina, el iniciador inmediato de la activación de protrombina.

Hay dos maneras básicas de iniciar la formación de activador de protrombina y, por lo tanto, de iniciar la coagulación : 1) por la vía extrínseca que empieza con traumatismo a los tejidos fuera de los vasos sanguíneos, o 2) por la vía intrínseca, que empieza en la propia sangre.

En ambos casos una serie de proteínas plasmáticas (especialmente globulinas beta) desempeñan papeles esenciales. Estas, junto con otros factores ya estudiados que entran en el proceso de coagulación, se denominan factores de coagulación sanguínea, y en su mayor parte se identifican con números romanos, según señala el cuadro 9-1. En las secciones que se ocupan de las vías intrínsecas y extrínsecas consideraremos específicamente el factor V de coagulación de la sangre y los factores de VII a XII.

EL MECANISMO EXTRINSECO PARA INICIAR LA COAGULACION

El mecanismo extrínseco para iniciar la formación de activa

dor de protrombina empieza cuando la sangre entra en contacto - con tejidos traumatizados y tienen lugar según las siguientes - tres etapas fundamentales.

1) Liberación de factor tisular y fosfolípidos tisulares. El tejido traumatizado libera dos factores que inician el proceso de coagulación. Estos son: a) factor tisular, una enzima proteolítica, y b) fosfolípidos tisulares, principalmente fosfolípidos de las membranas de las células tisulares.

2) Activación del factor X para formar factor X activado— papel del factor VII y del factor tisular. La enzima proteolítica del factor tisular forma complejos con el factor VII de coagulación y este complejo, en presencia de fosfolípidos tisulares, actúa sobre el factor X para formar factor X activado.

3) Efecto del factor X activado para formar activador de - protrombina -papel del factor V-. El factor X activado inmediatamente forma complejo con los fosfolípidos tisulares liberados por el tejido traumatizado y también con factor V para formar el complejo denominado activador de protrombina. En plazo de 10 a 15 segundos éste rompe la protrombina para formar trombina, y el proceso de coagulación sigue en la forma ya explicada.

EL FACTOR INTRINSECO PARA INICIAR LA COAGULACION

El segundo mecanismo para iniciar la formación de activador de protrombina y, por lo tanto, para iniciar la coagulación, empieza con el traumatismo a la propia sangre y continúa siguiendo la serie siguiente de reacciones en cascada:

1) Activación de factor VII y liberación de los fosfolípidos de plaquetas por trauma a la sangre. El trauma que sufre la sangre altera dos factores importantes de coagulación en ella -factor XII y plaquetas-. Cuando el factor XII se perturba, co-

mo ocurre cuando entra en contacto con la colágena o con una su superficie mojable como el vidrio, adopta una nueva configuración que lo convierte en una enzima proteolítica llamada "factor XII activado".

Simultáneamente el traumatismo de la sangre también lesiona las plaquetas, bien sea por adherencia a la colágena o a una superficie mojable (o por lesiones en otras formas) y esto libera fosfolípido de plaquetas, llamado frecuentemente factor III de plaquetas, que también desempeña su papel en reacciones posteriores de la coagulación.

2) Activación de factor XI. El factor XII activado actúa sobre el factor XI para activarlo también, lo cual constituye la segunda etapa en la vía intrínseca.

3) Activación de factor IX por factor XI activado. El factor XI activarlo también.

4) Activación de factor X -papel de factor VIII-. El factor IX activado, actuando junto con el factor VIII y con los fosfolípidos de las plaquetas procedentes de plaquetas traumatizadas, activa el factor X. Claro está, cuando hay poco factor VIII o pocas plaquetas esta etapa resulta deficiente. El factor VIII es el que falta en la persona que sufre hemofilia clásica, por cuyo motivo se llama factor antihemofílico. Las plaquetas son el factor de coagulación que falta en la enfermedad hemorrágica - llamada trombocitopenia.

5) Acción de factor X activado para formar activador de protrombina -papel de factor V-. Esta etapa en la vía intrínseca es esencialmente la misma que la última etapa de la vía extrínseca, o sea que el factor X activado se combina con el factor V y los fosfolípidos de las plaquetas para constituir el complejo llamado activador de protrombina. La única diferencia es

que los fosfolípidos en este caso provienen de las plaquetas - traumatizadas, más bien que de los tejidos lesionados. El activador de protrombina, a su vez, inicia al cabo de unos segundos la rotura de la protrombina para formar trombina, iniciando así el proceso final de la coagulación en la forma antes descrita.

PAPEL DE LOS IONES DE CALCIO EN LAS VIAS INTRINSECA Y EXTRINSECA

Excepto por las dos primeras etapas de la vía intrínseca, se necesitan iones de calcio para proseguir todas las reacciones. Por lo tanto, en ausencia de iones de calcio no tiene lugar la coagulación de la sangre.

Por fortuna, en el cuerpo vivo la concentración de ion calcio nunca cae por debajo de valores suficientes, y nunca disminuye tanto que afecte de manera importante la cinética de la coagulación sanguínea. El motivo de ello es que mucho antes que la concentración de ion cálcico pueda alcanzar este valor bajo, la concentración reducida de iones de calcio mata a la persona causándole tetania muscular en todo el cuerpo, especialmente en los músculos respiratorios.

Por otra parte, cuando se extrae sangre puede evitarse que coagule disminuyendo la concentración de iones de calcio por debajo del umbral necesario para la coagulación; esto se logra desionizando el calcio al hacerlo reaccionar con sustancias como el ion citrato, o precipitándolo con sustancias como el ion oxalato.

RESUMEN DE LA INICIACION DE LA COAGULACION DE LA SANGRE

De los esquemas presentados de los sistemas intrínsecos y ex

trínseco para iniciar la coagulación de la sangre se deduce que ésta comienza después de romperse los vasos sanguíneos por ambas vías. El factor tisular y los fosfolípidos tisulares inician la vía extrínseca, mientras que el contacto de factor XII y plaquetas con colágena en la pared vascular inicia la vía intrínseca.

El contraste, cuando se extrae sangre del cuerpo y se conserva en el tubo de ensayo, es la vía intrínseca solamente la que ha de desencadenar la coagulación. Esta suele resultar del contacto del factor XII y plaquetas como la pared del tubo, que activa ambos e inicia el mecanismo intrínseco. Si la superficie del tubo realmente "no se moja" como ocurre con una superficie siliconizada, la coagulación de la sangre a veces puede evitarse durante una hora o más.

Finalmente, la coagulación intravascular en ocasiones tiene lugar por factores diversos que activan la vía intrínseca. - Por ejemplo, reacciones de antígeno-anticuerpos a veces inician el proceso de coagulación lo mismo que algunas drogas o restos circulantes que pueden haber penetrado en la circulación.

Una diferencia especialmente importante entre las vías intrínsecas y extrínseca es que la extrínseca es de tipo explosivo; una vez iniciada su rapidez de producción sólo está limitada por la cantidad de factor tisular y de fosfolípidos tisulares liberados por los tejidos traumatizados y por las cantidades de factores X, VII y V en la sangre. Cuando hay un traumatismo tisular intenso, la coagulación puede presentarse en plazo tan breve como son 15 segundos. Por otra parte, la vía intrínseca es mucho más lenta de proceder; suele necesitar de uno a tres minutos para provocar la coagulación. También varios inhibidores en la sangre crean obstáculos a lo largo de la vía intrínseca. En ocasiones, estos inhibidores pueden bloquear totalmente la vía intrínseca, estudiaremos algunos de ellos más tarde en este -

mismo capítulo.

PREVENCIÓN DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA EN EL SISTEMA VASCULAR
NORMAL-ANTICOAGULANTES INTRAVASCULARES

Factores de la superficie endotelial. Probablemente los dos factores más importantes para evitar la coagulación en el sistema vascular normal sean la lisura del endotelio, que impide la activación de contacto no molecular de proteína cargada negativamente adsorbida a la superficie interna del endotelio que repele los factores de coagulación en las plaquetas con lo cual impide la activación de la coagulación. Cuando la pared endotelial es lesionada, pierden su lisura y su carga eléctrica negativa, lo cual se cree ayuda a activar el factor XII y a poner en marcha la vía intrínseca de coagulación. Y si el factor XII entra en contacto con la colágena subendotelial, el efecto específico de esta interacción es un iniciador poderoso de la coagulación.

Antitrombina y acción antitrombínica de la fibrina. Entre los anticoagulantes más importantes de la sangre se hallan los que extraen trombina de la misma. Los dos más poderosos son los hilos de fibrina formados durante el proceso de coagulación, y una globulina alfa denominada antitrombina III.

Cuando se está formando un coágulo, del 85 al 90 por 100 de la trombina producida (partiendo de la protrombina) es adsorbida por los hilos de fibrina que se van produciendo. Esto, claro está, impide la difusión de la trombina hacia el resto de la sangre y, por lo tanto, excluye la difusión excesiva del coágulo.

La protrombina que no se adsorbe a los hilos de fibrina se combina, que por un proceso de fijación bloquea el efecto de la trombina sobre el fibrinógeno y luego inactiva la trombina uni-

da durante los siguientes 12 a 20 minutos.

Heparina. La heparina, anticoagulante poderoso, es un polisacárido conjugado que se encuentra en el citoplasma de diversas células, incluyendo el citoplasma de animales unicelulares. Por lo tanto, la heparina probablemente sea producida por células muy diferentes en el cuerpo humano, aunque se han encontrado cantidades particularmente elevadas en las células cebadas localizadas en el tejido conectivo pericapilar de toda la economía. Las células basófilas de la sangre, que funcionalmente parecen casi idénticas a las células cebadas, posiblemente también liberen pequeñas cantidades de heparina hacia el plasma.

Las células cebadas son extraordinariamente abundantes en el tejido que rodea los capilares del pulmón y, en menor grado, los del hígado. Se comprende porqué podrían necesitarse grandes cantidades de heparina en estas zonas, ya que los capilares de pulmón e hígado reciben muchos coágulos embólicos formados cuando la sangre venosa circula lentamente, una producción suficiente de heparina podría evitar el crecimiento ulterior de tales coágulos.

La concentración de heparina en la sangre normal se ha estimado que es hasta de 0.01 mg por 100 ml de sangre. Aunque esta concentración es de 10 a 100 veces menor que la utilizada generalmente en clínica para evitar la coagulación de la sangre, probablemente baste para ayudar a prevenir la coagulación sanguínea en el sistema circulatorio normal, ya que en estado normal sólo se forman cantidades pequeñas de procoagulantes y, por lo tanto, cantidades muy pequeñas de heparina pueden bastar para evitar la coagulación.

Mecanismo de acción de la heparina. Todavía no conocemos bien los diferentes mecanismos por virtud de los cuales la heparina impide la coagulación de la sangre. Sin embargo, sabemos -

que intervienen por lo menos estos cuatro:

Primeramente la heparina impide la formación de activador de protrombina por la vía intrínseca cuando los procoagulantes de esta vía existen en concentración baja. Actúa en varias etapas de la vía.

En segundo lugar, la heparina, junto con un cofactor de al búmina, inhibe la acción de la trombina sobre el fibrinógeno y, por lo tanto, impide la conversión del fibrinógeno en anillos de fibrina.

En tercer lugar, la heparina aumenta la rapidez con la cual la trombina actúa con la antitrombina; por lo tanto, ayuda a in activar la trombina.

En cuarto lugar, la heparina aumenta la cantidad de trombi na adsorbida por fibrina.

LISIS DE COAGULOS SANGUINEOS: PLASMA

Las proteínas plasmáticas contienen una euglobulina denominada plasminógeno o profibrinolisisina que, una vez activada, se transforma en la plasmina o fibrinolisisina. La plasmina es una enzima proteolítica parecida a la tripsina, la enzima digestiva más importante de la secreción pancreática. Digiere los anillos de fibrina y también otras substancias de la sangre vecina, como fibrinógeno, factor V, factor VII, protrombina y factor XII. Por lo tanto, siempre que se forma plasmina en la sangre puede causar lisis de un coágulo y también destrucción de los factores de coagulación, con lo cual hace que la sangre sea hipocoagulable.

Activación de la plasmina y lisis de coágulos.

Cuando se forma un coágulo, gran cantidad de plasminógeno se incorpora en el mismo junto con otras proteínas plasmáticas. Sin embargo, no se transforma en plasmina, y no produce lisis del coágulo si no es activado. Por fortuna, los tejidos contienen sustancias que pueden activar el plasminógeno transformándolo en la plasmina. De hecho, incluso la propia trombina puede activar el plasminógeno, en plazo de unos o dos días después que se ha escapado la sangre a un tejido y ha coagulado, estos activadores provocan la formación de plasmina, que, a su vez, disuelve el coágulo.

Los coágulos que se producen dentro de los vasos sanguíneos también pueden disolverse, aunque esto ocurre menos frecuentemente que la disolución de los coágulos en los tejidos. Esto ilustra también que hay sistemas activadores dentro de la propia sangre.

Se ha descubierto que un activador llamado urocinasa en la orina, se cree que tiene importancia para la lisis de coágulos que se desarrollen en el sistema urinario. Es posible que la urocinasa también intervenga como activador intravascular antes de ser eliminada por los riñones con la orina.

Algunas bacterias también liberan enzimas activadoras; por ejemplo, los estreptococos producen una sustancia llamada estreptocinasa que actúa sobre el plasminógeno para producir plasmina. Cuando se produce infección estreptocócica de los tejidos la plasmina generada en respuesta a la estreptocinasa disuelve la linfa coagulada en los tejidos y en los líquidos tisulares coagulados, y permite que los estreptococos se difundan ampliamente por los tejidos, en lugar de quedar bloqueados por el "ta bicamiento" del cuerpo.

Significación del sistema de fibrinolisis. La lisis de los coágulos sanguíneos permite el aclaramiento lento (en varios días) de la sangre extraña a nivel de los tejidos, y en unos pocos casos también permite la reabertura de vasos coagulados. Por desgracia, es muy raro lograr la reabertura de vasos de gran calibre. Quizá la función importante del sistema de fibrinolisis sea suprimir coágulos muy pequeños de los millones de pequeños vasos periféricos que acabarían por quedar obstruidos si no hubiera algún sistema encargado de su limpieza.

PROCESOS QUE PUEDEN ORIGINAR HEMORRAGIA EXCESIVA EN EL HOMBRE

La hemorragia excesiva puede resultar de deficiencia de cualquiera de los diferentes factores de coagulación de la sangre. Hay tres tipos particulares de tendencia hemorrágica que han sido estudiados con mayor detalle: 1) la hemorragia causada por deficiencia de vitamina K; 2) la hemofilia y 3) la trombocitopenia (deficiencia de plaquetas).

DISMINUCIÓN DE PROTROMBINA, FACTOR VII, FACTOR IX Y FACTOR X, DEFICIENCIA DE VITAMINA K.

La hepatitis, la cirrosis, la atrofia amarilla aguda y otras enfermedades del hígado pueden deprimir la producción de protrombina y factores VII, IX y X hasta el punto que el paciente presente tendencia a las hemorragias graves.

Otra causa de disminución de las concentraciones de estas sustancias es la deficiencia de vitamina K. La vitamina K es necesaria para algunas etapas intermedias en la formación de todas ellas. Por suerte, la vitamina K es sintetizada en el tubo digestivo por bacterias, de manera que raramente o nunca se produce deficiencia de vitamina K por ausencia de la misma en la

dieta. Pero tal deficiencia es consecuencia frecuente de una - malabsorción de las grasas a nivel del tubo digestivo, porque la vitamina K es insoluble y de ordinario es absorbida hacia la sangre junto con la grasa.

Una de las causas más frecuentes de deficiencia de vitamina K es la incapacidad del hígado para mandar bilis al tubo digestivo (lo cual ocurre a consecuencia de obstrucción de los -- conductos biliares o como resultado de enfermedad hepática), ya que la falta de bilis impide la digestión y absorción de las grasas. Por lo tanto, las enfermedades hepáticas muchas veces disminuyen la producción de protrombina y otros factores, por malabsorción de la vitamina K y por disfunción de las células hepáticas. En consecuencia, se inyecta vitamina K a todos los enfermos hepáticos o que sufren obstrucción de conductos biliares, antes de someterlos a cualquier intervención quirúrgica. De ordinario, la vitamina K se da a un enfermo en deficiencia cuatro a ocho horas antes de operarlo; si la actividad de las células parenquimatosas hepáticas es por lo menos 50 a 100, se producirán proconvertina y protrombina suficientes para evitar la hemorragia excesiva durante la intervención.

HEMOFILIA

El término hemofilia se emplea en forma un poco amplia para indicar diversos trastornos hereditarios de la coagulación, todos ellos con el común denominador de tendencia hemorrágica difícil de distinguir. Las tres causas más frecuentes de síndrome hemofílico son las deficiencias de: 1) factor VIII (hemofilia - clásica) - aproximadamente 83 por 100 del total; 2) factor IX - aproximadamente 15 por 100, y 3) factor XI - aproximadamente 2 por 100.

Muchos pacientes con hemofilia mueren en fase temprana de la vida, pero muchos otros con hemorragias menos intensas tic-

nen una vida de duración normal. Es muy frecuente que las articulaciones sufran graves trastornos por hemorragias repetidas en su interior después de ejercicio físico o de traumatismo.

Sea cual sea el tipo exacto de hemofilia, la transfusión de plasma fresco normal, o del factor de coagulación purificado correspondiente -factor VIII para la hemofilia clásica- a una persona hemofílica suele aliviar su tendencia hemorrágica durante unos días.

TROMBOCITOPENIA

La trombocitopenia es la presencia de un número muy pequeño de plaquetas en el sistema circulatorio. Las personas con trombocitopenia tienen tendencia a sangrar como los hemofílicos pero la hemorragia suele ser de pequeños capilares en lugar de proceder de vasos grandes, como ocurre en los hemofílicos. En consecuencia, pueden producirse pequeñas hemorragias puntiformes en todos los tejidos de la economía. La piel de estos enfermos presenta gran número de pequeñas manchas purpúricas que han dado al proceso el nombre de púrpura trombocitopénica. Recuérdese que las plaquetas tienen importancia especial para la reparación de pequeños desgarros en los capilares y otros vasos mínimos. De hecho, las plaquetas pueden aglutinarse cerrando tales desgarros sin producir verdaderos coágulos.

No suele producirse hemorragia hasta que el número de plaquetas en la sangre baja hasta menos de un valor crítico de aproximadamente 50 000 por milímetro cúbico, en lugar del normal de 200 000 a 400 000. Los valores muy bajos, como de 10 000 por milímetro cúbico, suelen causar la muerte.

Incluso sin proceder a recuentos específicos de plaquetas - de la sangre a veces puede demostrarse la existencia de trombocitopenia.

topenia simplemente observando si el coágulo de la sangre se re trae o no, pues, como ya dijimos, la retracción del coágulo depende de la presencia de gran número de plaquetas aprisionadas en la red de fibrina del mismo.

La mayor parte de personas con trombocitopenia sufren la en fermedad denominada trombocitopenia idiopática, que significa - simplemente "trombocitopenia de causa desconocida". Sin embargo en los últimos años se ha descubierto que en la mayor parte de estas personas hay anticuerpos específicos que están destruyendo las plaquetas. A veces se han desarrollado a consecuencia de transfusiones de autoinmunidad de la persona para sus propias - plaquetas, fenómenos de causa desconocida.

Además de la trombocitopenia idiopática, pues estar muy - disminuido el número de trombocitos (plaquetas) de la sangre por una anomalía que cause aplasia de la médula ósea. Por ejemplo, la lesión por irradiación de la médula ósea, la aplasia de la - misma dependiente de hipersensibilidad a medicamentos, e incluso la anemia perniciosa, todas pueden originar una disminución suficiente del total de plaquetas para que se produzcan hemorragias trombocitopénicas.

Muchas veces en el paciente trombocitopénico puede aliviar se la tendencia hemorrágica durante uno a cuatro días adminis-trándole transfusiones de sangre completa. Para ello hay que quitar sangre del donador recibiendo en un recipiente siliconizado y luego inyectarse, de manera que las plaquetas se lesionen lo menos posible. La cortisona, que suprime las reacciones inmunes, muchas veces es beneficiosa en el tipo idiopático de trombocitopenia. La esplenectomía suele ayudar porque el bazo suprime gran número de plaquetas de la sangre, en particular las le-tionadas.

PROCESOS TROMBOEMBOLICOS EN EL HOMBRE

Trombos y émbolos. Un coágulo anormal que ocurre dentro de un vaso sanguíneo recibe el nombre de trombo. Una vez producido el coágulo, el paso continuado de la sangre a lo largo del mismo tiene tendencia a desintegrarlo separándolo de su punto de fijación; estos coágulos libres flotantes reciben el nombre de émbolos. Los émbolos generalmente no interrumpen su circulación hasta que llegan a un punto estrecho del sistema circulatorio. Así, los émbolos nacidos de arterias voluminosas o del corazón izquierdo acaban bloqueando pequeñas arterias o arteriolas. Por otra parte, los émbolos nacidos del sistema venoso o en el corazón derecho pasan a los vasos del pulmón originando embolias pulmonares.

Causas de procesos tromboembólicos. Las causas de los procesos tromboembólicos en el hombre suelen ser de dos tipos en primer lugar, cualquier superficie rugosa de un vaso -como pueden producirla la arteriosclerosis, una infección o un traumatismo- tiene tendencia a iniciar el proceso de coagulación. En segundo lugar, la sangre muchas veces se coagula cuando circula muy lentamente por los vasos, pues se están formando continuamente pequeñas cantidades de trombina y otros procoagulantes. Estos suelen suprimirse de la sangre por las células retículoendoteliales, principalmente las células de Kupffer del hígado. Si la sangre circula demasiado lentamente, la concentración de procoagulantes en zonas locales muchas veces alcanza valores suficientes para iniciar la coagulación, cuando la sangre fluye rápidamente éstos se mezclan de inmediato con grandes volúmenes de sangre y nunca alcanza la concentración suficiente para iniciar coagulaciones.

TROMBOSIS FEMORAL Y EMBOLIA PULMONAR MASIVA

Como la coagulación casi siempre se produce cuando la circulación sanguínea queda bloqueada en cualquier vaso de la economía, la inmovilidad de los pacientes encamados y la costumbre de levantar sus rodillas con almohadas muchas veces originan estasis de sangre en una o más venas de las piernas, durante una hora o más. Luego el coágulo crece en todas direcciones, especialmente una hora o más. Luego el coágulo crece en todas direcciones, especialmente en la de la sangre que se desplaza lentamente, a veces creciendo en toda la longitud de las venas de la pierna o incluso llegando a la vena iliaca primitiva y la cava inferior. Luego, aproximadamente una vez de cada 10, el coágulo se desprende de sus inserciones a la pared venosa y flota libremente en la sangre, de la vena basta alcanzar la parte derecha del corazón, y de allí las arterias pulmonares, donde causa embolia pulmonar masiva. Si el coágulo es suficientemente voluminoso para ocluir ambas arterias pulmonares, la muerte es inmediata, si sólo queda bloqueada una arteria pulmonar o una rama menor de la misma, quizá no se produzca la muerte, o sólo venga después de horas o días por el crecimiento ulterior del coágulo dentro de los vasos pulmonares.

COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA

En ocasiones, el mecanismo de coagulación se activa en amplias zonas de la circulación originando el trastorno llamado coagulación intravascular diseminada. Con frecuencia los coágulos son pequeños, pero muy numerosos, y bloquean gran parte de los vasos sanguíneos periféricos menores. Este efecto ocurre sobre todo en el choque septicémico, cuando bacterias circulantes o toxinas bacterianas -especialmente endotoxinas- activan los mecanismos de coagulación. El taponamiento de los pequeños vasos periféricos disminuye considerablemente el aporte de oxígeno

no y otros nutrientes a los tejidos, situación que empeora mucho el cuadro del choque. Es en parte por este motivo que el choque septicémico, en su plenitud, causa la muerte de 85 por 100 o más de los pacientes.

Un efecto particular de la coagulación intravascular diseminada es que el paciente muchas veces empieza a sangrar. El motivo de ello es que se han consumido tantos factores de coagulación (por el proceso de coagulación difuso que tuvo lugar) que quedan demasiado pocos procoagulantes para permitir que tenga lugar la hemorragia normal de la sangre restante.

ANTICOAGULANTES PARA USO CLINICO

En algunos procesos de tromboembólicos, interesa retrasar la coagulación en cierto grado. Por lo tanto, se han utilizado varios anticoagulantes para tratar estas enfermedades. Los más útiles en clínica son la heparina y el dicumarol.

HEPARINA COMO ANTICOAGULANTE INTRAVENOSO

La heparina del comercio se extrae de tejidos animales, sobre todo pulmonares, y se prepara en forma casi pura. La inyección de cantidades relativamente pequeñas, aproximadamente medio a 1 mg por Kg de peso corporal, hace que el tiempo de coagulación de la sangre aumente desde el valor normal de aproximadamente seis minutos hasta 30 o más minutos. Este cambio del tiempo de coagulación se produce instantáneamente, con lo cual se evita de inmediato el desarrollo progresivo de un proceso tromboembólico.

La acción de la heparina dura unas tres o cuatro horas. Se cree que la heparina inyectada es destruida por una enzima de la

sangre conocida por heparinasa. Gran parte de la heparina inye
tada es captada por las células reticuloendoteliales, difunde -
hacia los líquidos intersticiales y, por lo tanto, no queda dis
ponible como anticoagulante sanguíneo.

En el tratamiento de un paciente mediante heparina, a ve
ces ésta se administra en exceso y se producen crisis hemorrági
cas graves. En tales circunstancias la protamina actúa especi
ficamente como antiheparínicos, y el mecanismo de coagulación se
normaliza administrando estas substancias. Probablemente se com
binen con la heparina y la inactiven porque son portadoras de -
carga eléctrica positiva, mientras que la heparina tiene carga
eléctrica negativa.

Cuando se administra Dumacurool a un enfermo, las concentra
ciones plasmáticas de protrombina y factores VII, IX y X, todos
formados en el hígado, empiezan a disminuir, indicando que el -
Dicumarol tiene intenso efecto depresor sobre la formación hepá
tica de todos estos compuestos. El dicumarol actúa así por com
petencia con la vitamina K a nivel de sitios de reacción en el
proceso intermedio de formación de protrombina, y los otros tres
procoagulantes, bloqueando, por tanto, la acción de la vitamina
K.

Después de administrar una dosis eficaz de dicumarol, la -
actividad coagulante de la sangre disminuye hasta aproximadamen
te 50 por 100 de la normal en plazo de 12 horas, y llega hasta
aproximadamente 20 por 100 de lo normal a las 24 horas. En otras
palabras, el proceso de coagulación no queda bloqueado inme
diatamente sino que debe esperarse a que se consuman la protrom
bina y otros factores que ya se hallaban en el plasma. La coagu
lación se normaliza uno a tres días después de interrumpir el -
tratamiento.

PREVENCIÓN DE LA COAGULACIÓN DE LA SANGRE FUERA DEL CUERPO

Aunque la sangre extraída del cuerpo normalmente coagula en tres a seis minutos, la conservada en recipientes siliconizados muchas veces no coagula hasta después de una hora o más. El motivo de este retraso en la coagulación es que al preparar las superficies de los recipientes con silicona se evita la activación de contacto, con rápida producción de coágulos.

La heparina puede utilizarse para evitar la coagulación de la sangre fuera del cuerpo, como dentro del mismo, y a veces se emplea en todas las intervenciones quirúrgicas en las cuales se hace pasar la sangre a través de una máquina de corazón-pulmón, y luego de nuevo se devuelve al paciente.

En este caso la cantidad de heparina que debe administrarse es de 3 a 5 mg por Kg de peso corporal.

Para evitar la coagulación de la sangre fuera del cuerpo, pueden utilizarse diversas sustancias que disminuyen la cantidad de iones de calcio. Por ejemplo, los compuestos solubles de oxalato mezclados en muy pequeña cantidad con una muestra de sangre precipitan el calcio en forma de oxalato cálcico, y así disminuyen la concentración de ion calcio hasta el punto que la coagulación de la sangre se bloquea.

Un segundo agente que impide la ionización del calcio, y así evita la coagulación, es el citrato potásico, sódico o amónico. Los iones de citrato se combinan con el calcio de la sangre para producir un compuesto de calcio no ionizado; la falta de calcio iónico impide la coagulación. Los anticoagulantes a base de citrato tienen sobre los de oxalato la gran ventaja de que estos últimos son tóxicos. (13)

HEPARINA

Historia. En 1916 el estudiante de medicina McLean, mientras investigaba la naturaleza de procoagulantes solubles en éter, hizo el hallazgo fortuito de un fosfolípico anticoagulante. Poco después un mucopolisacárido hidrosoluble que se denominó heparina por su abundancia en el hígado fue descubierto por Howell (1922), en cuyo laboratorio McLean había trabajado (véase Jaques, 1978). El uso de heparina in vitro para evitar la coagulación de sangre vertida llevó a su uso in vivo para tratar la trombosis venosa. El progreso de la purificación de los extractos de tejidos en Canadá y Suecia permitió realizar ensayos clínicos con grandes dosis de heparina en 1938. Aunque la sugerencia de Best, en 1948, de que los inhibidores endógenos que mantienen fluida a la sangre podrían tener utilidad clínica presagió la posibilidad del tratamiento con dosis pequeñas de heparina, la eficacia de este procedimiento no se demostró hasta más de 20 años después. Estudios in vitro de Wessler y Yin en 1970, y ensayos clínicos de Kakkar y col. en 1973, abrieron el camino a este importante progreso en el uso de la heparina como tratamiento anticoagulante.

Química y origen. La heparina es un grupo heterogéneo de mucopolisacáridos aniónicos de cadena recta, llamados glucosaminoglicanos, cuyo peso molecular promedio es de 15,000 daltons (Jaques, 1977). Menos del 1% de los glucosaminoglicanos nativos obtenidos por hidrólisis alcalina de un núcleo proteico conjugado de unión covalente es heparina. La comercial consiste en polímeros de dos unidades repetidas de disacáridos: ácido D-glucosamina-L-idurónico y ácido D-glucosamina-D-glucurónico. En la estructura que aparece a continuación la unidad superior de disacáridos se compone de un ácido idurónico y de un resto de glucurónico y glucosamina. Casi todas las muestras de heparina sódica contienen de 8 a 15 secuencias de cada unidad de disacáridos.

dos, pero no necesariamente en proporciones iguales. La heparina es muy ácida por su contenido de grupos sulfato y ácido carboxílico de unión covalente. Sulfamidas y sulfato ésteres se forman en las posiciones 2 y 6, respectivamente, de la glucosamina y un sulfato éster se encuentra también en el grupo 2-OH - del ácido idurónico (Kiss, 1976).

La heparina comercial se prepara con pulmón bovino y mucosa intestinal porcina, pero también puede obtenerse de ovejas y ballenas. Aunque la heparina de mucosa porcina es más potente en su actividad antifactor Xu y su actividad lipopolítica (véase más adelante) que la de pulmón bovino todas las heparinas son biológicamente equivalentes. Sin embargo, la frecuencia de trombocitopenia es menor con heparina de mucosa porcina (Powers y col. 1979). Como la heparina originada en tejidos de mamíferos no es abundante, polímeros sulfatados semisintéticos se han preparado con disacáridos compuestos de D-glucosamina y ácido D-glucurónico. Estos "heparinoides" tienen gran actividad anticoagulante y lipopolítica, pero su utilidad clínica no se ha estudiado.

Existencia y función fisiológica. La heparina existe intracelularmente en los tejidos de mamíferos que contienen mastocitos, pero solamente en una forma macromolecular de 750 000 daltons, por lo menos. Esta heparina "grande" tiene solamente del 10 al 20% de la actividad anticoagulante de la heparina comercial. El heparan sulfato, un compuesto similar al sulfato de heparina (en nombre y química) pero con menor actividad anticoagulante, es un componente ubicuo en la superficie celular de los mamíferos (Lindahl y col. 1977). Cuando la heparina nativa se libera de su estado ligado e inactivo en los gránulos metacromáticos de los mastocitos, es ingerida y rápidamente destruida por los macrófagos (Weller y col. 1978). Como la heparina no puede detectarse en la sangre circulante y es inactiva en su forma tisular, su función fisiológica es todavía desconocida.

Propiedades farmacológicas

Cuando se inyecta por vía intravenosa, la heparina tiene - dos efectos farmacológicos principales: deterioro de la coagulación sanguínea y reducción de la concentración plasmática de - triglicéridos.

Acción sobre la coagulación sanguínea y la antitrombina III. El efecto anticoagulante de la heparina es esencialmente inmediato y se produce in vitro e in vivo. La heparina actúa indirectamente por medio de un cofactor plasmático. El cofactor de la heparina, o antitrombina III es una alfa, globulina y un inhibidor de la proteasa que neutraliza varios factores coagulantes activados: XIIA, calicreína (factor de Fletcher activado), XIa, IXa, - Xa, IIa y XIIIa. Aunque se creía que la antitrombina III era la única macromolécula capaz de inactivar la trombina, se sabe ahora que otras proteínas plasmáticas poseen esta actividad. Las mismas incluyen los inhibidores generales de las proteasas, alfa₁ - antitripsina y alfa₂ -macroglobulina. La antitrombina III forma complejos irreversibles con la trombina, y en consecuencia ambas proteínas son inactivadas (Seegers, 1978). La heparina acelera - marcadamente la velocidad, pero no el grado de esta reacción (Barrrowcliffe y col., 1978). Un complejo ternario forma aparentemente entre la heparina, la antitrombina III y los factores de la - coagulación (Pomerantz y Owen, 1978). Bajas concentraciones de heparina aumentan la actividad de la antitrombina III, particularmente contra el factor Xa y la trombina; esto es la base de la - administración de dosis bajas de heparina como régimen terapéutico.

Los pacientes que reciben tratamiento intermitente o continuo con heparina sufren reducción progresiva de la actividad de antitrombina III hasta valores aproximados de un tercio de la normal (Marciniak y Gockerman, 1977). De este modo, una reducción -

inducida por la heparina de la actividad de la antitrombina III puede aumentar paradójicamente la tendencia trombótica en el hombre. Los regímenes comunes de tratamiento de las enfermedades tromboembólicas pueden necesitar modificaciones para minimizar la depleción de antitrombina III durante el tratamiento con dosis convencionales o altas de heparina (Kakkar y col. 1980). Los anticonceptivos que contienen estrógenos también reducen las concentraciones aparentes de antitrombina III. Los síntomas trombóticos que caracterizan la deficiencia familiar de antitrombina III se ven a menudo por primera vez durante el embarazo. Como los anticoagulantes orales (véase más adelante) aumentan la actividad de antitrombina III, son el tratamiento de elección para los pacientes con esta enfermedad hereditaria.

El factor 4 de las plaquetas es una proteína catiónica de bajo peso molecular asociada a un portador de condroitin sulfato; este factor se libera de las plaquetas agregadas durante la coagulación y se une a la heparina, a la que neutraliza (Okumo y Crockatt, 1977). Aunque su función fisiológica es desconocida el factor plaquetario 4 puede ligar localmente a la heparina, facilitando así la acumulación de trombina y la formación sanguínea y el consumo de plaquetas, esta actividad se ha medido en muchos pacientes con enfermedades tromboembólicas en un esfuerzo por detectar los que corren riesgo de trombosis.

Lipoproteína lipasa. El efecto de la heparina inyectada sobre los lípidos del plasma, el bien conocido efecto "depurador" de la heparina sobre el plasma lipémico turbio, resulta de la liberación a la sangre de enzimas ligadas a los tejidos que hidrolizan lípidos. Una de estas enzimas, la lipoproteína lipasa, hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones y de las lipoproteínas de muy baja densidad unidas a las células endoteliales capilares dando ácidos grasos y glicéridos parciales. Estos productos son luego metabolizados por tejidos extrahepáticos (Olivecrona y col. 1977). Se cree que la heparina no activa es-

tas enzimas sino que las libera de los ejidos y las estabiliza. La actividad de la lipoproteína lipasa es elevada en el tejido adiposo y el músculo esquelético, donde los ácidos grasos liberados del catabolismo de los triglicéridos plasmáticos se oxidan aeróbicamente.

Acciones diversas. Cuando se agrega a la sangre, la heparina no altera las determinaciones químicas de rutina, pero sí distorsiona la morfología de los glóbulos rojos y blancos. La sangre heparinizada no sirve para las pruebas que implican al complemento, las isoaglutininas o la fragilidad eritrocítica, a menos que se la remueva o neutralice in vitro con protamina (véase más adelante), pero puede emplearse para determinar el hematocrito, el recuento de glóbulos blancos y la eritrosedimentación. - Las muestras de sangre tomadas de cánulas venosas en posición, - "bañadas" intermitentemente con solución salina heparinizada, - contienen mayores concentraciones de ácidos grasos libres que pueden inhibir la unión a las proteínas plasmáticas de drogas lipofílicas como el propranolol, la quinidina, la fenitoína y la digoxina, interfiriendo así en la cuantificación de este parámetro (Wood y col. 1979).

La heparina suprime el índice secretorio de aldosterona, - aumenta la concentración plasmática de tiroxina libre, inhibe los activadores fibrinolíticos, retarda la curación de heridas, deprime la inmunidad mediada por células, suprime las reacciones injerto-versus-huésped y acelera la curación de las quemaduras térmicas (Saliba, 1978).

Absorción, destino y excreción. La heparina cruza mal las membranas debido a su polaridad y gran tamaño molecular. Porello no se absorbe de sitios gastrointestinales y sublinguales, afortunadamente su paso a través de la placenta y a la leche materna también se obstaculiza. El sitio de inyección por vía subcutánea

profunda o intraadiposa se emplea cuando se elige el tratamiento con dosis pequeñas de heparina y para el tratamiento de pacientes ambulatorios. La inyección por vía intramuscular de heparina debe evitarse porque grandes hematomas pueden formarse en el sitio de inyección. La administración de grandes dosis de heparina se logra mediante la inyección por vía intravenosa continua o intermitente. La actividad anticoagulante de la heparina desaparece de la sangre por aparente cinética de primer orden, pero la vida media depende de la dosis. Cuando 100, 400 u 800 unidades/Kg de heparina se inyectan por la vía intravenosa, la vida media aproximada de la actividad anticoagulante es aproximadamente de 1, 2 y 3 horas, respectivamente (véase Apéndice - II). Curiosamente, las concentraciones basales de heparina pueden no alcanzarse incluso después de 48 horas de infusión continua debido a la cinética dependiente de la dosis y a la captación por el sistema reticuloendotelial (McAvoy, 1979). La heparina es metabolizada en el hígado por una enzima llamada heparinasa, y los productos metabólicos inactivos se excretan por la orina. La heparina en sí aparece en la orina sólo después de la administración por vía intravenosa de grandes dosis. En los pacientes con insuficiencia renal o cirrosis hepática, la vida media de la actividad anticoagulante de la heparina es mucho más larga que en los sujetos normales (Teien, 1977). Los pacientes con embolia pulmonar requieren dosis mayores de heparina por el clearance más rápido de la droga (Simon y col. 1978).

Vías de administración y dosis. Como ya hemos mencionado, la heparina debe administrarse por vía parenteral. La coagulación sanguínea *in vitro* se impide fácilmente con una concentración de 1 unidad/ml de sangre entera. Un bolo de 10,000 unidades de heparina administrado por vía intravenosa a un paciente que pesa 70 kg produce una concentración plasmática inicial de heparina de unas 3 unidades/ml, y la actividad anticoagulante desaparece con una vida media de 1.5 horas. El tratamiento intravenoso intermitente se realiza mejor por medio de una aguja

de punta de goma en posición (o cerrojo de heparina); se administra una dosis inicial de 10,000 unidades, seguida de dosis de 5,000 a 10,000 unidades cada 4 a 6 horas. La cantidad y frecuencia de la dosis de mantenimiento dependen del peso del paciente y especialmente de la respuesta a las dosis previas del anticoagulante. Esta respuesta debe medirse una hora antes de la dosis siguiente. Para niños, la dosis inicial es de 100 unidades/kg, la dosis de mantenimiento es de 40 a 100 unidades/kg cada 4 horas, ajustada de acuerdo con la respuesta anticoagulante, y la dosis diaria total es de hasta 500 unidades/kg de peso corporal o 20,000 unidades/m² de superficie corporal. La administración de dosis bajas de heparina en el preoperatorio para la profilaxis primaria de la trombosis venosa profunda comienza 2 horas antes de la intervención quirúrgica con 5,000 unidades de heparina administradas por vía subcutánea; esta dosis se repita cada 8 a 12 horas hasta que se da de alta al paciente del hospital (Council on Thrombosis, American Heart Association 1977).

La infusión intravenosa continua se inicia con una dosis de carga de 5,000 a 10,000 unidades de heparina inyectada directamente en los tubos de la infusión. Una bomba de infusión controlada o una bomba de jeringa mecánica controla la velocidad de flujo y el volumen de líquido (Prupas, 1977). Una solución suficiente sólo para 6 horas se prepara para evitar sobredosis accidentales. Para un paciente de 70 kg de peso 6,000 unidades de heparina se añaden a 100 ml de dextrosa al 5% o 100 ml de solución salina al 0.5%, y se infunde a razón de 1,000 unidades por hora. La velocidad de infusión y la cantidad de heparina añadida a cada alícuota de 6 horas se ajustan para mantener una medida de la coagulación sanguínea, el tiempo de tromboplastina parcial activada, por lo menos igual al doble del valor del paciente previo al tratamiento. De este modo, el paciente de peso medio recibe en 24 horas 24,000 unidades de heparina y 400 ml de líquido y requiere cuatro cambios de la unidad de control de volumen. El sitio de aplicación de las agujas de cerrojo de heparina debe ro-

tarse cada 2 o 3 días, especialmente en los pacientes neutropé-
nicos o susceptibles a las infecciones por otros conceptos. Bom-
bas implantables para la infusión intravenosa continua de hepa-
rina se han usado con éxito hasta durante 18 meses en pacientes
con enfermedad tromboembólica venosa recurrente.

La inyección subcutánea profunda (intraadiposa) de hepari-
na se ha usado para hacer más lenta la absorción y así prolongar
la concentración terapéutica de esta droga evanescente en la
sangre. Las técnicas útiles para minimizar las esquimosos locales
son el uso de una aguja muy pequeña (núm. 26) de 1.25 cm; una
jeringa para tuberculina de 1 ml; heparina en concentraciones
altas para reducir el volumen inyectado, la separación suave
de un área de 2.5 a 5 cm de grasa ilíaca o abdominal de los
tejidos profundos; la rotación de los sitios de inyección; la
limpieza de la aguja perpendicularmente a la superficie de la
piel; la limpieza de la aguja con 0.1 ml de aire conservado en
el extremo inyectable de la jeringa, y aplicación de presión
firme sobre el sitio 1 o 2 minutos después de la inyección.

La administración "a chorro" (jet-infected) por vía subcu-
tánea de bajas dosis de heparina es menos dolorosa y más rápida
que la inyección con aguja (Black y col. 1978). La adminis-
tración intrapulmonar de heparina en aerosol a voluntarios huma-
nos produce un efecto anticoagulante que dura días; esta técnica
merece estudiarse mejor (Wright y Jaques, 1979). Cuando la he-
parina se administra por vía intraperitoneal durante la diálisis
peritoneal, pierde a menudo su actividad anticoagulante local
debido a la desaparición de la actividad de antitrombina III
(Furman y col., 1978). La heparina también puede inactivarse
cuando se añade a un riñón artificial debido al flujo de iones
calcio, magnesio y acetato del dializado.

Efectos secundarios, toxicidad y contraindicaciones. Los
preparados comerciales purificados de heparina son relativamen-

te no tóxicos, y los efectos secundarios de la droga son infrecuentes. Como la heparina se obtiene de tejidos animales, debe emplearse con cautela en pacientes con cualquier antecedente de alergia. Una dosis de prueba de 1,000 unidades debe preceder a las dosis terapéuticas habituales. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen escalofríos, fiebre, urticaria o shock anafiláctico. La literatura informa reacciones alérgicas locales y sistémicas al preservador usado en los frasquitos multidosis de tapa de goma. La heparina para uso en máquinas cardiopulmonares está libre de preservadores. La mayor pérdida de pelo y la alopecia transitoria reversible también se han observado. Hay osteoporosis y fracturas espontáneas en los pacientes que han recibido 15,000 o más unidades de heparina diarias durante más de 6 meses (Avioli, 1975).

Hemorragia. La principal complicación del tratamiento con heparina es la hemorragia que puede reducirse al mínimo si se controla cuidadosamente la dosis. El efecto anticoagulante debe vigilarse mediante una prueba de coagulación como el tiempo parcial de tromboplastina. Una hemorragia gastrointestinal o genitourinaria significa puede indicar una lesión patológica oculta subyacente. Las mujeres ancianas en particular presentan complicaciones hemorrágicas. El aumento de hemorragia en los pacientes con insuficiencia renal se produce durante el tratamiento con heparina.

Trombocitopenia. La heparina causa trombocitopenia leve - transitoria en el 25% aproximadamente de los pacientes y trombocitopenia severa en unos pocos. La reacción leve resulta de la agregación de plaquetas inducida por la heparina y la trombocitopenia severa sigue a la formación de anticuerpos antiplaquetarios dependientes de la heparina. Esta se caracteriza por su aparición demorada (del octavo al duodécimo día del tratamiento) tolerancia a la acción anticoagulante de la heparina, enfermedad tromboembólica recurrente, un recuento de plaquetas de sólo

5,000/mm³, mayor cantidad de productos de degradación de la fibrina en el plasma, menor fibrinógeno plasmático, adecuados megacariocitos en muestras de médula ósea (concordante con el con sumo periférico de plaquetas) y mejoría de la trombocitopenia - después de la suspensión de la heparina. Una inmunoglobulina G, dirigida contra un antígeno común a varios preparados de heparina se ha detectado en el plasma de los pacientes heparinizados con trombocitopenia (Trowbridge y col., 1978). Reacción con el com plejo heparina-plaquetas desencadenando la reacción de liberación de plaquetas, que produce la agregación de éstas y trombocitopenia. Las siguientes consideraciones se aplican a todos los pacientes que reciben heparina; los recuentos de plaquetas de ben hacerse con frecuencia; cualquier nuevo trombo puede ser el resultado del tratamiento con heparina; la trombocitopenia su ficiente para causar hemorragia debe considerarse inducida por la heparina, y el tromboembolismo que se considera debido a la heparina debe tratarse suspendiendo la droga y sustituyéndola - or un anticoagulante oral, y si esto se justifica clínicamente (Duffy, 1979). Severa trombocitopenia, hemorragia y muerte se - han producido incluso en pacientes que recibieron tratamiento - con "dosis bajas" de heparina.

Contraindicaciones. La heparinoterapia está contraindicada en pacientes hipersensibles a la droga, con hemorragia activa o con hemofilia, púrpura, trombocitopenia, hemorragia intracraneal, endocarditis bacteriana, tuberculosis activa, mayor permeabilidad capilar, lesiones ulcerosas del tracto gastrointestinal, hi pertención severa, amenaza de aborto o carcinoma visceral. La he parina debe retirarse durante y después de la cirugía cerebral, ocular o raquídea y no debe administrarse a pacientes sometidos a punción lumbar ni a bloqueo anestésico regional. La droga debe emplearse únicamente cuando está claramente indicada en las mujeres embarazadas, pese a su aparente falta de transferencia a través de la placenta.

Antagonistas de la heparina. Los efectos anticoagulantes - ligeramente excesivos de la heparina se tratan suspendiendo la droga. Si los efectos son severos y hay hemorragia, puede estar indicada la administración de un antagonista específico. Se dispone de la protamina para este propósito.

Sulfato de protamina. Las protaminas son proteínas de bajo peso molecular que se encuentran en el esperma o en los testículos maduros de peces de la familia de los Salmónidos. Son fuertemente básicas por su alto contenido de arginina. In vitro, el sulfato de protamina se combina iónicamente con la heparina para formar un complejo estable desprovisto de actividad anticoagulante. La protamina administrada por vía intravenosa en ausencia de heparina interactúa con las plaquetas y con muchas proteínas, incluso el fibrinógeno estas interacciones pueden explicar su propia actividad anticoagulante y su toxicidad. In vivo, la protamina inhibe el efecto anticoagulante de la heparina, pero el efecto de la heparina sobre la agregación de plaquetas puede persistir; esta persistencia puede ser particularmente prominente después de la cirugía a corazón abierto (Ellison y col., - 1978). La cantidad de protamina necesaria para antagonizar a la heparina puede estimarse así: 1 mg de protamina debe administrarse por cada 100 unidades de heparina que permanecen en el paciente. Alternativamente, el requerimiento de protamina puede determinarse directamente in vitro por titulación de la sangre del paciente con la proteína.

ANTICOAGULANTES ORALES

Historia. El trébol dulce se plantó en las llanuras de Dakota y Canadá a comienzo de siglo porque florecía en suelos pobres y podía sustituir al maíz en el ensilaje. Schofield (1924) describió un trastorno hemorrágico vacuno antes desconocido que se debía a la ingestión de ensilaje de trébol dulce de desecho.

Después de que Roderick identificó la causa de una reducción tóxica, de la protrombina plasmática, Campell y Link, en 1939, - identificaron el agente hemorrágico bishidroxicumarina (dicumarol) (Link, 1944). Muchos análogos del dicumarol se sintetizaron en los laboratorios de Link, el más útil de ellos, la warfaroma racémica, fue preparado por Ikaea y col. (1944). (Warfarina racémica es un acrónimo del titular de la patente, Wisconsin Alumni Research Foundation, más el sufijo derivado de cumarina). Inicialmente se la consideró demasiado tóxica para el hombre, pero se convirtió en el rodenticida más útil del mundo. En 1951, - un hombre sobrevivió a un intento de suicido con dosis grandes y repetidas de un rodenticida que contenía warfarina; esto hizo - que se llevaran a cabo prontamente ensayos clínicos que establecieron la inocuidad de su uso en el hombre (Link, 1959). El gran ensayo clínico multicentro de la American Heart Association produjo un informe en 1954, de respuestas aparentemente favorables al dicumarol en pacientes con infarto del miocardio. Lamentablemente esto provocó el uso excesivo de la droga. Desde entonces, los anticoagulantes orales se han convertido en modelos heurísticos en farmacología clínica para el estudio de la farmacocinética y su correlación con los efectos biológicos, el control genético del metabolismo de las drogas y la dilucidación de los - mecanismos de interacciones entre fármacos.

Química. La estructura del agente hemorrágico de la enfermedad del trébol dulce es la de bishidroxicumarina, un derivado de la 4-hidroxicumarina. Muchas drogas anticoagulantes se han sintetizado como derivados de la 4-hidroxicumarina o indan-1-3-diona (Cuadro 58-2). Las características químicas esenciales de los derivados de la cumarina en cuanto a su actividad anticoagulante son un resto intacto de 4-hidroxicumarina con un sustituyente de carbono, en la posición 3 (Kralt y Claassen, 1972). - Acenocumarol, fenprocumon y warfarina tienen un átomo asimétrico de carbono en el sustituyente de la posición 3 y los preparados disponibles de las drogas son mezclas de los dos isómeros -

ópticos (Renk y Stoll, 1968). Los enantiomorfos levorrotatorios o S-(-) de warfarina y fenprocumon son anticoagulantes más potentes que los enantiomorfos dextrorrotatorios R-(+), pero lo contrario se ha observado en el acenocumarol (Meinertz y col., 1978). Algunas interacciones con drogas que se han registrado para la warfarina racémica con más prominentes con el S-(-) enantiomorfo (O'Reilly, 1967).

Propiedades farmacológicas

Los efectos anticoagulantes de los diversos agentes orales de uso clínico sólo cuantitativamente.

Sin embargo, hay diferencias en las propiedades farmacocinéticas y la toxicidad que hacen de la warfarina racémica sódica la droga de elección, el prototipo y, con mucho, el anticoagulante oral más usado en los Estados Unidos (Hully col., 1978).

Efectos sobre la coagulación sanguínea. El principal efecto farmacológico de los anticoagulantes orales es la inhibición de la coagulación sanguínea por interferencia con la síntesis hepática de los factores coagulantes dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X). Estas drogas se denominan a menudo anticoagulantes indirector porque actúan únicamente in vivo, mientras que la heparina se denomina anticoagulante directo porque actúa también in vitro. El efecto terapéutico se demora de 8 a 12 horas después de la administración por vía intravenosa de la warfarina racémica porque resulta de un balance alterado entre los índices parcialmente inhibidos de síntesis y los índices no alterados de degradación de las cuatro proteínas. La cinética del efecto farmacológico depende entonces de la vida media de estos factores de coagulación en la circulación, que es de 6, 24, 40 y 60 horas para los factores VII, IX, X y II, respectivamente, mayores dosis iniciales de droga (unos 0.75 mg/kg de warfarina racémica) apresuran la iniciación de la hipoprotrombinemia sólo

en grado limitado, más allá de esto, la iniciación es independiente de la dosis. El principal efecto de una gran dosis de carga es prolongar el tiempo durante el cual la concentración plasmática de droga es mayor que la necesaria para la supresión de la síntesis de los factores de coagulación (14).

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Las HBPM son fragmentos de heparina NF. Varias HBPM han sido producidas y actualmente están en investigación (Tabla 1). Seis de estos agentes 'enoxaparina, tedelparina, nadroparina, tinzaparina, paranaparina' han sido aprobados para uso clínico en otros países. Tres HBPM están siendo experimentadas en estudios clínicos en E.U.A., enoxaparina, logiparin y ardeparin-sodio. La enoxaparina (Lovenox) es la única HBPM aprobada para su uso en E.U.A.

Los procesos cromatográficos tales como exclusión molecular, exclusión esteérica, intercambio de iones y afinidad cromatográfica son usados para separar la variedad de fracciones de la heparinaNF. Estos métodos son efectivos, pero proporcionan un rendimiento limitado de heparina fraccionable. La depolimerización de la heparina por procedimientos químicos o enzimáticos produce mejores beneficios comerciales.

Las HBPM difieren unas de otras en varios aspectos, las HBPM varían en la distribución de su peso molecular, actividades farmacológicas (actividad anti-Xa, y Anti-11a), farmacocinética y dosificación. Por lo tanto es prudente familiarizarse con las diferencias entre los agentes de esta clase.

La heparina de bajo peso molecular se obtiene por la depolimerización de un éster bencílico de la heparina natural usando hidróxido de sodio. Este proceso es seguido de la elimina-

ción de fragmentos de peso molecular muy bajo (~ 2000 daltons). El promedio del peso molecular de la enoxaparina es aproximadamente de 4500 daltons, pero están presentes fragmentos de 2000-8000 daltons. La estructura química de la enoxaparina se muestra en la Fig. 1.

Como la heparina, la enoxaparina es una cadena de polisacáridos hecha de unidades alternantes de glucosamina sulfatada y ácidos urónicos unidos por enlaces de glicósidos. La estructura de la enoxaparina es muy similar a la de la heparina, pero difiere en el proceso de depolimerización que produce una doble ligadura en uno de los anillo terminales de la cadena.

ACTIVIDAD ANTITROMBOTICA DE LA HEPARINA Y HBPM ENOXAPARINA

La heparina es capaz de prevenir la coagulación y la formación de un trombo. Estas propiedades pueden prevenir la progresión de una trombosis venosa profunda (TVP) y una embolia pulmonar (EP) subsecuente. No existe prueba alguna de que la heparina tenga algún efecto en el trombo formado. En este caso la terapia con heparina es profiláctica solamente previniendo la propagación distal, o más fibrina o deposición plaquetaria en los coágulos existentes. (7)

No se sabe cuáles de las propiedades de la heparina NF son responsables de sus actividades farmacológicas (8). La mayoría de la evidencia del mecanismo de acción antitrombótica indica una interacción entre la heparina NF y antitrombina III. Se ha mostrado que la heparina NF se enlaza con la antitrombina III para producir un cambio en la conformación de la molécula de antitrombina III. El complejo heparina-antitrombina III resulta en la aceleración de la inactivación de las enzimas involucradas en la cascada de la coagulación por la antitrombina III. Las enzimas inactivadas como resultado de esta interacción incluyen a la

trombina (factor II) y los factores IXa, Xa, XIa, y XIIa. De aquí que, el balance de la hemostasis normal es afectado. Clínicamente el TPTa puede ser utilizado como medida de interacción de la heparina, sobre el sistema de coagulación. El TPTa mide el sistema intrínseco de la formación del coágulo (factores VIII, IX, XI y XII), así como los factores en la vía común (factores II, V y X). En 1975 se encontró que una HBPM aislada de la heparina NF carecía de la capacidad para prolongar el tiempo de coagulación, pero sin embargo potencializando la inhibición del factor Xa. Esta fue la primera vez que las HBPM, generalmente consideradas como inactivas, mostraron tener una actividad biológicamente importante. Estudios posteriores han mostrado que los oligosacáridos de la heparina contienen hasta 16-18 unidades de sacáridos, tiene una pronunciada habilidad para potencializar la inhibición del factor Xa sin actividad en la trombina. Esta dependencia de la actividad farmacológica sobre las diferencias del peso molecular conducen a la especulación en la interacción de la heparina y HBPM con antitrombina y enzimas de coagulación.

De los estudios de la coagulación, se encontró que la inhibición máxima de trombina puede requerir de la formación de un compuesto de tres vías entre la heparina. Antitrombina III y la trombina; solamente un complejo de dos caminos es necesario para inhibir el factor Xa. Los fragmentos por debajo de 16-18 monosacáridos (peso molecular 5000) no han mostrado la formación de un complejo con la antitrombina III y la trombina al mismo tiempo. Por lo tanto, este complejo falla al inhibir la trombina. Comparado con la heparina NF, la actividad anti-Xa de la enoxaparina es equivalente y la actividad de la anti-IIa es más baja que la de la heparina NF. Así la relación antiXa/anti-IIa es 4 para la enoxaparina y por definición es 1 para HNF. Puede haber también otros mecanismos de acción implicados en modificar el potencial antitrombogénico de HNF o de la enoxaparina. Mecanismos sugeridos incluyen una interacción con el cofactor II de la heparina, células endoteliales, leucocitos y otras cé-

lulas, plaquetas y otros elementos sanguíneos macromoleculares.

Mecanismo de acción propuesto de la heparina de bajo peso molecular: A) La heparina interactúa con la antitrombina III (AT III) a través de una alta afinidad (HA) del enlace pentasacárido con el factor IIa (trombina) a través de una cadena adicional del sacárido. Esto forma el complejo de tres vías, el cual disminuye la actividad de la trombina. B) La enoxaparina interactúa con la AT III y con la cadena HA de pentasacárido, pero la cadena de sacárido no contiene para ligarse al factor IIa. Por lo tanto, el complejo de tres vías no es formado y la actividad de la trombina está relativamente sin cambio (C). La heparina interactúa con el complejo AT III-factor Xa a través de una alta afinidad de la cadena de pentasacáridos y D) del mismo modo lo hace la enoxaparina. La actividad del factor Xa es disminuida por la heparina y enoxaparina ya que no es necesario enlazarse al factor Xa para disminuir esta acción.

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

Las propiedades farmacocinéticas de la heparina han sido difíciles de cuantificar a través de los procedimientos usados típicamente para otras drogas como el radio marcado. Este es parcialmente un resultado de la naturaleza heterogénea del compuesto. El monitoreo clínico de rutina para las concentraciones séricas de heparina o sus análogos no es práctico. Por lo tanto la farmacocinética de la heparina NF está expresada en términos de su actividad farmacodinámica. Esta actividad frecuentemente es medida de acuerdo con los cambios del TPTa y en la actividad anticoagulante. En una forma similar, las propiedades farmacodinámicas de las HBPM incluyendo la enoxaparina, son medidas en la actividad anti-Xa. Ya se ha mencionado que estos compuestos tienen un pequeño o ningún impacto en el TPT en el rango de dosis relevante para su aplicación clínica en la profilaxis. Además,

no se sabe si las HBPM que tienen pesos moleculares similares y diferentes métodos de producción tienen la misma actividad. La mayoría de los reportes en la literatura han usado unidades mg días en la actividad anti-Xa.

Típicamente, las HBPM se enlazan más estrechamente a la an titrombina III que la heparina NF2. Las HBPM poseen una duración mayor en la actividad del factor Anti-Xa que la heparina NF. La vida media (t_{1/2}) de la actividad del factor-anti Xa en las HBPM, es de 1.5 a 2.5 horas después de una inyección intravenosa. Esto se compara con una t_{1/2} de 50-60 minutos después de una administración intravenosa de heparina NF2. El índice y grado de ab sorción de la HBPM después de una administración subcutánea depende del peso molecular del compuesto. A menor peso molecular mayor índice y grado de absorción de los tejidos (23, 24).

La biodisponibilidad de la mayoría de las HBPM seguida a una inyección subcutánea profunda es mayor al 90 por ciento, com parado con el 15-20 por ciento de la heparina NF, como se deter minó por la actividad anti-Xa2. Parece ser que el peso molecular ejerce influencia sobre la capacidad de las proteínas plasmáticas para ligarse a la heparina NF y a las HBPM. La unión a las proteínas plasmáticas puede ser responsable de reducir la bioactividad de la heparina NF y la resistencia a la heparina ob servada en algunos pacientes. Dentro de las proteínas plasmáticas que se sospechó se unían a la heparina NF están la histidina rica en glicoproteína (HRGP) y el factor 4 plaquetario (F4P). La interacción de la heparina NF con la HRGP y PF4 resulta en una disminución de las propiedades anticoagulantes. Las HBPM tienen tendencia a una afinidad menor por las HRGP y F4P. Esta observación se ha sugerido como la razón para la bioactividad superior de las HBPM sobre las heparinas NF25.

El peso molecular de la heparina NF y la HBPM también ejer con influencia en la capacidad de unirse con las células endote

liales. Se ha mostrado que las HBPM no se unen tan extensamente a las células endoteliales in vitro. (25)

Esta propiedad puede contribuir a reducir el aclaramiento, visto con las HBPM. Estas heparinas no son liberadas por un mecanismo celular saturable en concentraciones terapéuticas. La filtración renal puede jugar una parte significativa en la eliminación de la HBPM. Después de una administración intravenosa, la eliminación promedio $t_{1/2}$ de enoxaparina es de 4.6 horas. Después de una sola inyección subcutánea de 40 mg de enoxaparina, el pico de la actividad del factor-anti Xa es observada a las 3 horas. La vida media del factor-anti Xa seguida de una administración intravenosa es aproximadamente de 4.6 horas. La biodisponibilidad después de la administración subcutánea es del 91 por ciento. El volumen de distribución de la enoxaparina es aproximadamente de 7 L (10 por ciento del peso corporal) tal y como se midió después de dosis únicas subcutáneas de 20, 40, 60 y 80 mg. (15)

4.- OBJETIVOS:

Demostrar que la heparina de bajo peso molecular tiene efi
cacia en el tratamiento de embolismo graso, para lo cual -
deberán obtenerse los siguientes resultados:

- Corrección del problema.
- El TP y TPT no deberán alterarse de manera significativa.
- No habrá evidencia de sangrado a otros niveles.
- La no necesidad de pruebas de coagulación.
- Costo-beneficio.
- Corta estancia en la UCI.

5.- JUSTIFICACION:

Con el presente trabajo se pretende disminuir la morbimor-
talidad en los pacientes que cursan con diagnóstico de em-
bolismo graso así como disminuir el tiempo de estancia en
la UCI, pues cada día de internamiento representa un gasto
económico importante, y en caso de que se cumplan los obje-
tivos antes mencionados, esto representará un mejor manejo,
más fácil control y aplicación del medicamento pues no se
requiere bomba de infusión y se requiere de menos recursos
humanos y materiales, con lo que los costos para atención
de este tipo de pacientes que cursen con embolismo graso se
verían reducidos.

6.- DISEÑO:**TIPO DE INVESTIGACION:**

- a) Observacional
- b) Prospectiva y retrospectiva.
- c) Descriptiva.

GRUPO DE ESTUDIO

GRUPO PROBLEMA: Se formará un grupo de pacientes en quien se de de muestre embolismo graso y serán manejados con heparina de bajo peso molecular.

GRUPO TESTIGO:**TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Todos los pacientes que ingresen a la UCI con diagnóstico de em bolismo graso durante el año de 1996, del mes de enero al mes de noviembre y los pacientes que se trataron de enero de 1994 a di ciembre de 1995.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes con antecedentes de traumatismo de huesos largos en - quienes se demuestre el diagnóstico de embolismo graso.
Pacientes cuya edad está comprendida entre 18 y 60 años.
Pacientes de ambos sexos.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes alérgicos a los medicamentos que se utilizarán.
Pacientes con antecedentes de coagulopatía.
Pacientes con cirugía mayor reciente.
Pacientes menores de 18 años y mayores de 60 años (por tratarse de población infantil y senil).
Pacientes con antecedentes de sangrado de tubo digestivo.
Pacientes con antecedentes de H.T.A.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

Pacientes que se nieguen a continuar su tratamiento y decidan - alta voluntaria.

MÉTODOS MATEMÁTICOS PARA ANÁLISIS DE DATOS:

- Análisis de varianza.
- Coeficiente de correlación.
- Tablas actuarias de sobrevivencia.

7.- RECURSOS HUMANOS

Se requiere la colaboración del Personal de Archivo.
Personal de enfermería.
Médico residente.

RECURSOS FÍSICOS

Medicamentos: Heparina de bajo peso.
Estudio de gabinete: Rx de tórax.

8.- FINANCIAMIENTO:

- Recursos de la CRM.

PATROCINADORES:

Beca de Residente de Medicina del enfermo en estado crítico, Hospital Guillermo Barroso C. U.N.A.M.

9.- ASPECTOS ÉTICOS:

Se formarán dos grupos de pacientes en quienes se establezca el diagnóstico clínico por laboratorio y gabinete, de embolismo grasoso y se aplicarán a dichos pacientes medicamentos que han sido utilizados de manera rutinaria en nuestro servicio, cuyas complicaciones están ampliamente descritas. Estos medicamentos son: Heparina convencional y Heparina de bajo peso molecular, los cuales pueden producir alargamiento de los tiempos de coagulación, sangrado o hipotensión, lo cual se tratará en caso necesario con plasma, cristaloides y vitamina K.

R E S U L T A D O S :

Los resultados obtenidos en nuestra casuística de pacientes que presentaron embolismo graso en el período comprendido - del 28 de febrero de 1994 al 31 de enero de 1997, fueron los siguientes:

El total de pacientes que ingresaron a la UCI con la patología antes mencionada fueron 21.

11 pacientes (52.38%) correspondieron al sexo masculino y 10 pacientes (47.61%) al sexo femenino.

La edad promedio fue de 31.71 años.

Las pruebas de coagulación que incluyeron TP, TPT y plaquetas fueron tomadas en todos los pacientes al ingresar y al egresar de la UCI y en promedio fueron las siguientes:

El TP de ingreso fue de 14.52", el TPT de 31.75 y las plaquetas de 252 000.

El TP de egreso fue de 14.42", el TPT de 32.10" y las plaquetas de 253 000.

Hubo una diferencia porcentual entre los tiempos de coagulación de ingreso en relación a los de ingreso, la variación de TP fue de .43%, el TP de 2.04% y las plaquetas de 5.67%.

En el total de casos observados hubo una importante mejoría clínica en la historia natural de la enfermedad cuando se utilizó la heparina de bajo peso molecular como tratamiento - del embolismo graso.

En ninguno de los casos se presentó sangrado a otros nive-

les.

La estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos fue de 3.85 días.

Entre las patologías que dieron lugar a embolismo graso se pueden mencionar las siguientes:

15 casos de fractura de fémur (71.42%), 3 casos de fractura de tibia (14.28%), 2 casos de fractura de peroné (9.52%) y un caso de fractura de húmero (4.76%).

Se dieron de alta por mejoría a 19 pacientes (90.47%).

Se observaron 2 defunciones (9.4%) cuyas causas no estuvieron relacionadas al uso de heparina de bajo peso molecular.

No.	*N	+E	EXP.	SEXO	DIAS EST.	SANG.	PRUEB COAG INGRESO		PRUEB COAG EGRESO		% DE VARIACION DE PRUEBA COAG.		ALTA	Dx.	
							TP.TPT	PLAQ	TP.TPT	PLAQ	TP.TPT	PLAQ			M
01	LB	32	61211	X	4	X	13 29	284000	15 31	284000	11.5	6.4	0	X	Fx.F.
02	RL	20	56452	X	5	X	25 27	210000	15 32	280000	40.0	18.0	25.0	X	Fx.T.
03	CG	27	73440	X	3	X	14 36	240000	17 34	250000	17.0	5.6	4.0	X	Fx.F.
04	LF	34	73420	X	1	X	14 30	200000	16 37	210000	12.5	18.0	0	X	Fx.F. S.I.R.P.A.
05	SG	35	74850	X	4	X	14 33	240000	13 30	260000	7.1	9	7.6	X	Fx.F.
06	AL	35	76482	X	4	X	14 32	206000	16 27	244000	12.5	15.6	15.5	X	Fx.F.
07	SS	25	97521	X	5	X	14 28	184000	14 34	242000	0	17.0	23.0	X	Fx.F.
08	JL	18	68757	X	3	X	14 38	160000	15 28	260000	6.6	26.3	0	X	Fx.F.
09	FA	28	05644	X	1	X	14 43	234000	14 34	220000	0	20.9	15.9	X	Fx.F. E.A.P.
10	ER	24	04644	X	5	X	14 28	210000	14 26	210000	0	7.1	0	X	Fx.Tp.
11	AF	18	04288	X	2	X	14 37	310000	13 31	318000	7.1	16.2	2.5	X	Fx.H.
12	JG	21	99802	X	5	X	13 38	278000	15 48	292000	13.3	12.0	4.7	X	Fx.F.
13	JP	37	05525	X	6	X	13 27	294000	14 41	295000	7.1	34.0	0.3	X	Fx.F.
14	CC	50	03342	X	3	X	13 28	170000	13 29	180000	0	3.4	5.5	X	Fx.F.
15	AG	27	02257	X	3	X	12 23	370000	14 27	350000	14.2	14.8	5.4	X	Fx.F.
16	CB	18	04378	X	4	X	14 37	358000	13 30	388000	7.1	18.9	7.7	X	Fx.F.
17	SH	25	05433	X	4	X	14 27	228000	15 36	230000	6.6	12.5	0.8	X	Fx.T.
18	EC	87	75578	X	2	X	16 32	204000	14 29	270000	12.5	9.3	24.4	X	Fx.F.
19	CO	52	04179	X	9	X	14 28	304000	14 29	300000	0	3.4	1.3	X	Fx.T.
20	BS	28	11427	X	5	X	15 37	250000	14 32	275000	6.6	13.5	9.0	X	Fx.Tp.
21	JA	25	11817	X	3	X	17 29	266000	15 30	270000	11.7	11.7	3.3	X	Fx.F.

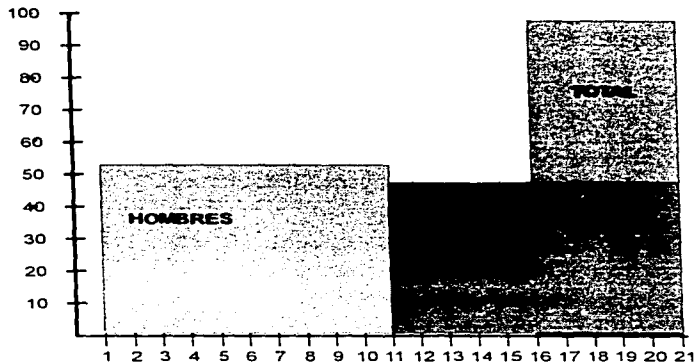
*NOMBRE
+ EDAD (en años)
F FEMUR
T TIBIA
P PERONE
H HUMERO

E A.P. EDEMA AGUDO PULMONAR
EST ESTANCIA
M MEJORIA
D DEFUNCION
Dx DIAGNOSTICO

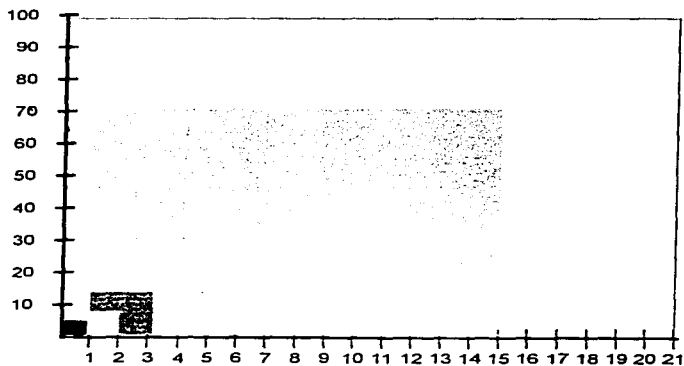
<i>EDAD PROMEDIO</i>	<i>31.71 Años.</i>
<i>DIAS DE ESTANCIA EN PROMEDIO</i>	
<i>EN LA U.C.I.</i>	<i>3.85 Días</i>

DISTRIBUCION POR SEXO:

SEXO:	NUMERO	PORCENTAJE:
MASCULINO:	11	52.38%
FEMENINO:	10	47.61%
TOTAL:	21	99.99%



<i>DIAGNOSTICOS</i>	<i>NUMERO DE CASOS</i>	<i>PORCENTAJE:</i>
<i>FRACTURA DE FEMUR:</i>	15	71.42%
<i>FRACTURA DE TIBIA:</i> ■	3	14.28%
<i>FRACTURA DE PERONE:</i> ■	2	9.52%
<i>FRACTURA DE HUMERO:</i> ■	1	4.76%
<i>TOTAL:</i> □	21	99.99%



**PROMEDIO DE LOS TIEMPOS DE
COAGULACION DE INGRESO**

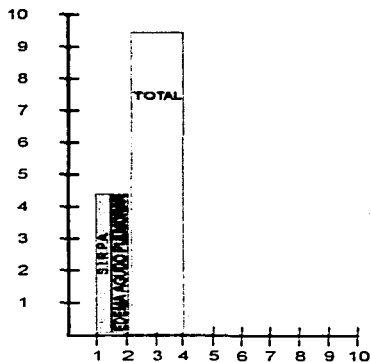
T.P.	T.P.T.	PLAQUETAS
14.52"	31.52"	252.000




**PROMEDIO DE LOS TIEMPOS DE
COAGULACION DE EGRESO**

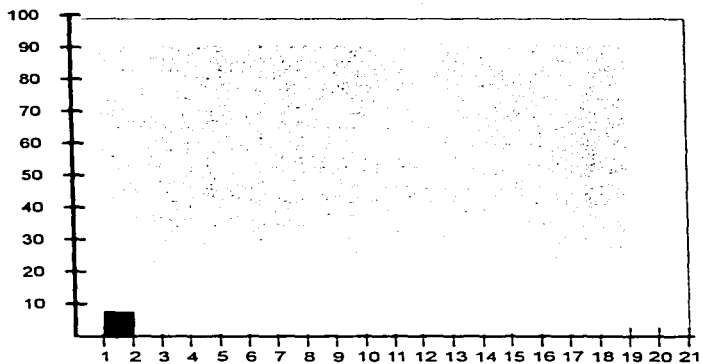
T.P.	T.P.T.	PLAQUETAS
14.42"	32.10"	253.000

**PORCENTAJE DE VARIACION DE LOS TIEMPOS DE
COAGULACION DE INGRESO EN RELACION A LOS DE EGRESO**

ESTUDIOS:	VARIACION
TP:	0.43%
TPT:	2.04%
PLAQUETAS:	5.76%

COMPLICACIONES:**NUMERO DE CASOS****PORCENTAJE:****S.I.R.P.A.****1 CASO****4.7%****EDAMA AGUDO PULMONAR:****1 CASO****4.7%****TOTAL:****2 CASOS****9.4%**

ALTA	NUMERO	PORCENTAJE:
MEJORIA: 	19	90.47%
DEFUNCION: 	2	9.52%
TOTAL: 	21	99.99%



FALTA PAGINA

No.

66

C O N C L U S I O N E S :

El embolismo graso es una complicación que se presenta en nuestra población en una edad promedio de 31.75 años, lo cual se encuentra acorde a lo reportado en la literatura por David Hoyt quien observó que se presenta con mayor frecuencia entre los 25 y 35 años, siendo una edad productiva.

No existe prevalencia significativa en cuanto a sexo se refiere y en todos los casos de embolismo graso manejados con heparina de bajo peso molecular, hubo importante mejoría clínica en la historia natural de la enfermedad y no se presentaron los efectos colaterales que están descritos con el uso de heparina convencional, consistentes en alteración en las pruebas de coagulación, con alargamiento del TPT y plaquetopenia, lo cual pre dispone a trastornos hemorrágicos, según Godman and Gilman en su tratado de farmacología.

En nuestra casuística no se presentaron complicaciones de sangrado a ningún nivel, y las pruebas de coagulación no se alteraron después de haber utilizado heparina de bajo peso molecular, como se pudo comprobar al obtener únicamente variación del 0.43% en el TP, 2.04% en el TPT y 5.6% en las plaquetas.

Son dos las teorías que predominan en la actualidad para explicar el mecanismo de producción de embolismo graso:

La teoría química postula que al estar un paciente inmobilizado, el metabolismo de las grasas se altera, dando lugar a la producción de quilomicrones responsables de embolismo, sin que necesariamente exista un sitio de fractura de huesos largos.

La teoría física sostiene que para que se lleve a efecto la liberación de dichos quilomicrones es necesario que exista una

fractura de huesos largos. Esta última teoría es la que compagina con los resultados obtenidos en nuestro trabajo, pues observamos que en todos los pacientes estudiados hubo el antecedente de fractura de huesos largos, siendo la fractura de fémur la más común, siguiendo en frecuencia la de tibia y posteriormente peroné y húmero, lo cual demuestra que los miembros inferiores son los más frecuentemente afectados y que en todos los casos fue necesaria la presencia de fractura de huesos largos.

Dos de los pacientes presentaron complicaciones que los llevaron a la muerte, sin embargo fueron causas muy ajenas a la administración de heparina de bajo peso molecular, un caso de edema agudo pulmonar por sobrecarga de líquidos y un paciente que presentó S.I.R.P.A. como consecuencia de sepsis pulmonar.

Por todo lo anterior, se concluye que la heparina de bajo peso molecular es un medicamento confiable, seguro y de manejo sencillo cuando se utiliza en el tratamiento de embolismo graso y que al acortar la estancia del paciente en la unidad de cuidados intensivos, no requerirse de monitorización de estudios de laboratorio para tiempos de coagulación, no requerir de soluciones y equipos ni bombas de infusión para su manejo; representa una alternativa para ahorro por el beneficio económico y clínico, no obstante que la heparina de bajo peso molecular aparentemente es más costosa que la heparina convencional.

B I B L I O G R A F I A :

1. Hong Xue and Ya-Fei Zhang. "Pulmonary fat embolism in rabbits induced by forced immobilization". The Journal of Trauma Vol. 32, No. 4, 1993, pp. 415:418.
2. Hoyt David, Simons Richard, Winchell Robert and Fortlage - Dale. "Arisck analysis of pulmonary complications following major trauma". The J. Trauma. Vol. 35, No. 4, 1993, pp 524: 530.
3. Soberon Balsells Manuel, Parra Bautista Sara Patricia. "Embolia pulmonar en trauma". Trauma Vol. 2 No. 1, 1994, pp 11: 16.
4. Rocha Muñiz R., De la Parra Montelongo G. "Embolismo graso postraumático". Cirugía y Medicina de Urgencia. Vol. 10, - No. 41, 1985, pp. 33:36.
5. James Cushman. "A risk analysis of pulmonary complications following of trauma". The Journal of Trauma. Vol. 35, No. 2, 1993, pp 524:530.
6. Bougad A; Harti A: Elmoukina M; Bouderkha MA; Abassi-O; Benguida M "Neurogy manifestations of fat embolism". Cah-Anestesiol. 1995; 43 (5): 441-3.
7. Teng Q; Zhang'B; Ma;C; Li-G; Zhu-X. "Experimental study of fat embolism syndrome". Chin-Med-Journal-Eng. 1995 Aug; - 108 (8): 595:600.
8. Collin E.M. Brathwaite, MD Keith F. O'Malley. "Continuouse - pulse oximetry and the diagnosis of pulmonary embolism in - critically ill trauma patients". The Journal of Trauma. Vol. 33, No. 4. 1992, pp 528:531.
9. Roger N; Xabuot A; Austic; Zabala E; Ballester E; Torres A; Picado C; Rodríguez; Robisin. Eur-Respiratory Journal. 1995 Aug; 8 (8) pp 1275:80.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

10. Gibaldin M; Wittkowsky AK. "Contemporary use of and future roles for heparin in antithrombotic therapy". *Journal clinical of pharmacology*. 1995, Nov 35 (11), pp 1031-45.
11. Guex'J. "Thrombotic complications of varicose veins a literature review of the role of superficial venous thrombosis". *Dermatol'Surg*. 1996 Apr; 22 (4); pp 378:82.
12. Samana M.M; Achkar A; Horllou M.H. "The treatment of deep venous-thrombosis with low-molecular-weight heparin". *Rev. Med-Brux*. 1995 Jul-Aug; 16 (4); pp 304:9.
13. Arthur C. Guyton. Cap. 9. "Hemostasia y coagulación de la sangre". Quinta edición 1989, Ed. Interamericana pp 97:109.
14. Goodman and Gilman. Cap 33. "Vasodilatadores en el tratamiento de la angina". Cap. 58: drogas anticoagulantes anti trombóticas". *Bases farmacológicas de la terapéutica*. Sexta edición, Ed. Panamericana. pp 919:920 y 1318:1322.
15. Charles A. Carter, Vasilios A Skoutakis, Thepore E. Spiro, Mark G. West, Robert E. Thoms. "Enoxaparina: La eparina de bajo peso molecular para la prevención de complicaciones tromboembólicas postoperatorias", *Ann Pharma Cother* 1993; 27:1 pp 223:30.