

Premio

Eficàcia de l'administració d'heparina de baix pes molecular en la prevenció de trombosis en les sutures microvasculars. Estudi experimental en rates

Guillem Salvà Coll *

Introducció

La utilització del microscopi en la reparació i reconstrucció ha augmentat de forma molt considerable en moltes especialitats quirúrgiques durant els últims anys, però especialment en la cirurgia de la mà. Jacobson a l'any 1960, va ser el primer en publicar la reparació i vascular microquirúrgica utilitzada en la clínica, i a partir d'aquí, en un curt període de temps es varen desenvolupar múltiples aplicacions d'aquesta tècnica, incloent el reimplant dels dits de la mà, i la transferència de teixits lliures.

Així i tot, malgrat la millora de l'instrumental utilitzat i millora de les tècniques microquirúrgiques, la trombosi dels vasos petits ha persistit com a la major font de morbiditat dels pacients, especialment en les lesions per aixafament i per avulsió.

S'han utilitzat una gran varietat de fàrmacs anticoagulants en múltiples estudis experimentals, amb l'objectiu de demostrar la seva eficàcia, especialment en les lesions més severes, però existeix un dèficit

d'evidència objectiva, respecte al tipus de fàrmac a utilitzar així com les dosis i via d'administració. Els resultats d'aquests estudis son molts difícils de comparar degut a que s'utilitzen diferents models experimentals, la majoria dels quals no reprodueixen de forma fiable la situació clínica.

Així hi ha múltiples estudis que intenten valorar l'eficàcia de l'heparina sòdica, antiagregants plaquetars (AAS, Dipiridamol, Ticlopidina), anestèsics locals (pel seu efecte de relaxació de la musculatura llisa), ALNEs, dextrà de baix pes molecular, heparina de baix pes molecular (enoxaparina), administrats de forma sistèmica o local segons cada fàrmac.

Les heparines de baix pes molecular, s'han utilitzat de forma general a nivell clínic, degut a les seves avantatges respecte a l'heparina estàndard, tan a nivell farmacodinàmic (biodisponibilitat, vida mitja més llarga,...) com a nivell clínic, amb menys complicacions hemorràgiques, i pel seu efecte antitrombòtic demostrat en sèries molt amples en estudis clínics comparatius tant en cirurgia general com en ortopèdia i traumatologia. S'ha demostrat que la irrigació tòpica amb altes concentracions d'enoxaparina, té un significat efecte antitrombòtic en les anastomosis d'artèries lesionades per aixafament. Però aquest efecte beneficiós, es complica per hematomes localitzats a nivell de la ferida, probablement causats per l'elevada concentració del fàrmac a nivell d'aquesta. En la literatura revisada no hi ha dades disponibles respecte a la dosi òptima i via d'administració, quan s'utilitza amb la finalitat de prevenir les trombosis de vasos petits en microcirurgia.

L'objectiu d'aquest estudi experimental, és valorar l'eficàcia de l'enoxaparina en la prevenció de trombosis microvascular, en un model experimental altament trombogènic 5 (empelt venós femoral invertit a vena femoral), utilitzant un grup control, un grup en el que s'administra de forma sistèmica una dosi relativament alta cada 24 h (1mg/kg x 3d), i un altra grup en el que s'administra localment intraluminal (1 mg/ml=100 UI/ml).

* Premio Mateu Orfila 2000 del Colegio Oficial de Médicos de las Islas Baleares

Revisió de la literatura

Existeixen múltiples publicacions en la literatura mundial de la prevenció de la trombosis en les anastomosis arterials i venoses de vasos severament lesionats. La majoria d'aquests estudis son experimentals, utilitzant un model animal (rates en general) i intentant reproduir la presentació clínica més habitual. Amb aquest propòsit, hi ha varis estudis que intenten determinar un model estàndard per estudiar l'efecte dels diversos anticoagulants (5,12). Malgrat existeixen molts estudis semblants, els resultats d'aquests estudis son molt difícils de comparar degut a que s'utilitzen diferents models experimentals, la majoria dels quals no reproduïen de forma fiable la situació clínica (2).

Hi ha diferents articles on es parla de l'efecte antitrombòtic dels antiagregants plaquetars (aspirina, ticlopidina, AINEs) (1,3,7,12). L'AAS té un efecte antiagregant plaquetar acetilant l'enzim ciclooxigenasa inhibint així la síntesi de les prostaglandines PGG₂ i PGH₂ així com la síntesi del tromboxà A₂. La dosi diària d'AAS varia entre 50-600 mg, però la majoria d'autors accepten que la dosi òptima és de 330 mg. L'efecte de l'AAS és potenciat pel dipiridamol, tot i que no se sap ben bé el mecanisme. Tot i que aquest efecte antitrombòtic, el seu efecte beneficiós en microcirurgia vascular no queda establert. Buckley et al 7. demostren que els antiagregants plaquetars milloren la permeabilitat de les sutures als 20 minuts, però en el model experimental que havien dissenyat, a les 24 hores totes estaven trombosades. Cooley i Gould (12), posen de manifest l'efecte beneficiós dels fàrmacs antitrombòtics, però suggereixen un paper molt més important del trombus de fibrina inhibit per l'heparina que el paper de l'agregació plaquetar, en l'oclusió trombòtica dels vasos petits.

L'heparina és un fàrmac complex, amb múltiples accions in vivo. La més important pel cirurgia microvascular és la seva adhesió a l'endoteli vascular que replaça la càrrega negativa normal, en les zones on hi

ha dany endotelial. Elevades concentracions en la zona lesionada, també produeix un efecte antiagregant plaquetar, disminueix la formació del trombus de fibrina, i activa localment l'antitrombina III. L'heparina administrada de forma sistèmica també té 2 efectes directes en la sang: activa l'antitrombina III sèrica i disminueix la viscositat de la sang. Quan de forma experimental es talla una artèria de forma acurada i se sutura, l'efecte de l'heparina administrada de forma sistèmica, és probablement igual que en els casos control, no sent així en vasos traumatitzats, on s'observa una millora espectacular de la viabilitat de les sutures (15). Tot i així, l'heparina estàndard administrada de forma sistèmica no se recomana que s'utilitzi, degut als nombrosos efectes secundaris a nivell sistèmic (hemorràgies sistèmiques, formació d'hematomes, trombocitopènia,...)(2). Precisament per això, s'utilitzen les heparines de baix pes molecular (enoxaparina,...), doncs tenint la mateixa eficàcia que l'heparina estàndard, té moltes menys complicacions sistèmiques (2,9,11,13). Referen a l'enoxaparina en els diferents estudis queda patent el seu efecte beneficiós antitrombòtic en les sutures vasculars quan s'administra de forma tòpica a elevades concentracions (45UI - 3 cops més elevat que el que es recomana per a la utilització sistèmica-). També queda patent que la combinació d'enoxaparina sistèmica i local no ofereix cap benefici addicional quan es compara amb l'administració local i que l'administració sistèmica sola, no prevé la formació del trombus.

La hirudina és un nou agent antitrombòtic molt més potent que l'heparina, però a l'igual que l'heparina, el major problema son els efectes secundaris sistèmics. És igualment efectiva que l'heparina quan s'administra tant local com sistèmic. Però els resultats dels estudis apunten a elevades concentracions d'heparina o hirudina administrada tòpicament, minimitzen les complicacions sistèmiques i maximitzen els efectes antitrombòtics (6).

Els fàrmacs fibrinolítics (estreptoquinassa, uroquinassa) també s'han demostrat

efectius en el salvament de reimplants o transferència de teixits. Però el risc de reaccions al·lèrgiques que poden comprometre la vida del pacient, així com complicacions hemorràgiques, fan que siguin d'utilització restringida, i que el tractament estigui sempre controlat, si és possible, per hematòlegs (9.15).

Objectiu

Un cop fet el plantejament general en referència a la utilització de fàrmacs anti-coagulants en la prevenció de la trombosis en sutures microvasculars i la controvèrsia respecte al tipus de fàrmac, dosis i via d'administració òptims, l'objectiu fonamental en aquest treball és determinar experimentalment l'eficàcia de l'enoxaparina en la prevenció de la trombosis de les sutures vasculars microquirúrgiques, en un model animal experimental conegut com altament trombogènic, i determinar si hi ha diferències significatives en l'administració local o sistèmica d'aquest fàrmac, així com en el cas de que existeixi un efecte beneficiós, si aquest es manté a mig termini. El motiu d'aquest estudi, tot i que hi ha articles que parlen de la poca eficàcia de l'enoxaparina administrada de forma sistèmica en la prevenció de les trombosis microvasculars, és que l'administració profilàctica de l'enoxaparina en reimplants segueix sent una pràctica habitual, donada la manca d'estudis experimentals i clínics que demostrin el contrari.

Material i mètode

Per a la realització de la pràctica s'ha utilitzat el següent material:

Microscopi quirúrgic ZEISS OPMI 7-D.

Rata adulta Spraque-Dawley.

Pinces de joier tipus Dumont dels números 3 i 5, rectes.

Tisores corbes, amb un ressort i una amb anelles.

1 porta tipus O'brien.

1 Clam doble d'Icuta.

Separador de camp.

Talla pel camp microquirúrgic.

1 cànula lacrimal per a irrigació de boques anastomòtiques.

1 bisturí.

1 pines d'Adson amb dents.

1 tisores de Maio.

1 porta.

Gases.

1 recipient amb sèrum.

Material de sutura:

Nylon monofilament de 10/0.

Seda trenada 2/0.

Enoxaparina (clexane 40 mg/0.4 ml).

Característiques de l'animal d'experimentació

Per a la realització de la practica s'ha utilitzat al rata Spraque-Dawley adulta (300-450g), donada la seva facilitat d'adquisició i manteniment així com la seva resistència a la infecció. Les característiques principal d'aquest tipus de rata són:

Augment de pes: 1g/dia (rata adulta 300-600g)

Freqüència cardíaca: 300-500 batecs per minut. Tensió Arterial: 100 mm Hg.

Freqüència respiratòria: 63-179 respiracions per minut.

Hematòcrit 46%. Hemoglobina: 14.8g/100ml.

Volum crític de sagnat: 3ml/100mg en 1 hora, ò 2.6ml/100g en 10 minuts.

Les necessitats aproximades d'aliment diari (en forma de granulat gruixut especial per rates) són de 5g per cada 100g de per corporal, que s'han de triplicat durant la gestació de l'animal. I les necessitats d'aigua són de 10ml per cada 100g de pes.

Els animals d'experimentació s'han mantingut en l'estabulari amb unes condicions ambientals (gàbies, il·luminació, temperatura, humitat,...) òptimes.

Anestèsia

Per a l'anestèsia de l'animal s'ha utilitza una solució preparada (25mg de Ketolar, 2mg de Diacepam 0.1mg d'Atropina, inyec-

tant un cc d'aquesta, per via intramuscular a la cuixa de la rata inicialment, però degut als problemes d'edema de la cama injectada i per tant de dificultat de dissecció posterior, inicialment s'injecta la mínima quantitat possible (0.2 a 0.5cc de la solució) en la cara posterior de la cuixa dreta de la rata, i quan està sedada la resta s'administra a nivell de l'extremitat anterior evitant així l'edema i hematoma en el lloc de punció en la extremitat posterior.

Actualment s'utilitza el Ketolar per via intramuscular degut a que presenta unes avantatges considerables respecte a altres anestèsics: té un mecanisme d'acció més lent, no existeix perill de sobredosi, llarga durada de l'anestèsia (de fins a 2-3 hores), lenta reacció de despertar (que permet injectar una nova dosi sense aturar la intervenció), actua inhibint selectivament les àrees responsables de la consciència i percepció del dolor, mantenint un nivell acceptable de la funció respiratòria no produint depressió cardiorrespiratòria i conservant els reflexos de la deglució. Com a efectes col·laterals produeix una hipersiallorrea que se soluciona administrant sulfat d'atropina. I una hipertonia muscular i excitació psicomotriu postanestèsica, pel que s'administra una binzodiacepina.

Preparació de la solució:

250mg de Ketolar de 50 mg/ml	5 ml
20 mg de Diacepam de 10 mg/2ml ..	4 ml
1mg de sulfat d'Atropina/1ml.....	1 ml
	10 ml

Abordatge

Un cop la rata està anestesiada, es procedeix a la preparació del camp quirúrgic, rasurant la cara anterior de la cuixa on s'ha de realitzar la intervenció. La rata es col·loca sobre una taula de suro, in es fixa amb tires d'esparadrap amb les quatre extremitats amb abducció. La rata ha d'estar col·locada amb el cap distalment al cirurgià.

Es realitza una incisió longitudinal d'uns 4-5 cm, que creua perpendicularment el lligament engonal. Per dissecció roma es visualitzen en la zona distal l'artèria i la

vena femoral, junt amb el nervi crural, els quals es troben coberts per un coixí adipós en la part proximal de la incisió. Es procedeix a la ressecció parcial sota control microscòpic del teixit adipós i separació en sentit extern de la resta, junt amb l'artèria i vena epigàstrica superficial evitant lesionar les circumflexes ilíaqües que es troben internament. Externament als vasos es troba el nervi crural.

A continuació es procedeix a la dissecció proximal de la artèria i vena, col·locant un separador a nivell de la musculatura abdominal en sentit intern per poder-ho realitzar còmodament, evitant lesionar les branques profundes en la part més proximal de la incisió, dissecant fins a nivell del lligament engonal. Per disposar de major longitud per a la realització de l'empelt, en un principi lligava la vena epigàstrica i la circumflexa, però degut a la marcada disminució del flux sanguini, posteriorment respectava aquestes, realitzant una dissecció més proximal, i procedint a la lligadura de la vena femoral profunda.

Empelt venós invertit.

Un cop realitzada la dissecció de la vena, es col·loca un clamp doble d'lkuta amb una separació d'aproximadament 2 cm. Es procedeix a la secció de la vena proximal i distal, a 5mm de la pinça del clamp, prèvia senyalització de la part proximal de l'empelt amb un punt de Nylon de 10/0 a l'adventícia. A continuació es procedeix a la irrigació de la llum de l'empelt (amb sèrum, o amb la solució amb enoxaparina) amb l'irrigador, així com les boques anastomòtiques proximal i distal. L'empelt es deixa immers en la solució, a dins del mateix camp microquirúrgic. A continuació es realitza l'adventiectomia (mínima) de les boques anastomòtiques i es procedeix a la sutura de l'empelt venós invertint amb Nylon monofilament de 10/0, donant 2 punts guia a 180°, tant proximal com distal, evitant així les rotacions. A continuació es completa la sutura en la cara anterior, i donant la volta al clamp es completa la sutura de la cara posterior.

Metodologia

Per evitar distorsions dels resultats deguda a la corba d'aprenentatge, abans de l'inici de l'estudi, vaig realitzar diversos empelts (empelt venós a artèria femoral amb vena epigàstrica i vena femoral, empelt arterial invertit a artèria femoral, empelt venós invertit a vena femoral) fins que tots i cada un dels empelts tenien un Patency Test inicial positiu. Això va implicar la realització de 20 empelts previ a l'inici de l'estudi.

Per a la realització d'estudi experimental, s'han realitzat 3 grups diferents:

Grup control (10 empelts venosos invertits), en el qual no s'administra cap tipus de fàrmac. Només s'utilitza sèrum per a la neteja de l'empelt i les boques anastomòtiques.

Grup Enoxaparian Local (10 empelts), en el qual s'ha utilitzat enoxaparina a una concentració de 1 mg/ml (equivalent a 100 UI/ml). Aquesta és una dosi molt elevada, i correspon a la dosi inferior recomanada per a la prevenció de trombosis en els pacients que requereixen hemodiàlisi.

Grup Enoxaparina Sistèmica (10 empelts), en el quals s'ha administrat una dosi de 1 mg/kg (100UI/Kg) que correspon a la dosi màxima recomanada per al tractament de la trombosi venosa profunda. S'han administrat 3 dosis subcutànies amb un interval de 24 hores, d'una solució d'enoxaparina en 0.05 ml, amb una xeringa d'insulina.

El control per a valorar l'eficàcia dels fàrmacs utilitzats ha estat només clínic, és a dir, comprovació de la permeabilitat de les sutures amb el Patency Test, realitzant aquest de forma inicial, als 20 minuts, i als 7 dies.

Resultats

L'estudi s'ha realitzat en rates mascles amb un pes mig de 342 g (rang 300-450 g), 13 empelts en el cantó dret, i 17 empelts en el cantó esquerre. L'largada mitja de l'empelt venós realitzat ha estat de 5,6mm, essent el mínim de 3mm i el màxim de 9mm (amb

un empelt de 3mm en 3 ocasions i un empelt de 9mm en 1 ocasió).

El temps mig invertit en la realització de la pràctica, incloent des de l'inici de la intervenció fins a la finalització de l'empelt comprovant el Patency Test, ha estat de 64,5 min, essent el mínim temps de 45 minuts i el màxim de 90 minuts (que va ser el que es va utilitzar per a la realització de les fotos). Els majors temps de realització de la pràctica coincideixen en la majoria d'ocasions amb l'empelt realitzat en la cama dreta, degut a que és la utilitzada per a la injecció anestèsica inicial, provocant edema i major dificultat per a la dissecció.

Grup control

Inclou 10 empelts venosos invertits, en el qual no s'ha administrat cap tipus de fàrmac, només s'ha utilitzat sèrum per a la neteja de l'empelt i les boques anastomòtiques.

El Patency Test inicial va ser positiu en el 100% de casos. En 2 dels 10 empelts (corresponents als inicials), es va realitzar la lligadura dels vasos epigàstrics superficials i circumflexes per poder gaudir de major longitud per a realitzar l'empelt. Però degut a la marcada disminució del flux sanguini, posteriorment vaig conservar tots els vasos distals, i per poder realitzar l'empelt, realitzava una dissecció més proximal, lligant la vena femoral profunda si era necessari.

El Patency Test als 20 minuts de la realització de l'empelt, va ser negatiu en el 100% dels casos, cosa que demostra que aquest model experimental és trombogènic. Per tant ja no va ser necessari realitzar el test als 7 dies.

Grup Enoxaparina local

Inclou 10 empelts venosos en els que s'ha utilitzat enoxaparina a una concentració de 1 mg/ml (equivalent a 100 UI/ml). Aquesta és una dosi molt elevada, i correspon a la dosi inferior recomanada per a la prevenció de trombosis en les pacients que requereixen hemodiàlisi. Patency Test ini-

cial va ser positiu en el 100% del cas, així com els 20 minuts, on els 100% del cas es mantenia permeable l'empelt.

El test realitzat de forma tardana per problemes tècnics no es va poder realitzar en tots els casos els 7 dies, essent la mitja de 10.6 dies (rang 7-18) aquest va ser positiu en el 70% dels casos.

D'aquest grup en 2 ocasions es va produir l'èxitus postoperatori, podent realitzar el Patency Test a l'hora, essent en els 2 casos positiu. La causa de l'èxitus va ser per xoc hipovolèmic en 1 ocasió, deguda a una lesió de la paret de la vena per la branca proximal l'lkuta que feia d'stop proximal, sagnant a nivell de la sutura. Això es va poder resoldre realitzant una dissecció i alliberació proximal de la vena, però malgrat les mesures de reanimació la rata va ser èxitus. En l'altre rata, la causa de l'èxitus no es va poder establir.

En l'únic cas reoperat als 16 dies en que existia una trombosi de l'empelt, va ser un dels tres casos en que la llargada de l'empelt era de 3mm i a més es va constatar un defecte tècnic de la sutura proximal que tot i així el Patency Test inicial i els 20 minuts era positiu.

En cap cas s'han observat complicacions derivades de la utilització d'enoxaparina a dosis elevades ni sistèmiques ni locals. Tot i així, no s'ha d'oblidar que el control és només clínic caldria valorar si hi ha alteracions analítiques.

Grup enoxaparina sistèmica

Inclou 10 empelts en els quals s'ha administrat una dosi de 1mg/kg (100 UI/Kg), que correspon a la dosi màxima recomanada per al tractament de la trombosi venosa profunda. S'ha administrat tres dosis subcutànies amb un interval de 24 hores, d'una solució d'enoxaparina en 0.05ml, amb una xeringa d'insulina. La primera dosi s'ha administrat després de la injecció anestèsica. En el 100% del cas el Patency Test inicial ha estat positiu.

Als 20 minuts, en el 20% dels casos ha estat positiu, essent en el 80% restant negatiu. El Patency Test realitzat als 7 dies

en el 90% dels casos ha estat negatiu, i en l'únic cas en que ha estat positiu, l'empelt era permeable, però existia un trombus en fase de reabsorció adherit a tota la paret, per tant d'escassa significació clínica.

En una ocasió, es va observar un defecte tècnic de la sutura, que va ser probablement la causa de la trombosi, i en un altre cas una lesió proximal de la paret de la vena provocada pel doble clamp d'lkuta.

No s'han observat complicacions sistèmiques ni locals derivades de l'administració subcutània en les rates quan no estan anestesiadades.

Discussió

En les rates utilitzades en aquest estudi, es va realitzar un model descrit en la literatura com a altament trombogènic, això és, un empelt venós invertit. De fet, en tots els controls es produïa la trombosi de l'empelt en els primers 20 minuts després de la sutura, la majoria dels quals ja estaven trombosats als 5-10 minuts. El problema que sorgeix és l'extrapolació de l'estudi experimental a la pràctica clínica. S'hauria d'utilitzar un model experimental que pogués reproduir de forma fiable i repetible, una lesió dels vasos semblant a la que es produeix en una amputació, ja sigui per aixafament o per arrencament, doncs són els casos en els que la trombosi de les microsutures segueix sent el problema principal, jugant un paper important la possibilitat d'utilització de fàrmacs antitrombòtics en detriment d'una acurada tècnica quirúrgica (d'altra banda fonamental).

A nivell clínic cada cop s'utilitzen més les heparines de baix pes molecular, doncs tenint la mateixa eficàcia que l'heparina estàndard, té moltes menys complicacions sistèmiques 2, 9, 11, 13. Tot i així, l'heparina estàndard continua tenint les seves indicacions.

Referent a l'enoxaparina, en els diferents estudis queda patent el seu efecte beneficiós antitrombòtic en les sutures vasculars quan s'administra de forma tòpica a

elevades concentracions, de fet queda demostrat en l'estudi realitzat, tenint una taxa d'èxit del 100% als 20 minuts de la realització de l'empelt, i del 70% a mig termini (>10 dies), tenint en compte que en el 30% restant, en 2 ocasions no es va poder comprovar degut a l'èxitus de la rata, i en l'altre cas existia un defecte de la tècnica que feia que l'empelt no fos viable. L'efecte de l'enoxaparina local no només és la prevenció del trombus, sinó que també inhibeix l'agregació plaquetària, cosa que explica que una de les sutures, malgrat existir en defecte tècnic que feia inviable l'empelt, seguís permeable als 20 minuts. D'això se'n pot extreure que la utilització de l'enoxaparina ens dóna un cert marge d'error en la realització de les sutures microvasculars, però en cap cas ha de ser substituït d'un bona tècnica.

En la literatura revisada també queda patent que la combinació d'enoxaparina sistèmica i local no ofereix cap benefici addicional quan es compara amb l'administració local i que l'administració sistèmica sola, no prevé la formació del trombus. De fet en el grup d'enoxaparina sistèmica als 20 minuts, en el 20% dels casos en Patency Test era positiu, essent en el 80% restant negatiu. L'explicació de perquè en dos casos l'empelt als 20 minuts seguia permeable podria ser degut, o bé a un error de tècnica (no invertint l'empelt), o bé a un possible efecte beneficiós de l'enoxaparina administrada de forma sistèmica. El Patency Test realitzat als 7 dies en el 90% dels casos va ser negatiu, i en l'únic cas en que l'empelt era permeable, existia un trombus en fase d'organització i reabsorció adherit a tota la paret, per tant d'escassa significació clínica. Probablement es tracti d'un de dosis a administrar. A dosis més elevades, segurament pot prevenir la formació del trombus en el lloc de la lesió dels vasos o en lloc de les micro-sutures vasculars, però en aquest estudi experimental ja s'ha utilitzat les dosis més elevades recomanades en clínica, per tant fan poc viable la seva utilització en la pràctica clínica diària. I el fet de descoagular al

malalt per a fer viable un reimplant d'un dit a la ma, per exemple, crec que el risc de complicacions sistèmiques que es poden derivar d'aquesta actuació, no compensen amb el benefici que el malalt en pot obtenir, per tant des del meu punt de vista, no és recomanable.

Per tant, en aquest estudi queda demostrat l'efecte beneficiós de l'enoxaparina local administrada a elevades dosis, per a la prevenció de les trombosis en les sutures vasculars de vasos de petit diàmetre, i també queda demostrat que l'administració sistèmica d'enoxaparina, no millora de forma significativa la viabilitat de les micro-sutures. Tot i així, d'aquest estudi no se'n pot treure una conclusió clara respecte a si en la clínica pot ser beneficiós l'administració sistèmica, dons en primer lloc s'ha utilitzat un baix número en cada grup (per a tenir una clara significació estadística es recomana $N_{>30}$ casos per grup), i en segon lloc, no s'ha realitzat una monitorització analítica, pel que no se sap si aquesta dosi utilitzada provoca alguna alteració patològica sistèmica.

Conclusions

L'empelt venós invertit és un model altament trombogènic, vàlid per a valorar l'eficàcia de fàrmacs antitrombòtics. El problema que sorgeix és l'extrapolació de l'estudi experimental a la pràctica clínica. S'hauria d'utilitzar un model experimental que pogués reproduir de forma viable i repetible, una lesió dels vasos semblant a la que es produeix en la pràctica clínica.

Queda patent un efecte beneficiós de l'enoxaparina administrada de forma local a elevades concentracions (1 mg/ml equivalent a 100 UI/ml), per a la prevenció de la trombosi en les sutures vasculars de vasos de petit diàmetre, augmentant de forma espectacular la viabilitat dels empelts, comparat amb els grups de control i d'enoxaparina sistèmica.

L'enoxaparina sistèmica a la dosi administrada en aquest estudi (1 mg/Kg equivalent a 100 UI/Kg) no ofereix cap benefici

adicional quan es compara amb l'administració local i que l'administració sistèmica sola, no prevé la formació del trombus.

La utilització de fàrmacs antitrombòtics

NO pot ser un substitut d'una tècnica microquirúrgica depurada, tot i que poden ser de gran utilitat per a millorar les taxes de supervivència de les sutures microvasculars.

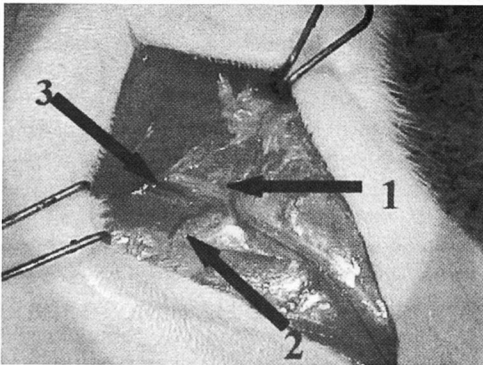


Fig. 1: Abordatge femoral. Sobserven els vasos epigastrics (1) i circumflexes (2). Arteria i vena femoral (3).

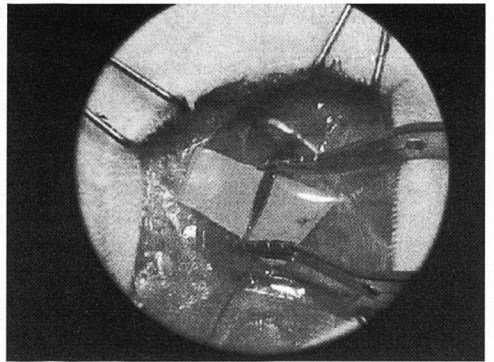


Fig. 2: Dissecció i clamat vena femoral.

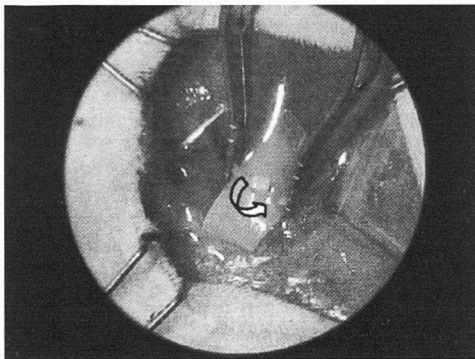


Fig 3: Secció i inversió de l'empelt venós.

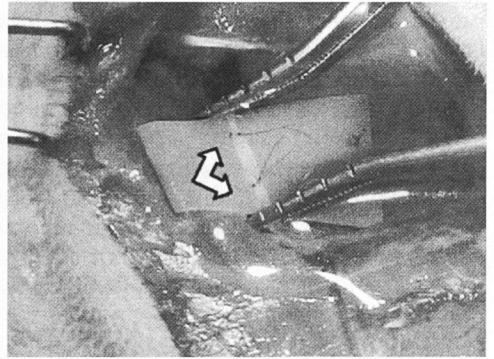


Fig. 4: Sutura amb punts guia a 180°.

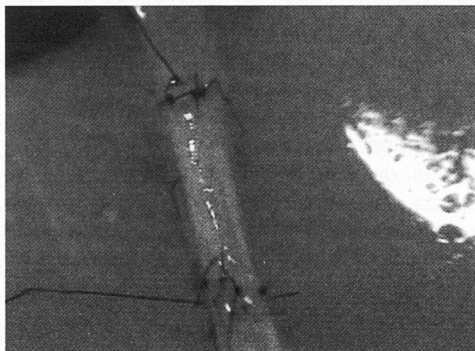


Fig. 5: Sutura proximal i distal acabada.

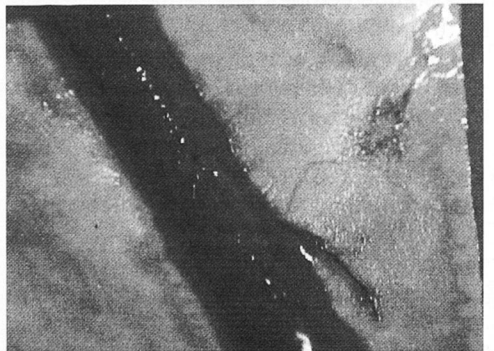


Fig. 6: Retirada del clamp i comprovació de la permeabilitat. Patency Test.



Fig. 7: Comprovació als 7 dies. Enoxaparina local. Fibrosi important.



Fig. 8: Vena femoral dissecada..



Fig. 9: Patency Test d'O'Brien.

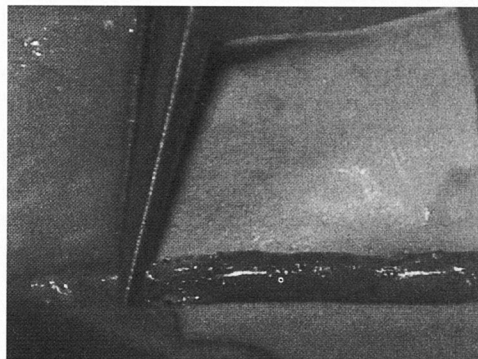


Fig. 10: Test positiu.

Bibliografia

- 1-Antithrombotic and antiinflammatory drugs for protection of microvascular anastomosis. Vretos KA, Tsavisis AG. Acta Orthop Scand Suppl 1995 Jun;264:48-9.
- 2-Antithrombotic potencies of enoxaparina in microvascular surgery: influence of dose and administration methods on patency rate of crushed arterial anastomoses. Korompilias AV, Chen LE, et al, J Hand Surg (Am) 1997 May;22(3):540-6.
- 3-The antithrombotic effects of ticlopidine and aspirin in a microvascular thrombogenic model. Basile AP, Fiala TG et al. Plast Reconstr Surg 1995 Jun;95(7):1258-64.
- 4-Investigation in the use of topical solution for management or prevention of thrombosis in traumatized vessels. Cooley BC, Gould JS. Int Angiol 1995 Set;14(3):297-302.

- 5-A standardized model of microvenous thrombosis. Hirigoyen MB, Zhang WX, Weimberg H. J Reconstr Microsurg 1995 Nov; 11(6):455-459.
- 6-Comparative study on the use of anticoagulants heparin and recombinant hirudin in a rabbit traumatic anastomosis model. Fu K, Izquierdo R et al. Thoromb Res 1995 Jun 1;78(5):421-8.
- 7- The role of various antithrombotic agents in microvascular surgery. Buckley RC, Davison SF, Das SK. Br J Plast Surg 1994 Jan ;47(1):20-3.
- 8-The effect of heparin after microsurgical repair in traumatically damaged arteries. Zoubos AB, Soucacos PN et al. Int Angicol 1994 Dec;13(4):336-8.
- 9-Effects of enoxaparin, standard heparin, and streptokinase on the patency of anastomoses in severely crushed arteries. Chen LE, Seaber AV et al. Microsurgery 1995;16(10):661-5.

10-Prevention of venous thrombosis in microvascular surgery by transmural release of heparin from a polyanhydride polymer. Orloff LA, Glenn MG et al. *Surgery* 1995 May;117(5):554-9.

11-Current status of topical antithrombotic agents in microvascular surgery. Das SK, Miller JH. *Microsurgery* 1994;15(9):630-2.

12- Experimental models for evaluating antitrombotic therapies in replantation microsurgery. Cooley BC, Gould JS. *Microsurgery* 1987; 8(4):230-3.

13-Low-molecular-weight heparin exerts an early antithrombotic effect in small arteries and veins following severe trauma. Zang B, Wieslander JB. *Microsurgery* 1992;13(6):295-298.

14-Thrombosis and tissue protection in microvascular surgery-an overview. (Article en Alemany). Peter FW, Buttermeyer R et al. *Zentralbl Chir* 1997;122(10):844-51.

15-Operative Hand Surgery. Third Edition. David P. Green, M.D.; Robert N. Hotchkiss, MD.