REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA

SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

DISCURSO DE INGRESO

PRESENTE, PASADO Y FUTURO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

POR LA

Dr. D. Vladimir Salazar Rosa

DISCURSO DE PRESENTACIÓN

POR EL

Ilmo. Sr. Dr. D. Francisco Toledo Romero

3 de marzo de 2022

MURCIA

REAL
ACADEMIA
DE
MEDICINA
DE
MURCIA

INSTITVTO
D ESPAÑA

DISCURSOS

LEÍDOS EN LA SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE
DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE,
CELEBRADA POR LA

Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

el día 3 de marzo de 2022

Discurso de ingreso

por el

Dr. Vladimir Salazar Rosa

‘Presente, pasado y futuro de la Enfermedad Tromboembólica Venosa’

Discurso de presentación

por el

Ilmo. Sr. Dr. D. Francisco Toledo Romero

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Edita:

Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Realización y producción:
Juana Alegría (juanialegriagarcia@gmail.com)

Depósito Legal:
MU 183-2022

Índice:

- Discurso de presentación 7

- Discurso de ingreso:
  Presente, pasado y futuro
  de la Enfermedad Tromboembólica Venosa 15
  - Agradecimientos 19
  - Presente 23
    - Definición 25
    - Fisiopatología 25
    - Anatomía 26
    - Epidemiología 28
    - Mortalidad 30
    - Manifestaciones 31
    - Factores de riesgo 33
    - Trombofilia hereditaria 34
    - Tratamiento 35
  - Pasado 37
  - Futuro 85
  - Conclusiones 95
  - Bibliografía 97

Discurso de presentación

por el

Ilmo. Sr. D. Francisco Toledo Romero

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Con la venia Excma. Sra. Presidenta,
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,
Excelentísimos e Ilustrísimos Sras. y Sres. Académicos,
Señoras y señores:

En primer lugar, deseo agradecer a la Junta de Gobierno por haberme encomendado la tarea de leer el discurso de presentación de don Vladimir Salazar Rosa como Académico Correspondiente de esta bicentenaria institución. Me llena de satisfacción y de emoción recibirlo, en nombre de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

No es tarea fácil resumir los méritos del recipiendario y glosar el contenido de su extraordinario discurso. Permítanme que comience refiriendo que conocí al doctor Salazar en el año 2004 cuando era residente y nuestra amistad ha ido creciendo a partir del 2008 con gran admiración por mi parte no solo por su categoría profesional sino también por su fortaleza, coraje y calidad humana.

El doctor Vladimir Salazar tiene al hablar el gracejo andaluz ya que nació en Sevilla, el 14 de mayo de 1975, hijo de la doctora Asunción Salazar y de don Joaquím Rosa, de origen lusitano. Don Vladimir tuvo contacto con la medicina desde que nació por que su madre, doña Asunción, lo tuvo cuando estudiaba quinto curso de medicina, y Vladimir se convirtió en la mascota de la clase, en los anfiteatros, en la biblioteca y en las aulas desde que iba en el interior del capazo. Como su madre hizo la especialidad de Pediatría en Cádiz, parte de su infancia transcurrió en la ciudad más antigua de occidente, la "tacita de plata", y algo se le debió pegar de Gades y de la simpatía de sus gentes, que permanece en su sonrisa perenne. Vivieron en San

Fernando, en Algeciras hasta que llegaron al sureste español, en concreto a Cartagena, dónde vivió 7 años y dónde pasó su adolescencia realizando los estudios finales de la EGB y del BUP. Para el COU se trasladó a Murcia, ya pensando en comenzar los estudios de Medicina en octubre del año 1993.

El doctor Salazar se crio en el seno de una familia sanitaria, compacta, con Carlos, su segundo padre, médico de familia, de modo que también su única y querida hermana, Irina, eligió estudiar enfermería y ejerce como especialista en urgencias. La presencia de su abuela Carolina fue siempre nuclear, al igual que posteriormente el estrecho lazo de unión con su tío-hermano Valentín. En su casa la seriedad era la norma, con reglas que seguir y que cumplir. La doctora Asunción Salazar era circunspecta y estricta en la educación de los dos hijos, lo que el doctor Salazar comprendió desde muy temprana edad y se afanó en desarrollar el sentido de la responsabilidad y, quizá por la influencia positiva del ambiente familiar, dirigió su vocación hace el campo sanitario.

El doctor Salazar tiene tres maravillosos hijos a los que adora: Tiago, el mayor, con Diana Vivancos, su primera mujer, y Mario y Paulo con su mujer actual, Sandra Jiménez, que es anestesista. La cordialidad de la vida familiar es su núcleo de acción y sigue teniendo una relación muy estrecha y continua con sus tres hijos.

El doctor Salazar da especial relevancia y valor a la amistad y comparte con Séneca "que la amistad es siempre provechosa". Además, el dulce carácter de Vladi explica que continúe en contacto con los amigos de toda la vida, con los de la infancia y con los de la carrera de medicina. La carrera de medicina la realizó en la Universidad de Murcia de los años 1993 a 1999, y desde el primer curso forjó una cuadrilla de amigos que todavía perdura a día de hoy, como Rafa Aguilar, Francisco García Zafra, Jesús Mesones, Paco Pedreño, Sose Sánchez de las Matas o Rosa Túnez

El doctor Salazar es un gran deportista. Futbolista desde los 10 años, ya en la adolescencia en el Bala Azul del Puerto de Mazarrón

y en Molina en el Molinense. Y en el equipo de médicos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, en campeonatos incluso mundiales. El futbol ha sido parte de su ADN, de su huella dactilar que lo lleva encima como el DNI. El futbol, los entrenamientos y los partidos le han servido y le sirven de pantalla mental de protección para desconectar de la vida estresante tanto cuando estudiaba el MIR como para sobrellevar el ritmo de guardias y de responsabilidades. Y las relaciones humanas con sus compañeros Nicolás Ortega, José Luís Alcaraz, José Javier, Melendreras, José Manzano, Víctor Salinas, Vicente Sanmartín o Alberto González Costea. Entrenar y hacer deporte ha sido su lema: mens sana in corpore sano, para salvaguardar la salud física y psíquica. Sin olvidar, que el ritmo de la música lo lleva dentro e incluso ganó concursos de baile, sobre todo rap o hip-hop. Incluso hacía graffitis, a lo Banski, que hasta la Guardia Civil le llamó la atención por pintar un graffiti en un puente de hormigón del tren…

La independencia económica no la tuvo hasta ser ya licenciado en Medicina y Cirugía, pero sus actividades lúdicas eran remuneradas, no solo el fútbol sino también poniendo copas en los pubs y bares en los veranos y en las fiestas de Navidad, de Primavera, de Semana Santa… que le daban un respiro e independencia para sufragar sus viajes y otras actividades con sus amistades. Entre sus viajes, aprovechó una beca AEIMUM para ir un mes a Rio de Janeiro con Paco Pedreño y desde entonces no ha dejado de hacer pesas al compararse en Copacabana con los fornidos y esculpidos cuerpos de los brasileños.

Al acabar la carrera y presentarse al examen MIR, aunque tenía maneras de cirujano, más concretamente de traumatólogo, el doctor Salazar obtuvo plaza en la primera convocatoria a la que se presentó y se inclinó por la Medicina Interna, haciendo la residencia en el Hospital de la Vega Baja de Orihuela. Enseguida se sumergió de lleno en la Medicina Interna y comenta que sus mentores supieron "sacar al internista que llevaba dentro" y está feliz ejerciendo esta especialidad

tan completa. No obstante, todavía como residente, siendo R4, por su carácter inquieto y proactivo, fue a un curso de verano con el doctor Manel Monreal y cuando regreso a su Servicio montó la Unidad de Trombosis en el Hospital de Orihuela que dirigió durante cuatro años.

El tema de trombosis, tan importante, no lo ha dejado desde entonces. Ha seguido formándose y sigue indagando nuevos conceptos de diagnóstico, de seguimiento y de tratamientos. Al acabar la residencia, tras tres años en Orihuela, se incorporó en el 2008 al Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, bajo la dirección del doctor Bartolomé García Pérez. Aquí, creó la Unidad de Trombosis, que fue la primera Unidad de Trombosis acreditada de España, como Unidad avanzada, de máximo nivel, dónde el doctor Salazar es el jefe y responsable, gozando de gran reconocimiento a nivel nacional e internacional. Tal es su experiencia y su prestigio en el campo de la trombosis que es referente, siendo habitualmente consultado por multitud de internistas de todas las comunidades autónomas.

Fruto de su actividad asistencial e investigadora, tiene más de 50 artículos científicos publicados en revista de impacto, dos libros, 12 capítulos de libros, cerca de 100 ponencias invitadas en congresos, cursos y seminarios siendo investigador responsable en varios proyectos de investigación clínica relacionados con la trombosis, así como ensayos clínicos. El doctor Salazar es referencia a nivel nacional en trombosis de vena retiniana y en trombosis de venas de extremidad superior en deportistas, habiendo estudiado y tratado a más de 4000 pacientes con trombosis en general.

Defendió su tesis doctoral sobre trombosis de vena retiniana en el año 2012, con sobresaliente cum laude, y ha dirigido 3 tesis doctorales sobre el mismo campo científico y otras tres tesis doctorales que están en vías de realización también en el mismo campo en el que el doctor Salazar Rosa es especialista, las trombosis.

Su lección versará sobre el “Presente, Pasado y Futuro de la Enfermedad Tromboembólica Venosa”.

La Enfermedad Tromboembólica Venosa es una enfermedad frecuente, ya que el riesgo de padecerla es entre el 5% y el 10%, con una incidencia anual de 1-2 casos por 1000 personas año, es decir, un millón de casos/año en Europa. Teniendo en cuenta que aumenta con la edad y que la esperanza de vida está aumentando cada año, el gran riesgo futuro hay que tenerlo en cuenta. La Enfermedad Tromboembólica Venosa es la tercera causa más frecuente de enfermedad cardiovascular que se supone aumentará en las próximas décadas y, por ello, es esencial investigar las causas, su etiopatogenia y fisiopatología, así como establecer nuevas estrategias terapéuticas, comenzando por las medidas preventivas.

La lección que nos presentará el doctor Salazar y cuyo ejemplar, que podrán recoger al finalizar el acto, es altamente instructiva, muy didáctica y comprensible. Se ha estructurado en presente, pasado y futuro de la enfermedad tromboembólica venosa lo cual ayuda a entender de forma sencilla un problema complejo. Desde el Homo ergaster, Homo erectus, la adaptación de la postura erecta contra la gravedad ha exigido diversas adaptaciones de la anatomía, incluido el retorno venoso al corazón, ya que predispone a la insuficiencia venosa y a la trombosis, descritas incluso por el gran Hipócrates de Cos.

La descripción histórica que relata el doctor Salazar es digna de mención por su rigor y por la habilidad para describir de forma llana conceptos intrincados para los profanos en la materia. Las perspectivas indicadas para el futuro, incluida la importancia de los registros con el RIETE, hacen albergar y alimentar la esperanza de que las enfermedades derivadas del tromboembolismo sean conocidas y reconocidas precozmente, que se pueda hacer didáctica para establecer medidas preventivas en toda la población, sobre todo considerando el aumento de la esperanza de vida y el elevado riesgo en personas añosas, y que se puedan incorporar al tratamiento los anticuerpos monoclonales y los inhibidores del factor XI, así como aprender de los equipos PERT que con seguridad extraerán conclusiones de experiencias sistematizadas.

En resumen, durante su trayectoria profesional y vital, el doctor Vladimir Salazar Rosa ha conseguido el equilibrio entre asistencia sanitaria e investigación, al haber comprendido que solo con la investigación se puede avanzar en el cuidado de los pacientes. Asimismo, con su disertación, hemos podido comprobar la energía que es capaz de transmitir con ilusión y entusiasmo sin perder un ápice de rigurosidad.

Para concluir, quisiera recalcar que el nuevo recipiendario como Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia es altamente sagaz y se considera así mismo "tocado por las estrellas de la buena suerte", aunque la realidad es que es trabajador y dotado de una inteligencia práctica por lo que ha aprovechado de forma acertada todas las oportunidades que se le han presentado en su vida. No es cuestión solo de buena fortuna, es principalmente su determinación la que ha conseguido culminar proyectos exitosos que permanecerán durante lustros, ya que como el mismo indica en su discurso, parafraseando a Marco Aurelio: "El eco de lo que hacemos ahora, resuena en la eternidad".

Por todo lo expuesto, y más allá del protocolo y de la cortesía, le manifiesto mi afecto y sincera admiración convencido de que su presencia en esta Real Academia será fructífera y que aportará no solo su formación, su profesionalidad y su experiencia asistencial, sino también su espíritu de lucha y resistencia, además de que contribuirá a crear un ambiente de concordia.

Con la venia de la Señora Presidenta, y en nombre de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, institución bicentenaria, es para mí un privilegio presentar como Académico Correspondiente al doctor Vladimir Salazar Rosa.

He dicho, Sra. presidenta.

Discurso de ingreso

‘Presente, pasado y futuro de la Enfermedad Tromboembólica Venosa’

por el

Sr. Dr. D. Vladimir Salazar Rosa
Responsable de la Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa
del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

El eco de lo que hacemos ahora resuena en la eternidad.

Marco Aurelio

Excma. Sra. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia,
Ilustrísimos Sres. Académicos,
Queridos compañeros, amigos y amigas,
Señoras y señores.

En primer lugar, quisiera expresar mi gratitud a los Ilustrísimos Académicos que me presentaron a esta bicentenaria Real Academia, en especial al Dr. Francisco Toledo Romero y a la Dra. María Trinidad Herrero Ezquerro. Quién me iba a decir a mí, en el año 1999, cuando Trini fue madrina de mi promoción de la facultad de Medicina, que acabaría siendo también mi madrina en mi candidatura para la entrada a esta Ilustrísima Real Academia. También quiero agradecer de corazón a los Ilustrísimos Académicos que por unanimidad votaron esta candidatura, todos ellos han tenido siempre mi admiración y mi respeto, y son referentes continuos en toda mi carrera académica y profesional. Permítanme destacar entre todos ellos, con todo el respeto del mundo hacia el resto de los miembros, por lo que significa para mí, al Dr. Pascual Parrilla, por el que siento una admiración mayúscula, tanto en términos profesionales como humanos, y que hace no mucho tiempo me dio un abrazo en la puerta del hospital, tras conocer mi reciente diagnóstico, que me llegó a lo más profundo de mi ser. No hizo falta añadir ninguna palabra.

Tras un año 2021 difícil por muchos motivos, querría recordar que soy quien soy y como soy gracias al tipo de educación que recibí, de mis padres al inicio y mi madre después, a la que podríamos poner alguna objeción, pero no dudar del resultado, pues es el que tienen ustedes

delante. He tenido la gran suerte de tener tres padres en mi vida: Joaquín, el biológico; Carlos, el legal; y Bartolo, el hospitalario, por decirlo de alguna manera, pero los tres por igual, cada uno en su momento, me han aportado muchísimo, hasta convertirse en los grandes pilares de mi persona. Agradecer, por supuesto, a mi hermana Irina, cuya sonrisa es capaz de iluminar cualquier momento de oscuridad, por su capacidad de mostrarme otras perspectivas de la vida con esa belleza externa e interna que tanto la caracteriza y de la que no suele ser consciente. A mi abuela Carolina, con la que compartí muchísimos momentos, porque era su nieto favorito hasta que dejó de reconocerme y falleció, posteriormente, dejando en mí una profunda huella. A mi tío Valentín, que más que un tío ha sido el hermano mayor que nunca tuve, y cuya alegría contagiosa y permanente ha estado presente en todos nuestros momentos. Aunque no hable castellano a pesar de los 20 años viviendo en Murcia.

En mi vida como médico destacar que, como buen futbolista, iba para Traumatólogo, pero el destino quiso que acabara de residente de Medicina Interna en el hospital Vega Baja de Orihuela. Durante los ocho años que estuve allí, internistas como Juan Custardoy, José María Cepeda, Joan Gregori y Paco López supieron sacar el internista que llevaba dentro. Y mis residentes, Carla Royo-Villanova, Fran Amorós, Isabel Pacheco, y mi co-R de trauma, Paco Marcos, me hicieron comprender lo importante que es la familia del hospital.

El fútbol siguió presente en mi vida con el equipo de la Balompédica Murciana de Medicina (BAMM), y me permitió conocer a Nicolás Ortega y su tío Bartolo, hecho que cambió mi vida para siempre. Allí, con Nico, José Luis Alcaraz y Jesús Mesones, sumo tantos minutos dentro y fuera del campo de fútbol que podrían pasar por mis hermanos de verdad, tanto por el tiempo compartido como por los sentimientos que profeso hacia ellos. La BAMM me permitió también conocer a uno de los más grandes, Luís Muñoz, un referente a seguir en todas las facetas de mi vida: educación, fútbol, anticoagulación y enfermedad. ¡Va por ti, Luis Muñoz!

El Dr. Bartolomé García Pérez una vez me dijo que era más fácil bajar la luna que conseguir que yo trabajase en la Arrixaca, pero el destino siempre me ha tratado muy bien, y se dieron las circunstancias para que yo pudiera empezar, el 1 de abril de 2008, una nueva andadura en la ciudad sanitaria. Allí conocí a mi familia de la UCE, la unidad de corta estancia, con Mercedes, la mejor secretaria del mundo, mis compañeras: María del Mar, Loli Rivera, María Encarna, Sonia, y Leticia, y todo el personal de enfermería, auxiliares y limpiadoras, donde destacan: Encarna, Pascu y Paqui, que convierten el ir a trabajar en una bendición caída del cielo.

Conocer a Bartolo cambió mi vida personal y profesional. En lo personal me abrió las puertas a su familia e hizo que me sintiera como un hijo más. Gracias Ana, Ana Azahara y Martín por todos estos años y por ser como sois. Bartolo también supo compartir conmigo a su familia de Albox: Diego Teruel, Paco Toledo y Jerónimo Lajara, enseñándome que el valor de la lealtad está por encima de todo, y que, los de Albox, nacen donde les da la gana. Muchas gracias por ser tan auténticos y por haberme tratado como si fuera un albojense de verdad. En lo profesional, Bartolo es el mayor referente que un internista o médico en general puede seguir. No tengo duda de que si hablara "más finolis" estaría en la élite mundial. Por suerte, a él eso le da igual, y su honradez por ayudar al prójimo y a sus compañeros sin ningún tipo de ego, vanidad ni arrogancia, define su grandeza y lo convierte en una verdadera inspiración. En este sentido, en los últimos años, he tenido la suerte de conocer de cerca a Maite Herranz, una de las internistas más completas que jamás he visto, aunando en una misma persona liderazgo, humanidad, conocimiento, inteligencia, elegancia y saber estar.

En el mundo de la trombosis tengo que dar gracias a mi mentor, el gran Manel Monreal, que supo involucrarme y motivarme con su ilusión y generosidad en su registro RIETE, permitiéndome crecer y llegar a codearme con los mejores, además de darme la oportunidad de conocer a esa gran familia que es RIETE, con personas maravillosas y profesionales del más alto nivel en este campo.

En el camino de todos estos años he tenido el privilegio de tener muchísimos amigos, amigos de verdad, cuya lista es casi interminable y necesitaría un día entero para nombrarlos y no dejar ninguno en el tintero, aunque sí me gustaría destacar a algunos de ellos: Ángel, Igor y Juanfran, del colegio; mi inseparable Carlinhos, al que conocí en el instituto; Sose, Rosa, Rafa, Paco Pedreño, Fran Rodríguez y Paco García Zafra, de la facultad; y Manzano, Moro, José Javier, Melendreras, Víctor Salinas, Vicente Sanmartín y Alberto González Costea entre otros con los que hermané en un campo de fútbol.

Por supuesto, recordar a mis hijos. Tiago, el mayor, de 11 años, del que estoy muy, pero que muy, orgulloso y cuya madre, Diana, ha tenido siempre un comportamiento ejemplar. Después vinieron Mario, de 4 años, y el pequeño Paulo, con 1 añito, con una vitalidad única, propia de sus raíces de Casillas, y que son un chute de energía, que tanto me ayuda en estos tiempos menos soleados.

Este discurso de agradecimientos finaliza con Sandra, la mujer que cambió mi vida y que tanto ha aguantado en el pasado y en el presente, mostrando su gran fortaleza, y que espero no se haya arrepentido nunca del giro que dio la suya al conocerme, y que su preciosa sonrisa permanezca siempre a mi lado.

PRESENTE

DEFINICIÓN

La trombosis consiste en la formación de un coágulo, llamado trombo, bien en el árbol arterial o venoso. Si se produce en una arteria, puede dar lugar a un infarto de miocardio o a un ictus y, si ocurre en una vena, ocasiona la trombosis venosa. La mayoría de las trombosis venosas se producen en las venas profundas de los miembros inferiores, cuyo trombo puede viajar por el torrente circulatorio alcanzando los pulmones, provocando su manifestación más temida, la embolia de pulmón y, en conjunto, todo constituye la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV)[1].

FISIOPATOLOGÍA

La generación de un trombo es la consecuencia patológica de la activación del mecanismo hemostático normal. Se reconocen 4 estadios en el desarrollo de la trombosis venosa[2]:

- Estasis en el sistema valvular con depósito de hematíes, plaquetas y leucocitos, junto con generación local de trombina.
- La trombina generada, induce agregación de plaquetas y formación de fibrina con aparición de un agregado primario de plaquetas y fibrina
- El depósito de capas sucesivas de plaquetas y fibrina sobre el agregado primario determina la propagación
- Cuando el crecimiento es suficiente se produce bloqueo del flujo venoso, por oclusión de la luz y extensión retrógrada del trombo.

La principal teoría que delimita la patogénesis de la ETV, llamada tríada de Virchow[3], propone que la ETV ocurre como resultado de alteraciones en el flujo sanguíneo, lesión del endotelio vascular y alteraciones en los constituyentes de la sangre (estados de hipercoagulabilidad hereditarios o adquiridos)[4]. Esta teoría, propuesta en 1856, por Rudolph Virchow, continúa aún vigente, y se acepta, de forma generalizada, que es la interacción de estos factores lo que condiciona la aparición de una trombosis en el compartimento vascular. En el último siglo, el reconocimiento de todos los factores de riesgo para ETV, reflejan este proceso fisiopatológico subyacente.

ANATOMÍA

Sistema venoso profundo

Las venas son conductos membranosos dilatables que conducen la sangre desde los capilares hasta las aurículas. Están compuestas por las mismas 3 capas de las arterias, pero difieren en su espesor. La capa interna de estos vasos es más delgada que la de las arterias. La capa media, además de ser más delgada que la de las arterias, tiene poco músculo liso y fibras elásticas. La capa externa es la más gruesa y se forma por fibras elásticas y colágeno. Se dividen en profundas o superficiales. Las venas profundas acompañan a las arterias y son generalmente dos por arteria. Las venas superficiales no tienen relación con el trayecto de las arterias. Se comunican por numerosas anastomosis con las venas profundas, en las cuales se vierten sus troncos colectores. Las anastomosis a veces son muy numerosas en una región determinada y forman una red o plexo venoso.

Las venas presentan en su superficie interna repliegues membranosos delgados y de forma semilunar, dispuestos por pares, llamados válvulas. Las válvulas tienen generalmente dos valvas. Cada valva presenta un borde adherente a la pared venosa, un borde libre, una cara parietal orientada hacia el corazón y una cara axial convexa. Su

número aumenta con la disminución del calibre del vaso y su función es contrarrestar la acción de la gravedad, desfavorable para la circulación de las venas que poseen un trayecto ascendente. Se hallan ausentes de las venas de la cabeza y el cuello, así como de las venas pulmonares y de las del sistema porta.

La fuerza que impulsa la sangre de las extremidades superiores es fundamentalmente la gravedad. La sangre de las extremidades inferiores tiene que luchar contra esta fuerza para retornar al corazón y lo hace a través de la contracción muscular, el resto de impulso del latido cardiaco y el efecto aspirativo del pulmón. Todas estas fuerzas actúan ayudadas por el sistema valvular.

Habitualmente no hay varices en las extremidades superiores, ya que la gravedad por si sola impulsa la sangre hacia abajo. Sin embargo, en las extremidades inferiores, cuando falla alguno de los mecanismos mencionados se produce la llamada insuficiencia venosa, y la aparición de varices, edemas, y en grados más avanzados y con la intervención de otros factores, las trombosis venosas, que sería el fracaso del equilibrio circulatorio[5].

Sistema vascular pulmonar

El pulmón tiene dos circulaciones, una circulación de bajo flujo y alta presión, y otra de alto flujo y baja presión. La primera aporta la sangre oxigenada arterial sistémica a la tráquea, al árbol bronquial, incluidos los bronquiolos terminales, a los tejidos de sostén del pulmón y a las capas adventicias de las arterias y venas pulmonares.

Una vez que esta sangre arterial ha pasado a través de los tejidos de soporte es drenada hacia las venas pulmonares y entra en la aurícula izquierda. La circulación de alto flujo y baja presión suministra la sangre venosa que proviene de todo el organismo a los capilares alveolares, en los que se añade el oxígeno y se extrae el dióxido de carbono. Las arterias pulmonares derecha e izquierda se originan en el tronco pulmonar y llevan la sangre desoxigenada a los pulmones desde el ventrículo derecho del corazón.

Las ramas de las arterias pulmonares son muy cortas y todas las arterias pulmonares, incluso las arterias más pequeñas y las arteriolas, tienen diámetros mayores que sus correspondientes arterias sistémicas. Este hecho, unido a que los vasos arteriales son delgados y distensibles, da al árbol arterial pulmonar una gran distensibilidad que permite que las arterias pulmonares se acomoden al gasto del volumen sistólico del ventrículo derecho. Las venas pulmonares llevan la sangre oxigenada desde los pulmones de vuelta al corazón. Estas venas parten del hilio pulmonar y drenan en la aurícula izquierda para qué, tras pasar al ventrículo izquierdo, la sangre oxigenada se distribuya por todo el organismo[5].

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce el número exacto de personas afectadas por la ETV. Probablemente, la incidencia de esta entidad está subestimada. La dificultad deriva de las características propias de la enfermedad, con un diagnóstico complejo, con frecuencia asintomática, que precisa un alto grado de sospecha y medios diagnósticos especializados. Hay gran variabilidad en los resultados de los estudios sobre ETV, dependiendo tanto del área geográfica como del tipo de estudio. Como consecuencia de esto y de las diferentes metodologías utilizadas se han obtenido en los distintos países tasas muy diversas, lo que hacen que sean difícilmente comparables[6]. La mayoría de los estudios no incluyen datos de autopsias y, en ellos, se observa que la incidencia de la trombosis venosa profunda (TVP) es aproximadamente el doble que la de embolia pulmonar (EP). Sin embargo, estudios basados en autopsias revelan lo contrario, una mayor proporción de casos de EP que de TVP[7]. Se estima que el riesgo de padecer una ETV durante la vida oscila entre el 5% y el 10%. La incidencia anual de la ETV es de 1-2 casos por 1000 personas año, lo que supone alrededor un millón de casos/año en Europa, cifra que incrementa exponencialmente con la edad tanto para la TVP como para la EP. La incidencia de TVP

es aproximadamente de 1% en Estados Unidos (EEUU) y constituye la tercera causa más frecuentes de enfermedad cardiovascular, tras la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular7. El incremento de las tasas de incidencia con la edad ha sido bien documentado, y aunque los estudios sobre la etnia y la incidencia de ETV son controvertidos, parece ser menor en poblaciones asiáticas. Se ha documentado incidencia de 104-183 casos por 100.000 personas-año en pacientes caucásicos. La incidencia de TEP, con o sin TVP, es de 29-78 casos por 100.00 persona-año, y de la TVP, de 45-117 por 100.000 personas-año[8].

En España, no existen estudios epidemiológicos y las estimaciones se han basado en la extrapolación de datos obtenidos en otros países. El Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), recoge los diagnósticos codificados en todas las altas hospitalarias del Sistema Nacional de Salud (SNS), y se ha empleado en numerosos estudios para conocer la epidemiología de la ETV en nuestro país, a pesar de sus limitaciones y sesgos. La tasa de ETV diagnosticada anualmente con respecto al total de altas del SNS varió entre el 0,69% en 1999, hasta el 0,89% en 2005. En 2003, la tasa anual de altas con diagnóstico de ETV fue de 76,3 por 100.000 habitantes-año. Si se extrapola esta tasa de diagnósticos al total de las altas ocurridas en España, tanto en hospitales públicos como en privados, y además se tiene en cuenta el porcentaje de pacientes atendidos en los hospitales, pero no ingresados, la tasa de ETV en España en 2005 sería de 103 casos por 100.000 habitantes-año[6].

En los pacientes recogidos en el Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE) hasta 2005, el porcentaje de pacientes diagnosticados de ETV que no fue ingresado fue del 15.3%. Según estos datos, la relación entre TVP y EP diagnosticados y el número de pacientes hospitalizados por otra causa a quienes se diagnosticó una ETV durante el ingreso se podría estimar en una tasa real de 124/100.000 habitantes-año[9], lo que representa alrededor de 55.000 nuevos casos y 30.000 ingresos anuales. Sin embargo, el número de pacientes tratados en domicilio, sin necesidad de hospitalización, ha ido aumentado con los años, siendo del 31% en 2012 y del 34% en 2013[10].

En un estudio realizado en 2013 para valorar la recurrencia de la ETV tras suspender la anticoagulación, se habla de que la incidencia anual de ETV estimada en España oscila entre 63 y 154 casos por cada 100.000 habitantes-año, y está incluida en los diagnósticos de casi el 1% de altas hospitalarias[11]. Es más frecuente la presentación como TVP (75%) que como EP (25%), pero esta última se ha relacionado con la mayoría de las muertes por ETV[12]. Algunos reportes han descrito una incidencia más alta de EP fatal durante los meses de invierno, aunque otros estudios no han encontrado dicha relación[13,14]. A pesar del tratamiento anticoagulante, la ETV recurre frecuentemente en los primeros meses después del evento inicial, con una tasa de recurrencia de aproximadamente 7% a los 6 meses[15]. Los datos que se tienen hasta el momento tanto en España como en otros países desarrollados hacen de la ETV una enfermedad grave, con alta morbimortalidad, grandes costes económicos y una incidencia que parece ir en aumento. A pesar los avances diagnósticos y terapéuticos, mantiene una mortalidad hasta de un 13% y produce secuelas importantes, como hipertensión pulmonar (HTP), con un 3% anual, o el síndrome postrombótico (SPT), con hasta un 30% a los 8 años[15,16].

MORTALIDAD

La ETV conlleva una morbimortalidad importante. La EP es la causa principal de mortalidad entre los sujetos que padecen ETV. Oscila entre el 23% y el 30% a los 8 años del episodio inicial y, aunque la mortalidad es más alta durante el primer año (16.7%), las tasas de mortalidad anual en los años siguientes son del 1.6%[17]. El riesgo de muerte precoz es 18 veces mayor en los pacientes con EP que en los pacientes con TVP.

Se estima que hasta un 10% de las EP sintomáticas producen la muerte en la primera hora desde la aparición de los síntomas[18]. En casi un cuarto de los pacientes la presentación inicial de la EP es en forma

de muerte súbita. En las primeras dos semanas el riesgo continúa siendo elevado y disminuye considerablemente a partir de los 3 meses[17,18].

La tasa de mortalidad por cualquier causa en los pacientes ingresados por ETV en nuestro país se situó entre el 10.3% y el 12.9% para la EP, y el 1.7% y el 2.8% para la TVP[19].

La tasa de mortalidad después de 30 días del diagnóstico ha sido estimada en un 4.6% para TVP, 9.7% para EP y 6.4% para pacientes diagnosticados con las 2 condiciones de forma concomitante. En un estudio realizado en 2008 se observó una tasa de mortalidad por EP entre 4.1-4.8% de acuerdo a los datos del CMBD del ministerio de Sanidad de España y el RIETE. Los factores de riesgo principales asociados a muerte fueron la inmovilización por enfermedad neurológica, la edad superior a 75 años y el cáncer.

Modelos epidemiológicos han estimado cerca de 500.000 muertes por año secundarias a ETV en la Unión Europea, donde se vio que morían más por esta patología que por accidentes de tráfico, SIDA, cáncer de mama y cáncer de próstata juntos[20].

MANIFESTACIONES

Trombosis venosa profunda

La TVP puede afectar a diferentes territorios: las extremidades inferiores; las extremidades superiores; y menos frecuentemente, las venas esplácnicas, cerebrales y retinianas. Las TVP de las extremidades inferiores se clasifican según el territorio que afectan en: TVP distales y proximales. Las venas profundas distales incluyen: peronea, tibial anterior, tibial posterior y tronco tibioperoneo; las venas profundas proximales incluyen: la poplítea, femoral superficial, femoral profunda, femoral común e iliaca. Las TVP de las extremidades inferiores son las más importantes en cuanto a repercusión clínica y a riesgo de embolia pulmonar[1].

Embolia de pulmón

La EP se produce por el enclavamiento en las arterias pulmonares de un trombo desprendido desde alguna parte del territorio venoso. El origen del émbolo puede ser una trombosis venosa de diferente localización, aunque en la mayoría de los casos (90-95%) se trata de una TVP de los miembros inferiores a menudo asintomática1. La EP presenta una incidencia de 1 caso por cada 1000 habitantes al año, es la causa del 0.52% de los ingresos hospitalarios y tiene una tasa de mortalidad mayor al 15% en los primeros tres meses después del diagnóstico, cifras que se incrementan con la edad hasta 500 por 100.000 pacientes en los que se acercan a los 80 años[21].

Trombosis venosa superficial

La trombosis venosa superficial (TVS) es una manifestación menos grave que la TVP, aunque puede progresar a TVP y EP[22]. Se produce habitualmente como consecuencia de la inflamación de la pared de una vena superficial, también conocida como tromboflebitis. Las venas superficiales se localizan en el tejido conjuntivo subcutáneo y están interconectadas con venas profundas en las cuales drenan. En las extremidades inferiores, forman una red de mallas alargadas cuya sangre se conecta en dos venas principales, la safena interna y la externa. La interna desemboca en la vena femoral, y la externa en la vena poplítea a través de sus cayados.

Trombosis venosa en lugares inusuales

Además de la TVP, TVS y la EP, existe un porcentaje no despreciable de pacientes con trombosis en territorios poco habituales, como la trombosis de seno venoso cerebral, las trombosis venosas en territorio esplácnico y las trombosis de venas retinianas. Este tipo de trombosis son un reto para el clínico, ya que existe poca evidencia en cuanto a su manejo, y en algunos casos ni siquiera se nombran en las guías de práctica clínica habitual de la ETV a pesar de que conllevan una gran morbimortalidad asociada[23]. La trombosis venosa

cerebral es muy frecuente en mujeres jóvenes porque se asocia a la toma de anticonceptivos hormonales combinados, y puede dar lugar a hemorragia cerebral, con la gravedad que ello conlleva. La trombosis venosa en territorio esplácnico se asocia principalmente a la cirrosis y al cáncer intrabdominal, y puede dar lugar a hipertensión portal, con grandes complicaciones asociadas. La trombosis de vena retiniana es una causa muy frecuente de ceguera que se asocia principalmente a la edad y a la hipertensión arterial.

FACTORES DE RIESGO

Las causas de ETV pueden ser divididas en dos grupos: hereditarias o primarias (anomalías de la hemostasia precisas e identificadas), y secundarias (diversas situaciones clínicas asociadas a un riesgo aumentado de trombosis con un origen complejo y multifactorial)[24]. En un estudio de 1231 pacientes consecutivos tratados para ETV, el 96% tuvieron ≥ 1 factor de riesgo, y en el 76% se encontraban dos o más de ellos[4]. Según el estudio Worcester, las características médicas más frecuentes en los pacientes con ETV fueron: la inmovilización en el mes anterior, la hospitalización, cirugía, ingreso hospitalario, infección o diagnóstico de cáncer en los 3 meses previos. El 36% de los pacientes presentaban 1 o 2 factores de riesgo, 53% tenían 3 o más factores de riesgo, y tan solo 11% de 587 episodios de ETV no presentaban ninguna de estas características25. Los factores de riesgo adquiridos son un grupo muy heterogéneo de situaciones clínicas que incluyen condiciones asociadas a estímulos fisiológicos o trombogénicos. Muchos pacientes con un episodio de ETV tienen más de un factor de riesgo para trombosis. Entre estos factores destacan: el embarazo y el puerperio, la edad, la inmovilización prolongada, traumatismos en miembros inferiores, la cirugía previa, padecer ETV previa, el tratamiento hormonal estrogénico o el combinado, el cáncer y sus tratamientos, la enfermedad renal crónica, el síndrome nefrótico, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfer-

medad cardiovascular, la insuficiencia cardiaca congestiva, la enfermedad hepática, el VIH, el síndrome antifosfolipídico (SAF), la enfermedad pulmonar crónica, algunas infecciones y algunos fármacos[25].

TROMBOFILIA HEREDITARIA

Los estados de trombofilia hereditaria se producen por la presencia de mutaciones en genes que codifican proteínas plasmáticas involucradas en mecanismos anticoagulantes naturales. La identificación de los estados de trombofilia hereditaria ha sido un hecho relativamente reciente, que ha llevado en los últimos años a la realización de una búsqueda sistemática de este tipo de alteraciones en los pacientes que presentan historia familiar de trombosis, trombosis recurrentes sin factores desencadenantes, trombosis en sitios inusuales, en edades tempranas, y/o trombosis resistentes a tratamiento antitrombótico convencional. En cerca de 50% los eventos trombóticos en pacientes con trombofilia hereditaria están asociados a la presencia adicional de un factor de riesgo adquirido. Algunos pacientes tienen más de una forma de trombofilia congénita, lo que aumenta aún más el riesgo de trombosis. Además de si el paciente tiene un factor de riesgo genético o ambiental, la historia familiar de ETEV se ha determinado que es un importante factor de riesgo para la enfermedad. Actualmente se considera que entre el 30-50% de los casos con ETV presenta alguna alteración genética que incrementa el riesgo trombótico basal. Las causas más frecuentes de un estado de hipercoagulabilidad hereditaria son la mutación del factor V de Leiden y la mutación del gen de la protrombina, los cuales juntos suman entre el 50 y 60% de los casos. Los defectos en la proteína C, S y antitrombina III comprenden el resto de los casos. La probabilidad de desarrollar un episodio tromboembólico comparado con pacientes sin datos de trombofilia es 8.5 veces más alta para portadores de déficit de proteína S, 8.1% para déficit de antitrombina, 7.3% para déficit de proteína C y 2.2% para el déficit de factor V de Leiden[26].

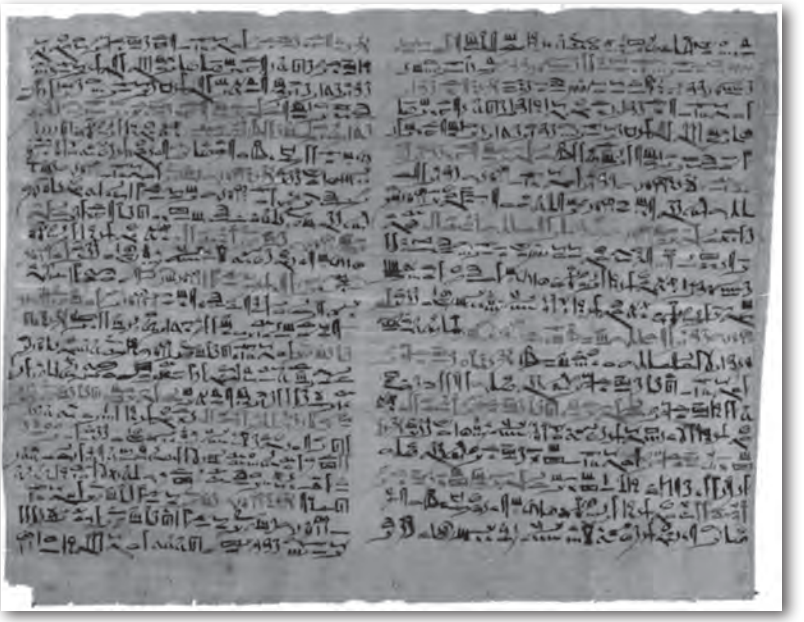
TRATAMIENTO

La base del tratamiento de la ETV es la anticoagulación, que sirve para prevenir la formación de nuevos trombos y la progresión de los existentes a expensas de cierto riesgo de hemorragia. El encargado de hacer desaparecer estos trombos es el sistema fibrinolítico fisiológico de cada paciente. En ocasiones muy concretas, como la inestabilidad hemodinámica o trombosis muy proximales y graves, se utilizan fármacos trombolíticos (urokinasa, estreptoquinasa, alteplasa…etc) para eliminar dichos trombos, asumiendo un mayor riesgo hemorrágico que el tratamiento convencional. Entre los anticoagulantes utilizados destacan: la heparina (tanto la heparina no fraccionada, la de bajo peso molecular y el derivado sintético, fondaparinux), los antivitaminas K (acenocumarol y warfarina), los anticoagulantes de acción directa (el inhibidor directo de la trombina, dabigatran, y los inhibidores directos del factor Xa, apixaban, edoxaban y rivaroxaban). Puntualmente, en situaciones muy complicadas es necesario colocar un filtro de vena cava inferior o realizar tratamientos más invasivos, como la trombectomía/embolectomía quirúrgica[27-29].

PASADO

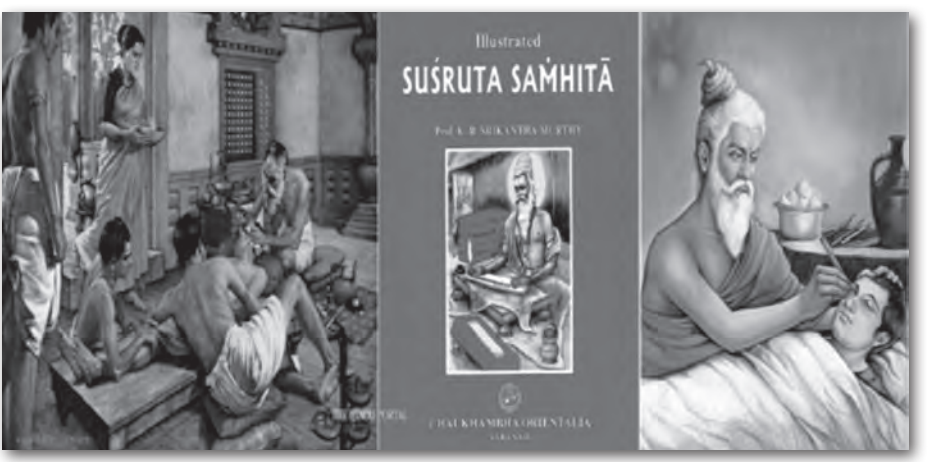
La evolución de la especie humana, pasando de caminar a cuatro patas a la posición erecta con el *Homo erectus*, ha supuesto una etapa fundamental y también la aparición de diversas afecciones, entre ellas, la patología venosa de miembros inferiores. La sangre en esta posición tiene que ascender una distancia mayor, luchando en todo momento contra la gravedad, lo que da lugar a una predisposición a la insuficiencia venosa y a las varices[30].

Existen testimonios gráficos que demuestran que la patología venosa era conocida en la antigüedad, como en el **Papiro de Ebers**, en el año 1500 a.C., que contiene un *"tratado del corazón"*, destacando que el corazón es el centro del sistema sanguíneo, con vasos unidos a cada parte del cuerpo, donde los egipcios creían que trasportaban los distintos fluidos, como la orina, el esperma, la sangre y las lágrimas[30].

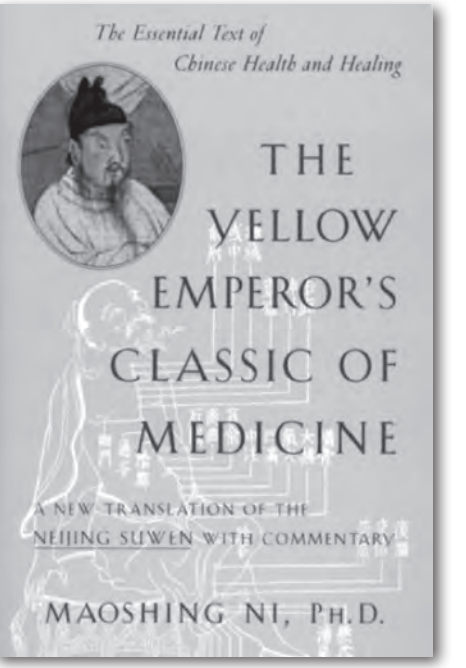


Según algunos historiadores, la primera descripción de una TVP aparece en los textos médicos antiguos de la India Ayurveda. *El Susruta Samihita*, entre el 900-600 a.C., describe las venas varicosas, los aneurismas de las venas y la tromboflebitis (pierna roja, caliente y con edema)[30].

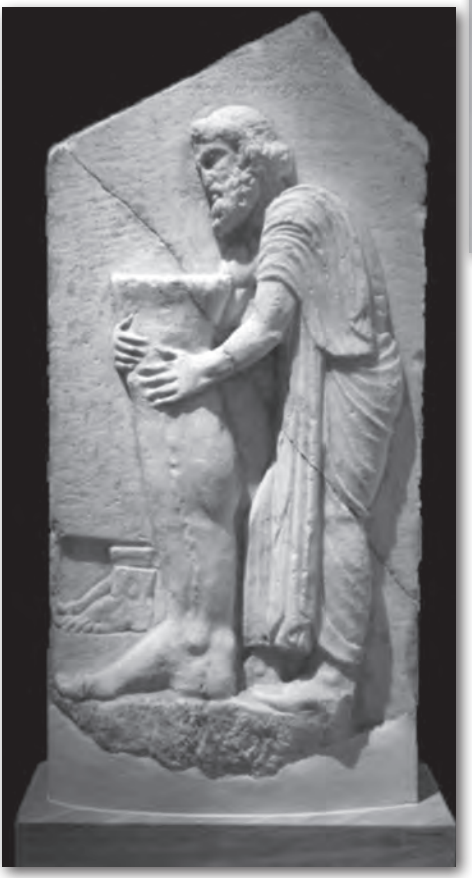
Para otros, el primer relato de la historia sobre la TVP fue realizado



por el chino Huang Ti Nei Ching Su Wen (fundador de la medicina china), quien describió un tratado, *"The yellow Enperor´s Classic of Medicine"*, entre el 479-300 a.C[30].



En la antigüedad clásica, Hipócrates (460-377 a.C) asoció ulceras de las piernas con alteraciones venosas. Una de las primeras representaciones de la vena safena interna aparece en *"Amyneion"*, encontrada en la acrópolis griega (siglo V a.C), y que se encuentra en el Museo Arqueológico Nacional de Atenas. Los famosos médicos romanos no informaron de casos que sugirieran patología venosa[30].



El científico oriental Avicena (980-1037) advirtió contra el riesgo de "migración de partículas"

en caso de cirugía de las venas, en consonancia con la embolización de una TVP, pero no proporcionó ninguna referencia formal sobre lo dicho[30].

La primera descripción en occidente aparece en el manuscrito del

franciscano Guillaume de Saint Pathus, titulado *"Vie et les miracles de Saint Louis"* y reportado en 1271, que señala a Raúl un joven normando de 20 años, quien desarrolla dolor y edema unilateral en su pierna derecha. Posteriormente, desarrolló úlceras en las piernas. Este documento se encuentra en la biblioteca nacional francesa de París[30].

Durante el siglo XVI, el rey Enrique VIII (1491-1547) de Ingla-

terra desarrolló una TVP postraumática y úlceras postrombóticas. Maria Estuardo, reina de Escocia (1542-1587) sufrió una TVP puerperal. En 1644 Schenck describe la primera oclusión de la vena cava inferior[30].

Enrique VIII

María Estuardo de Escocia

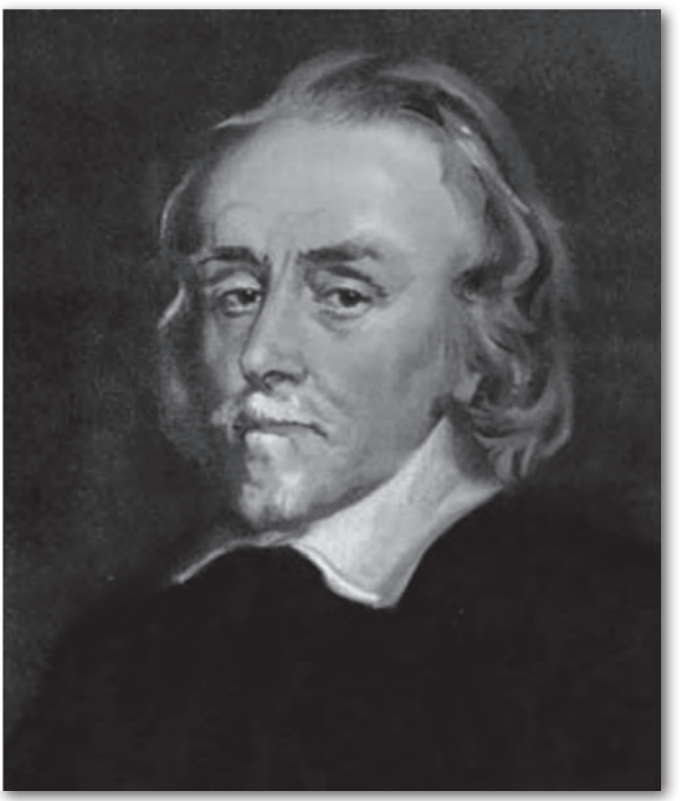
En el Renacimiento (siglos XV y XVI) y el siglo XVII, Europa vive el levantamiento de la prohibición de la disección de cadáveres, dando lugar a una renovación científica con estudios anatómicos y fisiológicos que son los que han dado contenido a la flebología. Destacan:

- Miguel Servet (1511-1553) teólogo y científico español, oscense que pasó a la historia por ser el autor de la primera descripción impresa de la circulación menor de la sangre o circulación pulmonar, y que murió quemado vivo en Ginebra por poner en duda la doctrina de la Trinidad[30].

- Andrea Vesalio (1514-1564) nacido en Bruselas y compañero de estudios de Servet, acompañó a los reyes de España, Carlos V y Felipe II, en sus campañas como médico particular, con lo que pudo adquirir conocimientos excepcionales de cirugía, llegando a convertirse en el gran anatomista de la época. Su obra *"De Humani Corporis Fabrica"*, ilustrada por Calcar (discípulo de Tiziano), prevalecerá durante mucho tiempo, siendo uno de los libros más influyentes sobre anatomía humana. Su revolucionaria obra es una crítica abierta a los conceptos y errores de Galeno mediante estudios anatómicos de observación directa. En ella la angiología está contemplada en el libro III[30].

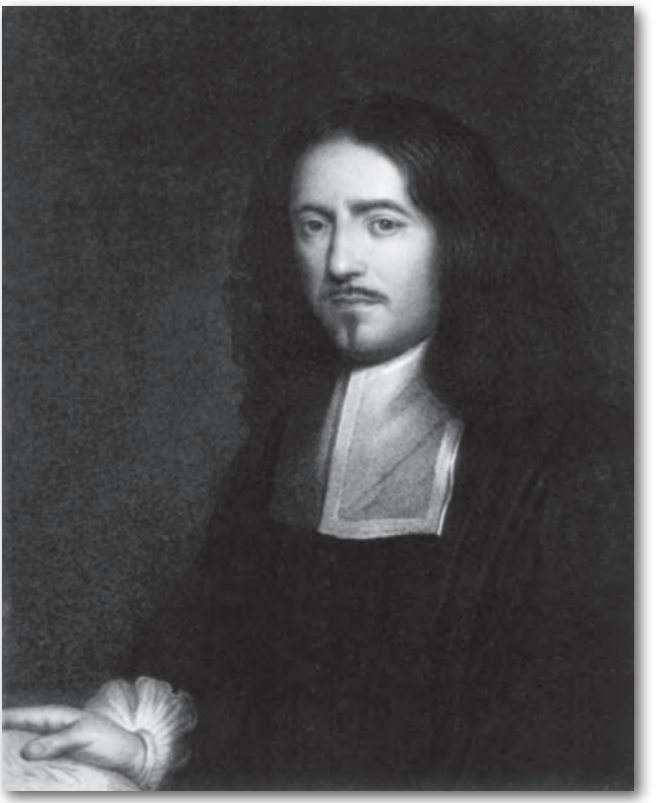
- Fabrizio D´Acquapendente (1533-1619), anatomista italiano, uno de los maestros de Harvey en la Universidad de Padua, donde fue catedrático Vesalio. Su principal aportación fue el descubrimiento de las válvulas venosas. Sus escritos de anatomía y fisiología fueron reunidos bajo el título de *"Opero omnia onotomica et phisiologica"*, y sus tratados de cirugía en su *"Opéra chirurgica"* (1617)[30].

Con el Barroco, en el siglo XVII llega una de las máximas figuras de la angiología: el médico inglés William Harvey (1578-1657), a quien se le atribuye describir correctamente, por primera vez, la circulación y las propiedades de la sangre al ser distribuida por todo el cuerpo a través del bombeo del corazón. En su libro *"Exercitatio anatómica de motu cordis et sanguinis in animalibus"* (1628) describe la circulación mayor y el papel del sistema venoso en el retorno de la sangre al corazón (incluyendo las válvulas venosas). Asimismo, sienta las bases de la fisiología angiológica experimental y estimula la investigación anatómica. En 1628 describe la naturaleza de la circulación y postula que la trombosis venosa es secundaria a bajo flujo e hipercoagulabilidad linfática[30].



La primera descripción de gangrena secundaria a trombosis venosa fue descrita por Fabricius Hildanus (1560-1634) en el siglo XVI. Conocido como el "padre de la cirugía alemana", fue el primer cirujano científico alemán. Fabry es uno de los más importantes representantes de la iatromecánica, una idea del siglo XVI que propone la aplicación de la física (más concretamente la mecánica) y la matemática a la medicina. Escribió 20 libros de medicina. Su *"Observationum et Curationum Chirurgicarum Centuriae"*, publicado póstumamente en 1641, es la mejor colección de casos del siglo, y proporciona una gran variedad de métodos de cirugía. Se casó con Marie Colinet (también *Fabry*), una comadrona-cirujana suiza que perfeccionó la técnica de la cesárea e inventó un método para extraer metales incrustados en el globo ocular[30].

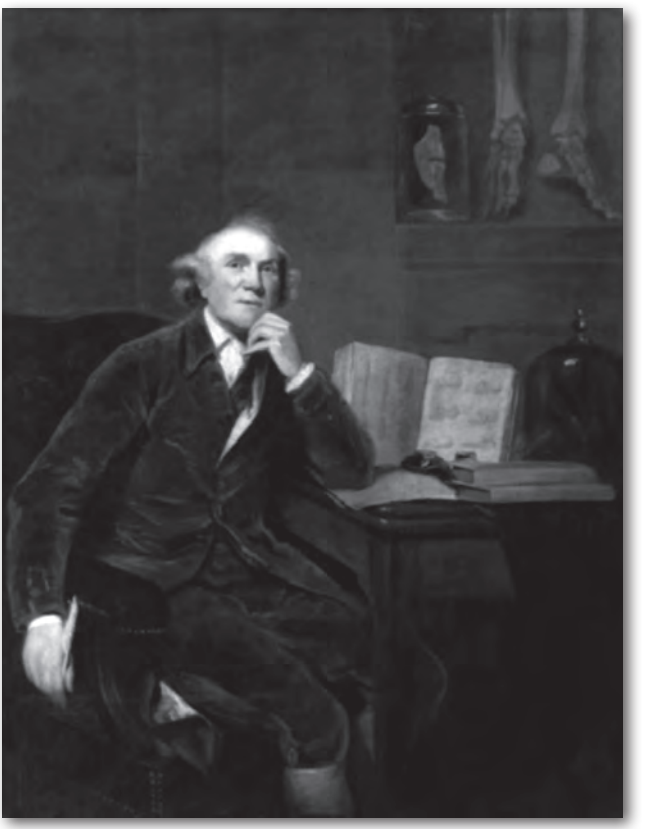
Otros destacados de este periodo fue el anatomista y biólogo italiano Marcelo Malpighi (1628-1694). Considerado el fundador de la histología o de la anatomía microscópica identifica, entre otros, los capilares a nivel de los pulmonares, las papilas gustativas y los glóbulos rojos, recogido en su obra *"De Pulmonibus"*. En 1669 se convirtió en el primer italiano miembro de la Royal Society. También en 1669 realizó su histórico estudio embriológico, el primero en su clase, sobre la estructura y el desarrollo del gusano de seda. Agobiado por la envidia de muchos de sus colegas, en 1684 su casa en Bolonia fue incendiada. En compensación, el papa Inocencio XII le nombró su médico personal y lo acogió en Roma con todos los honores[30].



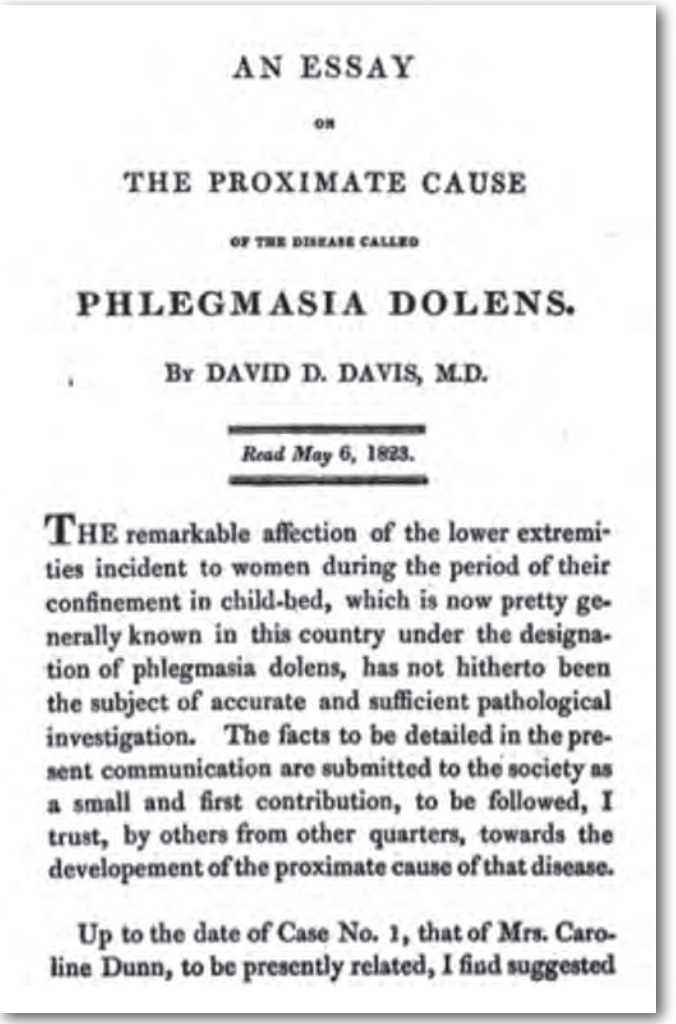
Otro destacado de este período fue Theodor Kerckring (1638-1693), médico anatomista y químico holandés, quien describe la vasa vasorum. Kerckring es recordado por su *"Spicilegium anatomicum"*, que es un atlas anatómico de observaciones clínicas, curiosidades médicas y descubrimientos de autopsias, junto con información anatómica general[30].

Otro anatomista holandés destacado fue Anton Nuck (1650-1692), que hizo progresar considerablemente el conocimiento del sistema linfático[30].

John Hunter (1728-1793), cirujano y anatomista escocés, hermano de William Hunter, fue un activo cirujano de la armada británica y el primero en describir la inflamación de la pared de las venas, la flebitis y su asociación con la trombosis. En 1785 recogió en una jeringa caliente el semen de un comerciante con hipospadia y lo inyectó en la vagina de su mujer, realizando la primera inseminación artificial en un ser humano en la historia. Su casa en Londres, cuya fachada principal atendía a los ricos clientes durante el día, y la fachada trasera daba a un callejón donde los *resurreccionistas* entregaban los cadáveres para su escuela de anatomía, inspiró a Robert Louis Stevenson a la hora de escribir "El extraño caso del Dr. Jekyll y Mr. Hyde"[30].



El británico (galés) David Daniel Davies (1777-1841), en 1823 estableció finalmente la relación entre *flegmasia alba dolens* y la trombosis venosa aguda. Este autor fue conocido por muchos estudios sobre obstetricia y la mejora de los instrumentos para atender un parto, además de que asistió a la duquesa de Kent cuando dio a luz a la futura reina Victoria en 1819[30].



AN ESSAY

ON

THE PROXIMATE CAUSE

OF THE DISEASE CALLED

PHLEGMASIA DOLENS.

By DAVID D. DAVIS, M.D.

Read May 6, 1823.

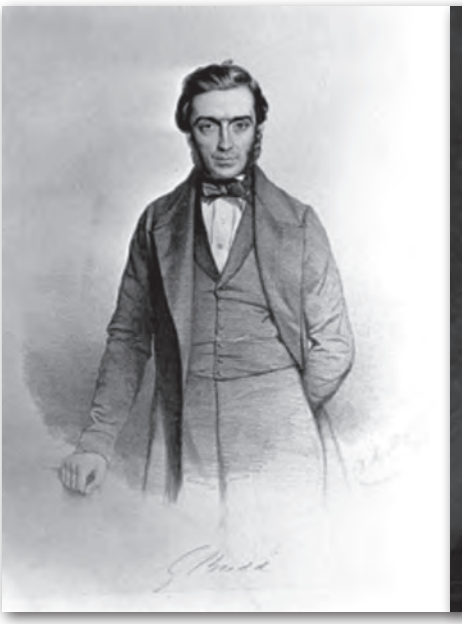
THE remarkable affection of the lower extremities incident to women during the period of their confinement in child-bed, which is now pretty generally known in this country under the designation of phlegmasia dolens, has not hitherto been the subject of accurate and sufficient pathological investigation. The facts to be detailed in the present communication are submitted to the society as a small and first contribution, to be followed, I trust, by others from other quarters, towards the developement of the proximate cause of that disease.

Up to the date of Case No. 1, that of Mrs. Caroline Dunn, to be presently related, I find suggested

Por esa misma época, en Francia, un discípulo de Dupuytren, Jean Cruveilhier (1791-1874), al que se le considera como el anatomista más destacado de Francia durante la primera mitad del siglo XIX aunque su prestigio le viene de su dedicación a la anatomía patológica, también identificó la *flegmasia alba dolens* como consecuencia de trombosis de las venas profundas y sus colaterales. También realizó detenidos estudios macroscópicos de los coágulos situados dentro de la arteria pulmonar y lanzó la hipótesis de que la causa de los mismos sean las flebitis[30].

Christian Andreas Doppler (1803-1853), físico austriaco, es conocido, principalmente, por su hipótesis sobre la variación aparente de la frecuencia de una onda percibida por un observador en movimiento relativo frente al emisor. A este efecto se le conoce como efecto Doppler. Utilizó una locomotora para realizar sus observaciones. Colocó un grupo de músicos en un ferrocarril y les indicó que tocaran la misma nota musical mientras que otro grupo de músicos, en la estación del tren, registraba la nota musical que oían mientras el tren se acercaba y alejaba de ellos sucesivamente. Una idea engorrosa, pero brillante[30].

George Budd (1808-1882) fue un médico, escritor y académico inglés que describió por primera vez la trombosis de las venas suprahepáticas que llevan su nombre como parte de su tratado de enfermedades hepáticas, y que posteriormente confirmó el destacado patólogo austriaco Hans Chiari (1851-1916), que completó este nombre. Este último, también es conocido por la malformación del cerebelo que lleva su nombre, entre otros[30].



George Budd

Hans Chiari

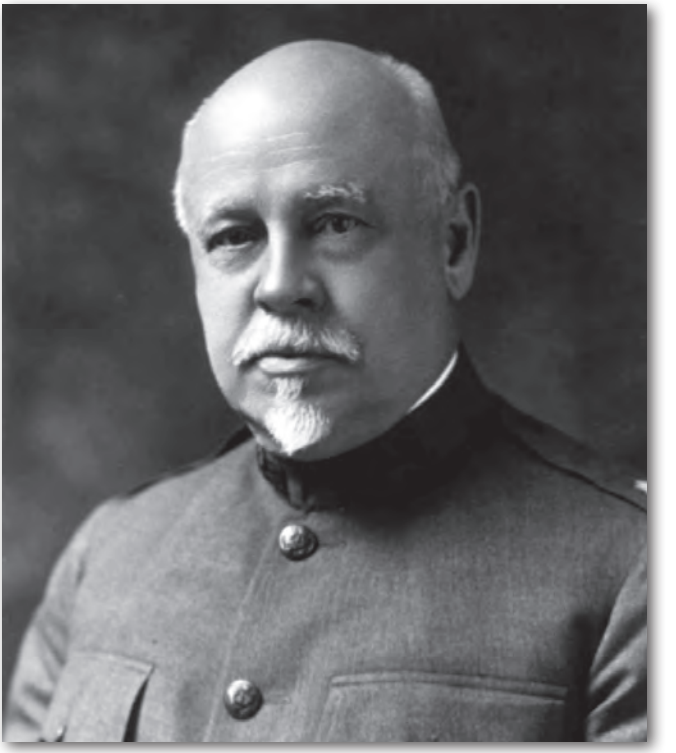
Rudolf Virchow, patólogo alemán (Pomerania, Prusia, hoy Polonia) padre de la patología moderna y nominado al premio nobel en 3 ocasiones. En 1848 demostró la falsedad de la creencia de que la flebitis (inflamación de las venas) causa la mayoría de las enfermedades. Demostró que "masas" en los vasos sanguíneos son el resultado de una trombosis (término acuñado por él) y que porciones de trombos se pue-

den desintegrar para formar émbolos (igualmente es su término). Un émbolo libre en la circulación puede, eventualmente, quedar atrapado en un vaso estrecho y conducir a una lesión seria en los tejidos vecinos. Al realizar una autopsia de un hombre joven encuentra coágulos en la vena crural derecha y en la arteria pulmonar. Tras múltiples autopsias encontrando trombos y émbolos pulmonares, creó la famosa triada de causa de trombosis que sigue vigente hoy en día, que aparece en su famoso libro titulado *"Die Cellular Pathologie"*, publicado en Berlín en 1859: estasis, lesión vascular y alteraciones en la composición de la sangre que conducen a la hipercoagulabilidad. Virchow fallece a los 81 años de edad y su famosa triada no aparece en ningún libro o articulo hasta 1950, cien años después de su publicación[30].

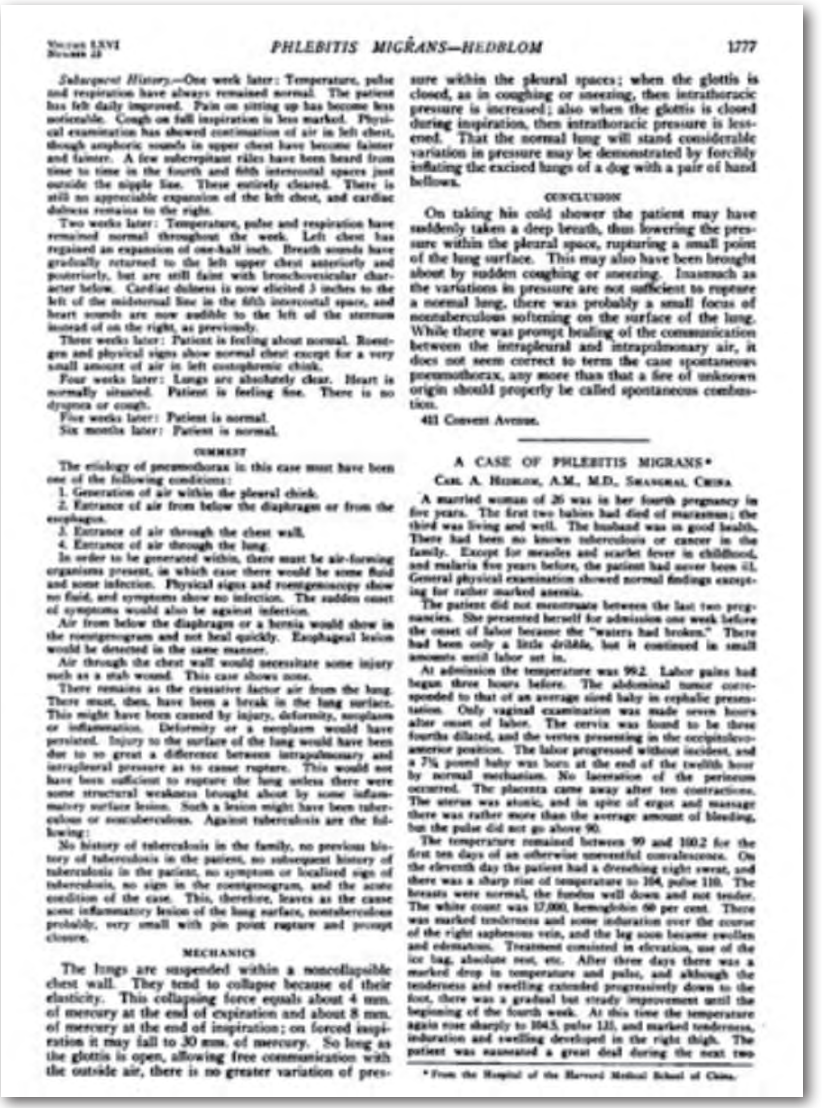
Armand Trousseau fue un médico francés que alcanzó un enorme prestigio en su época. Publicó diversas obras sobre medicina clínica y terapéutica que tuvieron gran repercusión en el siglo XIX. Describió el signo de Trousseau (que consiste en realizar presión sobre un tronco nervioso, lo cual provoca una contracción espasmódica de los músculos correspondientes) usado en el diagnóstico de la hipocalcemia; y el síndrome de Trousseau, que describía en 1865 la conexión de la *"tromboflebitis migrans"* (entonces llamada tromboflebitis recurrente) y el cáncer (él mismo se lo diagnosticó posteriormente). En 1858 recibió como reconocimiento la Legión de Honor, una de las más importantes condecoraciones de Francia[30].

Giulio Bizzozero, fue un médico e investigador italiano que trabajo con Virchow en Berlín. Pionero en la histología, además de en el uso del microscopio, se le conoce por descubrir la bacteria *Helicobacter Pylori*, bacteria responsable de la úlcera péptica (aunque este hecho no fue aceptado hasta los años 90). Se le atribuye el descubrimiento del papel de las plaquetas en la coagulación de la sangre[30].

William Henry Welch (1850-1934) fue un médico, patólogo, bacteriólogo y administrador estadounidense. El desarrollo de la medicina norteamericana de finales del siglo XIX y primeras décadas del XX no puede entenderse sin la figura de William Henry Welch. Formado en su país y en Europa con las principales figuras alemanas del momento, llevó a los Estados Unidos la investigación experimental en fisiología, patología y bacteriología, a la vez que contribuía a desarrollar centros docentes y planes de enseñanza según el modelo alemán. Toda su labor la desarrolló en la John Hopkins University. Junto con Osler, Nelly y Halstead formó el grupo que se llamó *"four doctors"*, fundadores de dicho hospital. Su relación con la Historia de la Medicina fue también de primer orden. En 1899 Welch describe dos tipos de trombos: los amables (*bland*) y los infecciosos (*infective*)[30].



Carl Arthur Hedblom (1879-1934), cirujano torácico norteamericano, fue el primero en 1916 en utilizar el término *"tromboflebitis migrans"*[30].



VOLUME LXVI
NUMBER 25

PHLEBITIS MIGRANS—HEDBLOM

1777

Subsequent History.—One week later: Temperature, pulse and respiration have always remained normal. The patient has felt daily improved. Pain on sitting up has become less noticeable. Cough on full inspiration is less marked. Physical examination has showed continuation of air in left chest, though amphoric sounds in upper chest have become fainter and fainter. A few subcrepitant rales have been heard from time to time in the fourth and fifth intercostal spaces just outside the nipple line. These entirely cleared. There is still no appreciable expansion of the left chest, and cardiac dulness remains to the right.

Two weeks later: Temperature, pulse and respiration have remained normal throughout the week. Left chest has regained an expansion of one-half inch. Breath sounds have gradually returned to the left upper chest anteriorly and posteriorly, but are still faint with bronchovesicular character below. Cardiac dulness is now elicited 3 inches to the left of the midsternal line in the fifth intercostal space, and heart sounds are now audible to the left of the sternum instead of on the right, as previously.

Three weeks later: Patient is feeling about normal. Roentgen and physical signs show normal chest except for a very small amount of air in left costophrenic chink.

Four weeks later: Lungs are absolutely clear. Heart is normally situated. Patient is feeling fine. There is no dyspnea or cough.

Five weeks later: Patient is normal.

Six months later: Patient is normal.

COMMENT

The etiology of pneumothorax in this case must have been one of the following conditions:

1. Generation of air within the pleural chink.
2. Entrance of air from below the diaphragm or from the esophagus.
3. Entrance of air through the chest wall.
4. Entrance of air through the lung.

In order to be generated within, there must be air-forming organisms present, in which case there would be some fluid and some infection. Physical signs and roentgenoscopy show no fluid, and symptoms show no infection. The sudden onset of symptoms would also be against infection.

Air from below the diaphragm or a hernia would show in the roentgenogram and not heal quickly. Esophageal lesion would be detected in the same manner.

Air through the chest wall would necessitate some injury such as a stab wound. This case shows none.

There remains as the causative factor air from the lung. There must, then, have been a break in the lung surface. This might have been caused by injury, deformity, neoplasm or inflammation. Deformity or a neoplasm would have persisted. Injury to the surface of the lung would have been due to so great a difference between intrapulmonary and intrapleural pressure as to cause rupture. This would not have been sufficient to rupture the lung unless there were some structural weakness brought about by some inflammatory surface lesion. Such a lesion might have been tuberculous or nontuberculous. Against tuberculosis are the following:

No history of tuberculosis in the family, no previous history of tuberculosis in the patient, no subsequent history of tuberculosis in the patient, no symptom or localized sign of tuberculosis, no sign in the roentgenogram, and the acute condition of the case. This, therefore, leaves as the cause some inflammatory lesion of the lung surface, nontuberculous probably, very small with pin point rupture and prompt closure.

MECHANICS

The lungs are suspended within a noncollapsible chest wall. They tend to collapse because of their elasticity. This collapsing force equals about 4 mm. of mercury at the end of expiration and about 8 mm. of mercury at the end of inspiration; on forced inspiration it may fall to 30 mm. of mercury. So long as the glottis is open, allowing free communication with the outside air, there is no greater variation of pressure within the pleural spaces; when the glottis is closed, as in coughing or sneezing, then intrathoracic pressure is increased; also when the glottis is closed during inspiration, then intrathoracic pressure is lessened. That the normal lung will stand considerable variation in pressure may be demonstrated by forcibly inflating the excised lungs of a dog with a pair of hand bellows.

CONCLUSION

On taking his cold shower the patient may have suddenly taken a deep breath, thus lowering the pressure within the pleural space, rupturing a small point of the lung surface. This may also have been brought about by sudden coughing or sneezing. Inasmuch as the variations in pressure are not sufficient to rupture a normal lung, there was probably a small focus of nontuberculous softening on the surface of the lung. While there was prompt healing of the communication between the intrapleural and intrapulmonary air, it does not seem correct to term the case spontaneous pneumothorax, any more than that a fire of unknown origin should properly be called spontaneous combustion.

411 Convent Avenue.

A CASE OF PHLEBITIS MIGRANS*

CARL A. HEDBLOM, A.M., M.D., SHANGHAI, CHINA

A married woman of 26 was in her fourth pregnancy in five years. The first two babies had died of marasmus; the third was living and well. The husband was in good health. There had been no known tuberculosis or cancer in the family. Except for measles and scarlet fever in childhood, and malaria five years before, the patient had never been ill. General physical examination showed normal findings excepting for rather marked anemia.

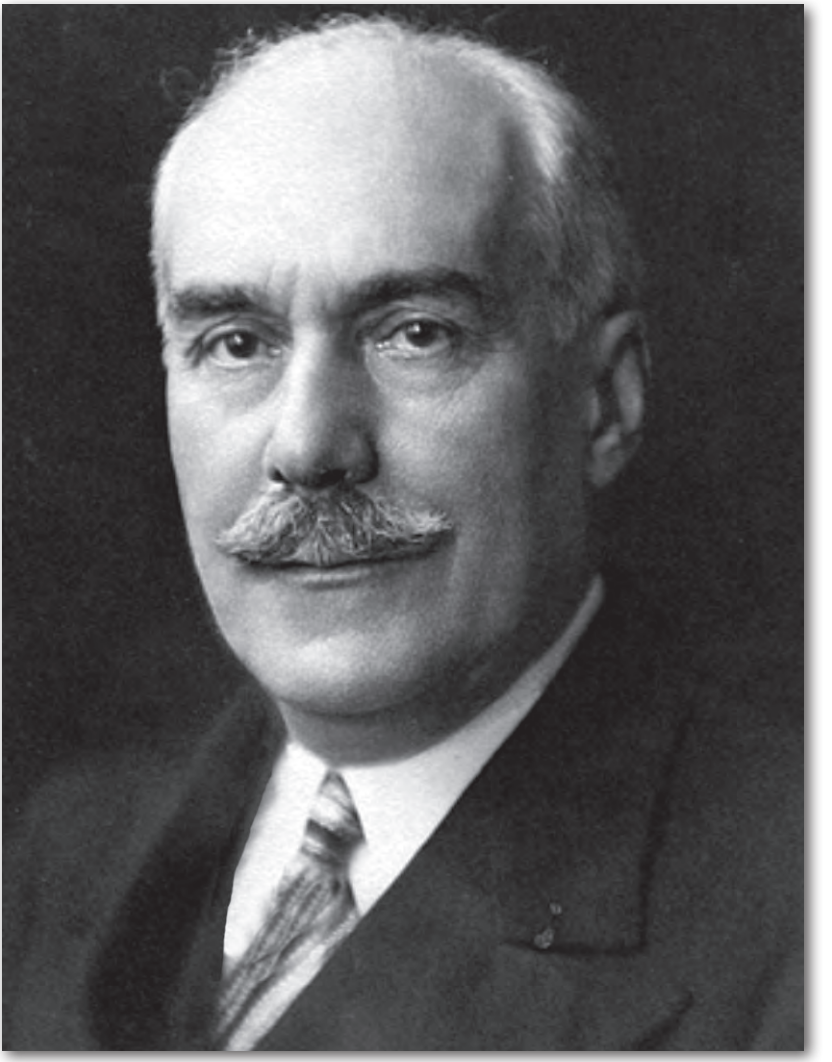
The patient did not menstruate between the last two pregnancies. She presented herself for admission one week before the onset of labor because the "waters had broken." There had been only a little dribble, but it continued in small amounts until labor set in.

At admission the temperature was 99.2. Labor pains had begun three hours before. The abdominal tumor corresponded to that of an average sized baby in cephalic presentation. Only vaginal examination was made seven hours after onset of labor. The cervix was found to be three fourths dilated, and the vertex presenting in the occipitolevoanterior position. The labor progressed without incident, and a 7¼ pound baby was born at the end of the twelfth hour by normal mechanism. No laceration of the perineum occurred. The placenta came away after ten contractions. The uterus was atonic, and in spite of ergot and massage there was rather more than the average amount of bleeding, but the pulse did not go above 90.

The temperature remained between 99 and 100.2 for the first ten days of an otherwise uneventful convalescence. On the eleventh day the patient had a drenching night sweat, and there was a sharp rise of temperature to 104, pulse 110. The breasts were normal, the fundus well down and not tender. The white count was 17,000, hemoglobin 60 per cent. There was marked tenderness and some induration over the course of the right saphenous vein, and the leg soon became swollen and edematous. Treatment consisted in elevation, use of the ice bag, absolute rest, etc. After three days there was a marked drop in temperature and pulse, and although the tenderness and swelling extended progressively down to the foot, there was a gradual but steady improvement until the beginning of the fourth week. At this time the temperature again rose sharply to 104.5, pulse 120, and marked tenderness, induration and swelling developed in the right thigh. The patient was nauseated a great deal during the next two

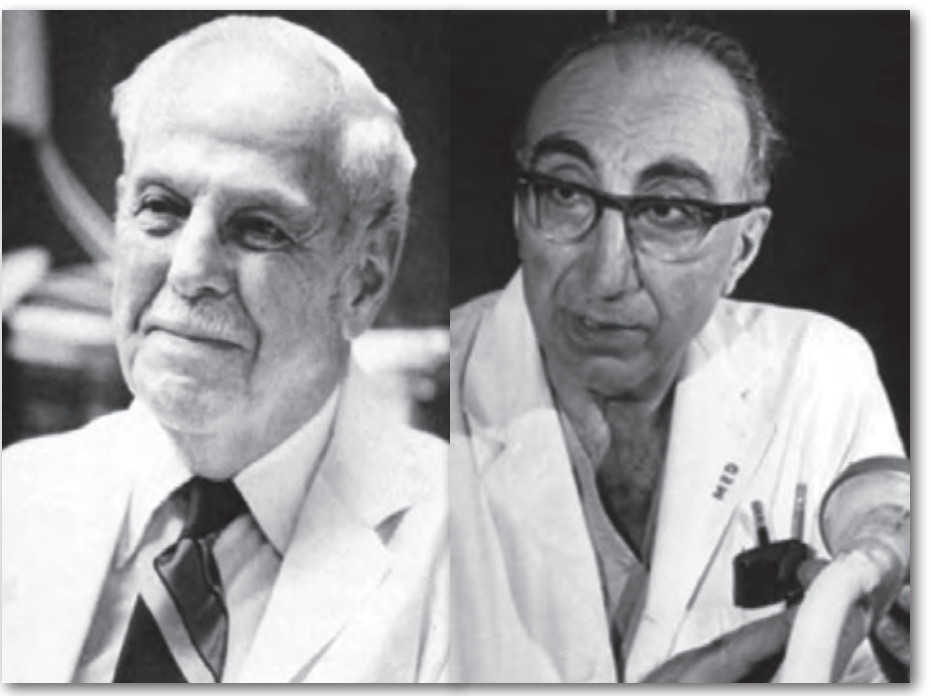
* From the Hospital of the Harvard Medical School of China.

Fernand George Henri Tremolieres (1875-1958), médico francés que describió en 1929 la *flegmasia cerulea dolens* (TVP de presentación grave con obstrucción completa del drenaje venoso de la extremidad e isquemia secundaria) como "flebitis azul"[30].



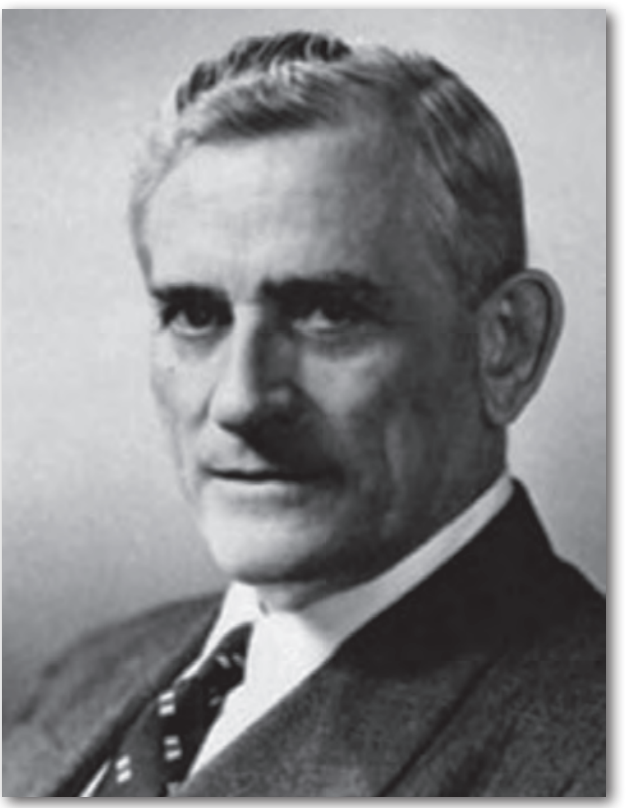
Willim Smith Tillett (1892-1974) es un internista y microbiólogo americano profesor de la Escuela de Medicina de NY que descubrió la proteína C reactiva y la estreptoquinasa, primer fibrinolítico procedente del estrptococo beta-hemolítico. En 1955 describe por primera vez la administración intravascular de un agente fibrinolítico que está incluido en la lista de fármacos esenciales de la Organización Mundial de Salud. Los fibrinolíticos corrieron un largo camino hasta llegar a la obtención mediante recombinación genética del activador tisular de plasminógeno (t-PA) en 1983[30].

En 1939, los cirujanos estadounidenses Alton Ochsner (1896-1981) y Michael Elllis DeBakey (1908-2008) propusieron los términos de tromboflebitis y flebotrombosis, que por aquella época implicaban al pronóstico y tratamiento. Según éstos, la tromboflebitis es la forma más común de trombosis venosa, y es rara la EP debido a la inflamación y adherencia del trombo al endotelio venoso. Por el contrario, la flebotrombosis es la otra forma de presentación, y su potencial embolígeno es mayor al no adherirse el trombo, denominado rojo o de coagulación. Estas diferencias carecen actualmente de sentido práctico y dicha terminología ha sido totalmente abandonada. Los dos actualizaron el tema de la *flegmasia cerulea dolens* y revisaron la literatura disponible en 1949[30].



Alton Ochsner Michael E. DeBakey

Conrad Jobst fue un ingeniero sin formación universitaria nacido en Alemania y que emigró a EEUU en 1913, que produjo más de 40 patentes (entre ellas el cepillo de dientes actual), y que diseñó en 1947 las actuales medias con gradientes de presión. En 1930 sufre un accidente de coche y presentó una TVS en la pierna izquierda que se complicó, años más tarde, con insuficiencia venosa con ulceras recurrentes. Conrad observó que cuando se bañaba en su piscina, las molestias mejoraban cuando caminaba dentro de ella según el nivel del agua, lo que le sirvió para diseñar una media con presiones similares. En 1950 fundó en Toledo (Ohio) una fábrica de medias con su nombre, que en 1990 sería adquirida por una empresa alemana[30].



El síndrome de la clase turista ha sido una de las manifestaciones más mediáticas de la enfermedad tromboembólica venosa. Sin embargo, su frecuencia es tan baja que no supera un caso de embolia pulmonar por millón de pasajeros en vuelos de larga duración, según datos del año 2003 procedentes del aeropuerto Adolfo Suárez-Madrid Barajas.

La relación entre ETV y permanecer sentado largos periodos de tiempo fue reconocida en 1940 por uno de los principales patólogos forenses de Gran Bretaña, Cedric Keith Simpson (1907-1985). Su artículo en The Lancet describe varias embolias pulmonares mortales en londinenses que permanecían mucho tiempo sentados en los refugios antiaéreos durante la II Guerra Mundial[31].

El 28 de enero de 1954, el profesor norteamericano John Homans (1877-1954) describió en la prestigiosa revista New England Journal of Medicine diversas situaciones que relacionaban la trombosis venosa profunda (TVP) de las piernas con el hecho de permanecer sentado de forma prolongada (viaje en coche, por trabajo, asistencia al teatro, etc.). Entre esas causas, reportaba el primer caso de TVP en un médico que había volado entre Boston y Caracas[32]. Homans realizó su residencia en el Hospital General de Massachusetts y el Johns Hopkins Hospital de Baltimore (con los famosos profesores Halsted y Cushing). Homans trabajó, entre sus numerosas actividades, en la enfermedad vascular periférica, ayudando a popularizar la ligadura de la unión safeno-femoral para el tratamiento de venas varicosas, y abogando por la ligadura de la vena femoral superficial para detener los coágulos sanguíneos que migran, causando embolia pulmonar. Describió el signo que lleva su nombre en 1944 (el signo de Homans, que es positivo cuando la dorsiflexión del pie produce dolor en los músculos de la pantorrilla. En esa época era considerado un signo de TVP. En la actualidad son sobradamente conocidas las escasas sensibilidad y especificidad de esta histórica maniobra exploratoria). En 1939, publicó el libro titulado *"Circulatory diseases of the extremities"*, que puede considerarse como uno de los primeros manuales específicos de la Cirugía Vascular, lo que junto a todo lo referido lo convierte en un pionero destacado de la angiología y cirugía vascular.

No obstante, el término síndrome de la clase turista como tal, fue descrito en 1988 por Cruickshank *et al* en The Lancet, quienes consideran importante el menor espacio existente entre las butacas del avión, en clase turista, que condiciona cierta inmovilidad (y estasis venosa) de los pasajeros que las ocupan durante viajes de larga duración (más de 6-8 h)[33].

THE LANCET

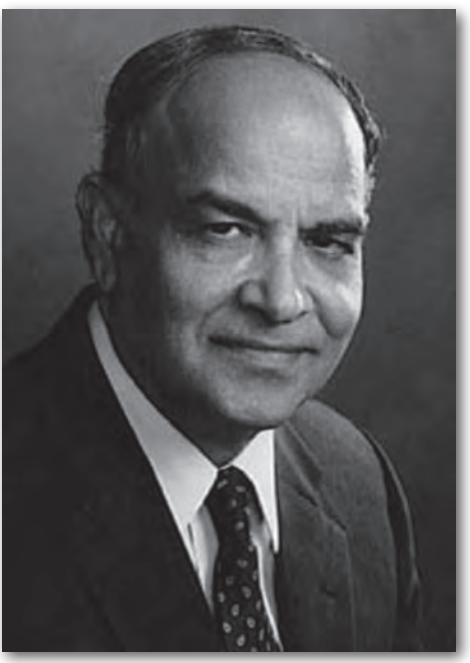
Log in

PERSONAL PAPER | VOLUME 332, ISSUE 8609, PAGES 497-498, AUGUST 27, 1988

AIR TRAVEL AND THROMBOTIC EPISODES: THE ECONOMY CLASS SYNDROME

JohnM. Cruickshank • Richard Gorlin • Bryan Jennett

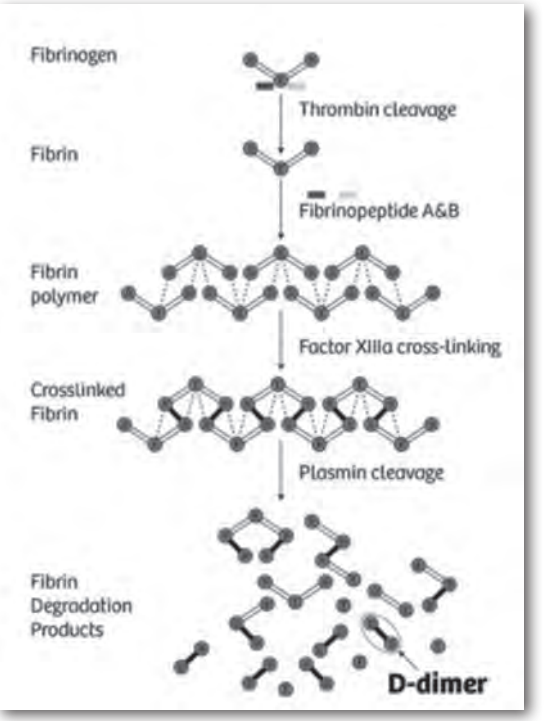
Published: August 27, 1988 • DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)90134-1



En la década de los años 60 se describen varios métodos para la interrupción parcial del flujo sanguíneo de la vena cava inferior, con lo que se pretendía atrapar los émbolos, sin bloquear el flujo dentro de la luz del vaso. Estos procedimientos incluían la sutura parcial y la colocación de clips externos (Clip de Moretz, de Miles y de Adam-DeWeese). En estos casos, los rangos de mortalidad y de recurrencia de tromboembolia pulmonar eran similares a los descritos en los casos de ligadura de vena cava inferior (2 a 15% y 10 a 16%, respectivamente. En 1969, el

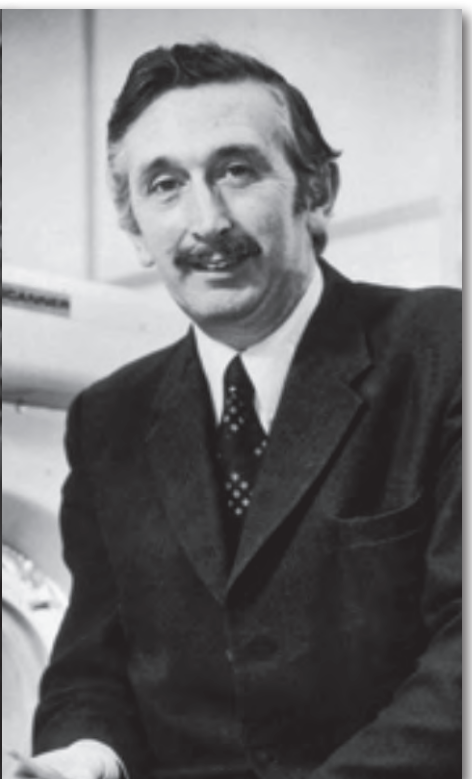
cirujano vascular nacido en la India británica y educado en Miami, Kazi Mobin-Uddin (1930-1999), diseña un dispositivo intravenoso en forma de paraguas que permitía la interrupción parcial sin abordaje directo de la cava inferior, y que fue bautizado como "el paraguas de la vida"[34]. Desde ese momento, diversos tipos de filtros han sido creados, siendo actualmente un procedimiento electivo cuando tenemos una TVP o TEP reciente que no se puede anticoagular por cualquier motivo.

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina, un pequeño fragmento de proteína presente en la sangre después de que un trombo sea degradado por un proceso de fibrinólisis. Su alto valor predictivo negativo hace que se utilice en el algoritmo diagnóstico de la ETV. En el año 1973, el grupo de investigación encabezado por Gaffney informaron de este descubrimiento al que posteriormente llamaron, en 1993, dímero D[35,36].



El biofísico sudafricano-norteamericano Allan McLeod Cormak (1924-1998), junto al ingeniero electrónico inglés Godfrey Newbold Hounsfield (1919-2004) recibieron, en 1979, el premio Nobel de Medicina por el desarrollo y descubrimiento de la tomografía axial computarizada (TAC). Inicialmente en 1967 Allan M. Cormack publica sus trabajos sobre la TAC siendo el punto de partida de los trabajos de Hounsfield, que consigue diseñar su primer aparato, que requería que la parte del cuerpo a estudiar estuviera envuelta en una bolsa de agua, siendo el primer escáner aplicado a la medicina. La primera TC de cuerpo entero se consiguió en 1974[30].

Allan McLeod Cormak



Godfrey Newbold Hounsfield

En 1983, Graham Robert Vivian Hughes (1940-actualidad), reumatólogo británico, director actual del centro de lupus de Londres y fundador de la revista Lupus, realizó la primera publicación que describía la asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (anticuerpos anticardiolipinas) con episodios de trombosis y/o complicaciones durante el embarazo. Inicialmente se llamó síndrome de Hughes, y en 1987 se acuñó el término de Síndrome Antifosfolipídico (SAF) y se publicaron las primeras clasificaciones, cuyos criterios han estado vigentes hasta la actualidad[37,38].

Joseph A. Caprini (1930-actualidad) Internista norteamericano de origen italiano que desarrolló toda su gran carrera relacionada con la trombosis en Chicago, y que desarrolló en 1991 la escala de riesgo ETV en pacientes quirúrgicos que lleva su nombre y es utilizada en la actualidad[39].

Philip Steven Wells, hematólogo canadiense y actualmente jefe del Departamento de Medicina de Ottawa, es el que desarrolló la escala de probabilidad para TVP y EP que lleva su nombre (Wells) y que es la más utilizada en la actualidad[40,41].

El Dr. Kaare K Nygaard (1903-1989) fue un médico noruego formado en Oslo que emigró a EEUU pasando su residencia en la clínica Mayo donde ejerció de cirujano e investigador de la sangre, acuñando el término de trombofilia en contraposición al de la hemofilia, para definir la patología caracterizada por trombosis arteriales y/o venosas con tendencia a la recurrencia. Durante la Segunda Guerra Mundial, organizó un ala del Hospital de White Plains (Nueva York) para atender a los marineros mercantes noruegos enfermos y heridos a un costo mínimo. Operó a 4.000 de ellos[42].

Olav Egeberg (1916-1977) fue un matemático, economista y hematólogo noruego que describió la primera trombofilia, la deficiencia de antitrombina III. Se trataba de una familia con un factor de riesgo genético con gran tendencia a la hipercoagulabilidad. Esta trombofilia es la más protrombótica de todas, pero por suerte es la menos frecuente[43].

Olav Egeberg (1916-1977)

Rogier Maria Bertina es un hematólogo holandés de la Universidad de Leiden, que demuestra una mutación puntual del gen que codifica el factor V de la coagulación. Es la trombofilia más frecuente, pero poco protrombótica. En 1996 el grupo de Bertina identifica otra mutación en el gen de la protrombina que se asocia a hipercoagulabilidad y trombosis[44,45].

El descubrimiento de la heparina, el primer anticoagulante de uso clínico, está asignado universalmente a Jay McLean (1890-1957). Realizó tal descubrimiento en 1916, siendo estudiante de segundo de medicina en la Universidad Johns Hopkins Medical School, Baltimore, Maryland (EEUU). Irónicamente, su hallazgo llegó cuando McLean estaba investigando con extractos de hígado y corazón de perros para purificar sustancias procoagulantes (cefalinas). William Henry Howell (1860-1945), Catedrático en Fisiología en la Universidad Johns Hopkins, era el jefe de la investigación de McLean. Inicialmente fue escéptico con el descubrimiento de su discípulo, pero se convenció cuando observó cómo la sangre fresca de un gato no coagulaba al agregar la sustancia descubierta por su estudiante. Howell estudió dicho factor tisular y le dio el nombre de tromboplastina. Después de que McLean dejara la Universidad Johns Hopkins, Howell se dedicó a estudiar este fenómeno y, en 1918, con otro alumno llamado Luther Emmett Holt Jr (1895-1974), que posteriormente fuera un eminente pediatra, extrae otra sustancia, también liposoluble, del hígado del perro, pero diferente a la de McLean, y que Howell denomina heparina, lo cual proviene de la palabra griega *«hepar»*, que significa hígado. Antes de 1940, existía un concepto generalizado en la comunidad médica de que Howell era quien había descubierto la heparina. Sin embargo, McLean realizó varias conferencias nacionales y escribió varias cartas reclamando su descubrimiento, pero mantuvo esta campaña en forma discreta hasta que Howell murió en 1945 debido a que no quería entrar en controversias dada la larga relación laboral que había tenido con él. Su reconocimiento como descubridor de la heparina fue solo después de su muerte en 1963[30,46-48].

Años después de estos descubrimientos la heparina era solo un reactivo de laboratorio usado para prevenir la coagulación de las muestras de sangre. Esta demora, antes de usarse terapéuticamente, se debió a problemas presentes con la extracción a gran escala y purificación de la materia activa. La heparina se utiliza a gran escala a partir de 1940, cuando es aprobada por la FDA. Las heparinas de bajo peso molecular se obtienen de la heparina no fraccionada mediante diversos procesos químicos y enzimáticos. Varios países estuvieron involucrados en esta investigación: EEUU, Inglaterra, Francia y Suecia. Existe una curiosa referencia que cita como la HBPM fue preparada por primera vez en el mundo, en 1974, por dos bioquímicos: Carl Peter von Dietrich y Helena Nader, que la aislaron de un camarón de las especies *Penaeus vannamei y brasiliensis* (heparina del camarón). En 1985 en Alemania, se realiza el lanzamiento de la primera HBPM, la dalteparina. Ese mismo año se publicó el primer estudio aleatorizado HBPM frente a HNF en el tratamiento de la ETV establecida. A partir de 1985 se utiliza la HBPM. En 1987 se comercializa en Europa la primera HBPM, enoxaparina. Y en EEUU y Canadá en 1993. Datos recientes informan que cada año se producen unas 100 toneladas de heparina, que son extraídas del intestino de unos 300.000.000 de cerdos[49-51].

Carl Peter von Dietrich Helena Bonciani Nader

La vitamina K es clave en la coagulación de la sangre, algo que descubrió en 1929 el científico bioquímico y fisiólogo danés Carl Peter Henrik Dam (1985-1976). La llamó "la vitamina de la coagulación", que en danés se escribe *koagulation*, de ahí la K. Dam recibió el nobel de medicina en 1943.

El descubrimiento de los dicumarínicos, como sustancia de utilidad en medicina se remonta a una historia acaecida en Dakota del norte (EEUU) y Alberta (Canadá), cuando los ganaderos de estas regiones observan cómo sus vacas fallecían a causa de hemorragias. Frank Schofield, un veterinario canadiense de Ontario, descubre en 1921 que parte de la alimentación de este ganado consistía en un heno de trébol dulce (Mellilotus alba y officinalis). Desafortunadamente, Schofield se vio obligado a suspender su investigación pues los directivos de la universidad le ordenaron que volviera a sus funciones de profesor y desencantado, se fue de misionario a Corea. Fue otro veterinario, Lee M. Roderick, que trabajaba en la Estación de Agricultura Experimental de Dakota del Norte, en Fargo, Minnesota (EEUU), quien descubrió que la enfermedad era prevenible: bastaba con no darle heno mohoso a las vacas. Si ya era tarde y la habían consumido, una transfusión de sangre de una vaca sana salvaba a una enferma. Lo que pasó después se convirtió en una leyenda de la historia de la medicina. Diez años después de que se levantara la alarma, un granjero de Wisconsin (EEUU) llamado Ed Carlson, desesperado, sin saber qué más hacer que impidiera que sus vacas murieran de esa enfermedad, y en medio de una fuerte tormenta de nieve partió camino a la Estación de Agricultura Experimental en Madison. Llevó consigo un novillo muerto, heno de trébol y una lata de leche llena de sangre de sus vacas para mostrarle a los expertos que no se estaba coagulando. Cuando al fin llegó al lugar estaba cerrado, pero la casualidad lo llevó al edificio de bioquímica donde todavía estaba trabajando el químico agrónomo Karl Paul Link (1890-1969). Aunque no había trabajado nunca en el tema, estaba enterado de lo que Schofield y Roderick habían descubierto y le aconsejó a Carlson que sólo les diera a las vacas heno fresco y que les hiciera trasfusiones si estaban enfermas. Sin embargo, esa solución no estaba al alcance de un granjero pobre como Carlson. Conscientes de ello, tras el encuentro con Carlson en 1933, Link y su equipo se dedicaron a intentar aislar el anticoagulante del heno de trébol de olor. Les costó seis años, pero lo lograron, descifraron la estructura del compuesto, lo

sintetizaron y lo nombraron dicumarol. En 1945, Link enfermó y tuvo que pasar seis meses en un sanatorio. Aburrido, se puso a leer sobre la historia del control de plagas de roedores. Si mataba a las vacas, ¿serviría para controlar esta plaga? A su regreso al laboratorio empezó a investigar la posibilidad de utilizar dicumarol como raticida, pero era muy lento, por lo que creó un análogo menos tóxico pero más eficaz, la warfarina, cuyo nombre proviene de la unión del acrónimo donde se obtuvo: Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF), seguido del sufijo tomado del nombre original cumarina, que pasó a ser en 1948 el raticida más exitoso y el anticoagulante oral más usado de la historia, aunque ese último uso tomó más tiempo en adoptarse.

A pesar de que los médicos no habían dudado en probar el menos potente dicumarol en humanos, la idea de hacer lo mismo con warfarina, un veneno para exterminar ratas y ratones, no sólo era poco llamativa, sino que además suponían que sería demasiado tóxica.

En 1951, un recluta del Ejército de EEUU hizo lo que los médicos no se habían atrevido a hacer. Queriendo suicidarse, consumió raticida que contenía warfarina durante 5 días. Cuando se dio cuenta que no se moría, fue a una clínica y como a las vacas, lo trataron dándole una transfusión de sangre y una dosis grande de vitamina K que, como el equipo de Link había comprobado, podía revertir la hemorragia. El recluta se recuperó inmediatamente. Su caso sirvió de catalizador para que el warfarina pasara de ser un veneno para matar ratas a un anticoagulante que se usa para prevenir trombosis. En 1955, cuando el presidente de Estados Unidos Dwight David Eisenhower (1901-1978) sufrió un infarto de miocardio le dieron warfarina. A pesar de que era secreto, pronto se supo que al hombre más poderoso del mundo lo habían tratado con un matarratas con efecto anticoagulante. A partir de entonces, su uso se generalizó. El ensayo clínico de Barrit y Jordan, con 35 pacientes y 14 días de tratamiento con heparina o dicumarínicos publicado en el Lancet en 1960 es la base del tratamiento anticoagulante actual de la embolia de pulmón[52].

Durante más de 50 años se ha estado buscando un anticoagulante oral que no precisara ajustes ni monitorización y que no tuviera interacciones con alimentos ni con otros fármacos. En esa búsqueda, David Gustafsson, fisiólogo que trabajaba para Astra Zeneca empezó en 1985 su investigación y, en 1990, creó el ximelagatran que llegó a ser comercializado, pero se tuvo que retirar en 2006 por toxicidad hepática[53]. Tras el ximelagatran han ido apareciendo posteriormente otros anticoagulantes orales de acción directa que han demostrado ser eficaces y seguros en la prevención y tratamiento de la ETV. En el NEJM se han publicado desde el 2009 hasta el 2013 los distintos ensayos clínicos de nuestros nuevos protagonistas: Recover de Dabigatran[54], Einstein con Rivaroxaban[55], Amplify de Apixaban[56] y por último Hokusai con Edoxaban[57], llegando a convertirse para la OMS en fármacos esenciales, y para las distintas guías de las distintas sociedades en la primera opción terapéutica en la ETV, incluso para los pacientes oncológicos. Las características principales de estos anticoagulantes radican en que son igual de efectivos que la warfarina, más seguros (con una reducción de la hemorragia cerebral de hasta el 60%) y más cómodos, ya que no necesitan controles ni tienen interacciones alimenticias, ni casi farmacológicas. El único inconveniente que tenemos en España es su precio, con un coste aproximado de 90 euros al mes. Y a pesar de que se aprobó en 2011 su indicación para ETV, no ocurrió lo mismo con la financiación, por lo que, en nuestro país, a día de hoy, sólo está financiado en el caso de la fibrilación auricular, por lo que muchos pacientes con ETV no se lo pueden costear.

FUTURO

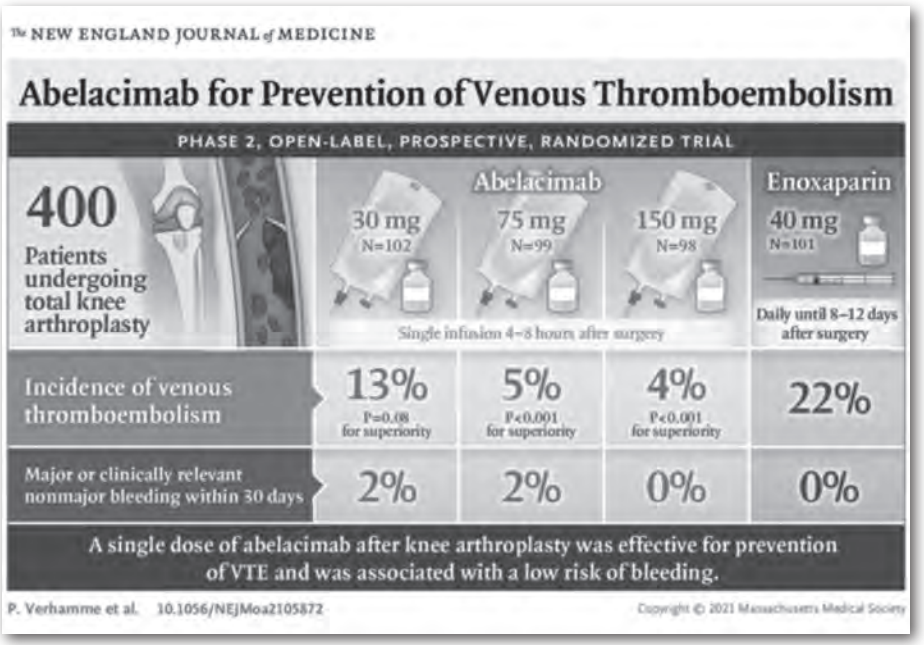
El desarrollo tecnológico, la proliferación de ordenadores y dispositivos móviles que se utilizan durante muchas horas ha abierto la puerta a una nueva categoría de inmovilización que se ha bautizado como "e-trombosis". El término, acuñado por primera vez en 2003 en un estudio dirigido por Richard Beasley, se refirió a un hombre de 32 años que hizo una trombosis tras sesiones de 12 horas diarias de trabajo frente a un ordenador. "En vistas al uso generalizado de los ordenadores en relación con el trabajo, el tiempo libre y la comunicación personal, la carga potencial de la trombosis puede ser considerable", concluyó el artículo del médico del Instituto de Investigación de Nueva Zelanda. Desde entonces, los casos de e-trombosis se han sucedido. Sobre todo, en hombres de entre 19 y 36 años, como recoge un estudio reciente que recopila una cincuentena de ejemplos. Ante el aumento de ordenadores, el tele trabajo y las horas que los usuarios pasan delante de estos aparatos, se avecina una posible epidemia de e-trombosis[58,59].

Desde la aparición de los anticoagulantes de acción directa, una de las grandes críticas o principales temores durante su uso es la ausencia de antídotos específicos. En este sentido se ha trabajado mucho en la investigación de los mismos y ya tenemos en el mercado mundial el idarucizumab, anticuerpo monoclonal capaz de revertir el efecto del dabigatran de forma eficaz y segura[60]. Posteriormente apareció el andexanet alfa, agente reversor de los anticoaguantes antiXa, sólo comercializado actualmente en EEUU y que, como el anterior, tienen el gran hándicap de su elevado precio[61]. El futuro más esperanzador será encontrar un antídoto universal, que sea eficaz, seguro y barato, y en esa línea de trabajo se camina actualmente con estudios preclínicos y ensayos clínicos fase II con Ciraparantag y la molécula UHRA[62,63].

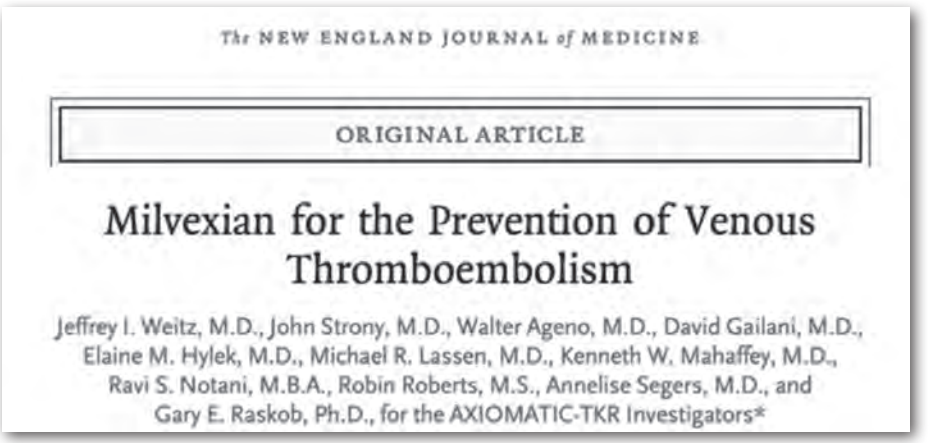
Fármaco	Nombre comercial	Fármaco revertido	Situación actual
Idarucizumab	Praxbind	Dabigatran	Comercializado mundialmente
Andexanet alfa	Andexxa	Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Enoxaparina	Comercializado en EEUU. Pendiente EMA
Ciraparantag	PER977	Heparinas, antiXa, antitrombina. Antídoto universal.	Ensayo clínico Fase II
UHRA	Universal heparin reversal agent (UHRA-7)	HNF/HBPM	Estudios preclínicos

Los vuelos espaciales son parte del pasado, presente y futuro de nuestra historia, pero diagnosticar y tratar una trombosis venosa en el espacio no se ha visto hasta el 2019 que se publicó el caso de una trombosis venosa yugular diagnosticada por ecografía realizada por los astronautas y verificada por radiólogos desde nuestro planeta, tratada con HBPM que la nave espacial llevaba en su botiquín. Dado el aumento de los viajes espaciales y el comienzo de los vuelos privados, cabe esperar un aumento de los casos de ETV en territorio superior diagnosticados en este ámbito, por efectos de la ausencia de gravedad y aumento de la estasis venosa cerebral[64,65].

El tratamiento con anticuerpos monoclonales ha revolucionado y mejorado el arsenal terapéutico para muchas enfermedades inflamatorias y cancerígenas en los últimos 20 años. En estas situaciones, este tipo de fármacos ya son una realidad a día de hoy y están establecidas en los protocolos de actuación y manejo de muchas patologías. En la ETV los anticuerpos monoclonales se están empezando a investigar y este año ya se ha publicado el uso de Abelacimab, un anticuerpo monoclonal que se une y bloquea el factor XI, en la tromboprofilaxis tras cirugía de reemplazo de rodilla, con excelentes resultados en cuanto a eficacia y seguridad[66].



El factor XI es uno de los factores de la coagulación más estudiados en los últimos años, y recientemente en la revista New England Journal of Medicine se ha publicado un trabajo donde se ha utilizado un inhibidor oral de dicho factor. Los resultados de este estudio muestran una gran eficacia en la prevención de ETV tras una artroplastia total de rodilla sin aumento del riesgo hemorrágico, lo que confirma el papel emergente de la inhibición del factor XI entre los agentes anticoagulantes. Los investigadores de este fármaco creen que puede ser más seguro e igual de eficaz que los anticoagulantes existentes, afirmación que futuros trabajos pueden confirmar y abrir un nuevo panorama en el mundo de la anticoagulación[67].



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism

Jeffrey I. Weitz, M.D., John Strony, M.D., Walter Ageno, M.D., David Gailani, M.D., Elaine M. Hylek, M.D., Michael R. Lassen, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Ravi S. Notani, M.B.A., Robin Roberts, M.S., Annelise Segers, M.D., and Gary E. Raskob, Ph.D., for the AXIOMATIC-TKR Investigators*

En Mayo de 2015 se creó en Boston (EEUU) la organización PERT (**P**ulmonary **E**mbolism **R**esponse **T**eam), equipos de respuesta contra la embolia de pulmón. Son equipos multidisciplinares que buscan aumentar la tasa de supervivencia de la embolia de pulmón ayudando a encontrar y mejorar el diagnóstico y tratamiento de esta patología. Además, también ayuda en todo lo que gira sobre la investigación, educación, práctica clínica, protocolos, desarrollo y comunicación de esta enfermedad. En nuestro país, el jefe de Neumología del Hospital Ramón y Cajal, David Jiménez (1969-actualidad), uno de los autores más importantes en el mundo sobre embolia de pulmón, lidera la creación de este tipo de equipos, siendo pionero en España con el equipo de su hospital, obteniendo resultados muy buenos y quizás, sentando un precedente que permita la instauración de los mismos en más hospitales de nuestra geografía[68-71].

Por último, hablar del registro RIETE, el **R**egistro **I**nformatizado de pacientes con **E**nfermedad **T**rombo**E**mbólica, un referente de esta patología en el pasado, presente y en el futuro. Este registro fue un proyecto multidisciplinar que se inició en marzo 2001 y que consiste en la obtención de un registro de datos de una serie amplia de pacientes consecutivos con ETV. Fundado por Manel Monreal Bosch (Gerona 1952-actualidad), internista del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, ha sabido darle de forma sublime el carácter multidisciplinar que esta patología merece, haciendo que crezca cada año y se convierta en uno de los registros más importantes en la historia de la medicina. RIETE actualmente cuenta con más de 104.000 pacientes incluidos y con 210 hospitales activos repartidos por todo el mundo, dando lugar a más de 240 artículos científicos, que ayudan a dar respuestas en esas zonas de penumbra de la ETV donde los ensayos clínicos no son capaces de llegar. Además de la investigación, Manel Monreal y el registro RIETE se han preocupado en la labor de divulgación sobre la ETV en nuestra sociedad con la finalidad de mejorar la prevención y el conocimiento de una enfermedad desconocida para la población general[72-74].

CONCLUSIONES

– La enfermedad tromboembólica venosa es una patología muy frecuente, costosa y grave.

– La enfermedad tromboembólica es la gran desconocida de la población general.

– Muchos autores han aportado en el conocimiento de la enfermedad tromboembólica venosa, aunque Virchow es el gran padre de la trombosis.

– La anticoagulación es el pilar del tratamiento.

– La heparina y la warfarina son los grandes descubrimientos en el tratamiento anticoagulante.

– La heparina de bajo peso molecular y los anticoagulantes de acción directa son la versión moderna de la anticoagulación.

– Existen nuevas líneas de investigación en el tratamiento con los anticuerpos monoclonales e inhibidores del factor XI.

– Los equipos PERT y los resultados de RIETE ayudan y ayudarán a obtener mejores resultados en el manejo de los pacientes con esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Kearon, C.** *Natural history of venous thromboembolism.* Circulation. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I22-30.
2. **Breddin, H.K.** *Thrombosis and Virchow's triad: what is established? Semin Thromb Hemost.* 1989 Jul;15(3):237-9.
3. **Chung, I.; Lip, G.Y.** *Virchow's triad revisited: blood constituents.* Pathophysiol Haemost Thromb. 2003 Sep-2004 Dec;33(5-6):449-54.
4. **Anderson, F.A. Jr.; Spencer, F.A.** *Risk factors for venous thromboembolism.* Circulation. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I9-16.
5. **Guyton, A.C.; Hall, J.E.** *Tratado de Fisiología Médica.* 12th Ed. Barcelona: Elsevier;2011.
6. **Guijarro Merino, R.; Montes Santiago, J.; San Román Terán, C.M.** *Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España [Epidemiology of venous thromboembolie disease in Spain].* Med Clin (Barc). 2008 Nov;131 Suppl 2:2-9. Spanish.
7. **Heit, J.A.; Spencer.; F.A, White, R.H.** *The epidemiology of venous thromboembolism.* J Thromb Thrombolysis. 2016 Jan;41(1):3-14.
8. **Hansson, P.O.; Welin, L.; Tibblin, G.; Eriksson, H.** *Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'.* Arch Intern Med. 1997 Aug 11-25;157(15):1665-70.
9. **Guijarro, R.; Montes, J.; Sanromán, C.; Monreal, M.** *RIETE Investigators. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry.* Eur J Intern Med. 2008 Oct;19(6):443-6.
10. **Trujillo-Santos J, Lozano F, Lorente MA, Adarraga D, Hirmerova J, Del Toro J. et al.** *RIETE Investigators. A prognostic*

score to identify low-risk outpatients with acute deep vein thrombosis in the lower limbs. Am J Med. 2015 Jan;128(1):90.e9-15.

11. **Calvo Romero, J.M.** *Riesgo de recurrencia en la enfermedad tromboembólica venosa tras suspender la anticoagulación [Recurrence risk in venous thromboembolic disease after anticoagulation discontinuation].* Med Clin (Barc). 2013 Apr 15;140(7):310-3. Spanish.
12. **Reiner, M.F.; Stivala, S.; Limacher, A.; Bonetti, N.R.; Méan, M.; Egloff, M. et al.** *Omega-3 fatty acids predict recurrent venous thromboembolism or total mortality in elderly patients with acute venous thromboembolism.* J Thromb Haemost. 2017 Jan;15(1):47-56.
13. **Cooke, E.A.; McNally, M.A.; Mollan, R.A.** *Seasonal variations in fatal pulmonary embolism. Several mechanisms contribute.* BMJ. 1995 Jan 14;310(6972):129.
14. **Bounameaux, H.; Hicklin, L.; Desmarais, S.** *Seasonal variation in deep vein thrombosis.* BMJ. 1996 Feb 3;312(7026):284-5.
15. **White, R.H.** *The epidemiology of venous thromboembolism.* Circulation. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I4-8.
16. **Wendelboe, A.M.; Raskob, G.E.** *Global burden of thrombosis: Epidemiologic aspects.* Circ. Res. 2016, 118, 1340–1347.
17. **Barco, S.; Mahmoudpour, S.H.; Valerio, L.; Klok, F.A.; Münzel, T.; Middeldorp, S. et al.** *Trends in mortality related to pulmonary embolism in the european region, 2000–2015: Analysis of vital registration data from the WHO mortality database.* Lancet Respir. Med. 2020, 8, 277-287.
18. **Stein, P.D.; Henry, J.W.** *Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy.* Chest. 1995 Oct;108(4):978-81.
19. **De Miguel-Díez, J.; Jiménez-García, R.; Jiménez, D.; Monreal, M.; Guijarro, R.; Otero, R. et al.** *Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011.* Eur. Respir. J. 2014, 44, 942-950.

20. **Cohen, A.T.; Agnelli, G.; Anderson, F.A.; Arcelus, J.I.; Bergqvist, D.; Brecht, J.G. et al.** *VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality.* Thromb Haemost. 2007 Oct;98(4):756-64.
21. **Jiménez, D.; de Miguel-Díez, J.; Guijarro, R.; Trujillo-Santos, J.; Otero, R.; Barba, R. et al.** *Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: Analysis from the RIETE registry*. J. Am. Coll. Cardiol. 2016, 67, 162-170.
22. **Decousus, H.; Quéré, I.; Presles, E.; Becker, F.; Barrellier, M.T.; Chanut, M. et al.** *POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study*. Ann Intern Med. 2010 Feb 16;152(4):218-24.
23. **Abbattista, M.; Capecchi, M.; Martinelli, I.** *Treatment of unusual thrombotic manifestations.* Blood. 2020 Jan 30;135(5):326-334.
24. **Lijfering, W.M.; Rosendaal, F.R.; Cannegieter, S.C.** *Risk factors for venous thrombosis-current understanding from an epidemiological point of view.* Br J Haematol. 2010 Jun;149(6):824-33.
25. **Spencer, F.A.; Gore, J.M.; Reed, G.; Lessard, D.; Pacifico, L.; Emery, C. et al.** *Venous thromboembolism and bleeding in a community setting. The Worcester Venous Thromboembolism Study*. Thromb Haemost. 2009 May;101(5):878-85.
26. **Crowther, M.A.; Kelton, J.G.** *Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system*. Ann Intern Med. 2003 Jan 21;138(2):128-34.
27. **Konstantinides, S.V.; Meyer, G.; Becattini, C.; Bueno, H.; Geersing, G.J.; Harjola, V.P. et al.** *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS).* Eur. Heart J. 2020, 41, 543-603.

28. **Bikdeli, B.; Wang, Y.; Jimenez, D.; Ross, J.S.; Gupta, A.; Desai, M.M. et al.** *Recent trends in use of inferior vena caval filters in US older adults with acute pulmonary embolism*. Thromb. Res. 2020, 186, 78-79.
29. **Stein, P.D.; Matta, F.; Hughes, M.J.** *Effectiveness of inferior vena cava filters in patients with stable and unstable pulmonary embolism and trends in their use*. Am. J. Med. 2020, 133, 323-330.
30. **Francisco S. Lozano Sánchez.** *Notas históricas sobre la thrombosis venosa*. ISBN 978-84-608-1571-6. Depósito legal S. 324-2015.
31. **Simpson, K.** *Shelter deaths from pulmonary embolism*. Lancet 1940;236:744.
32. **Homans, J.** *Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting*. N Engl J Med. 1954 Jan 28;250(4):148-9.
33. **Cruickshank, J.; Gorlin, R.; Jennett, B.** *Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome*. The Lancet 1988;332:497-8.
34. **Mobin-Uddin, K.; Jude, J.R.** *Intracaval prosthesis for prevention of pulmonary embolism*. Br J Surg 1969; 56(8): 620.
35. **Gaffney, P.J.** *The fate of the factor-13-mediated fibrin crosslinks during clot lysis*. Br J Haematol. 1973 Aug;25(2):277.
36. **Gaffney, P.J.; Brasher, M.; Lord, K.; Strachan, C.J.; Wilkinson, A.R.; Kakkar, V.V.; Scully, M.F.** *Fibrin subunits in venous and arterial thromboembolism*. Cardiovasc Res. 1976 Jul;10(4):421-6.
37. **Hughes, G.R.** *Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant*. Br Med J (Clin Res Ed). 1983 Oct 15;287(6399):1088-9.
38. **Edwards, C.J.; Hughes, G.R.** *Hughes syndrome (the antiphospholipid syndrome): 25 years old*. Mod Rheumatol. 2008;18(2):119-24.
39. **Caprini, J.A.; Arcelus, J.I.; Hasty, J.H.; Tamhane, A.C.; Fabrega, F.** *Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients*. Semin Thromb Hemost. 1991;17 Suppl 3:304-12.
40. **Wells, P.S.; Anderson, D.R.; Rodger, M.; Stiell, I.; Dreyer, J.F.;**

Barnes, D. et al. *Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer.* Ann Intern Med. 2001 Jul 17;135(2):98-107.

41. **Wells, P.S.; Anderson, D.R.; Rodger, M.; Forgie, M.; Kearon, C.; Dreyer, J. et al.** *Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis.* N Engl J Med. 2003 Sep 25;349(13):1227-35.
42. **Nygaard, K.K.; Brown, G.E.** *Essential thrombophilia. Report of five cases.* Arch Intern Med (Chic).1937;59(1):82-106.
43. **Egeberg, O.** *Thrombophilia caused by inheritable deficiency of blood antithrombin.* Scand J Clin Lab Invest. 1965;17:92.
44. **Bertina, R.M.; Koeleman, B.P.; Koster, T.; Rosendaal, F.R.; Dirven, R.J.; de Ronde, H. et al.** *Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C.* Nature. 1994 May 5;369(6475):64-7.
45. **Bertina, R.M.** *The prothrombin 20210 G to A variation and thrombosis.* Curr Opin Hematol. 1998 Sep;5(5):339-42.
46. **McLean, J.** *The thromboplastic action of cephalin.* Am J Physiol 1916;41:250-7.
47. **Howell, W.H.; Holt, E.** *Two new factors in blood coagulation – heparin and pro-antithrombin.* Am J Physiol 1918;47:328-41.
48. **Murray, G.; Best, C.H.** *The use of heparin in thrombosis.* Ann Surg 1938;108:163-77.
49. **Dietrich, C.P.; Nader, H.B.** *Fractionation and properties of four heparitin sulfates from beef lung tissue. Isolation and partial characterization of a hemogeneous species of heparitin sulfate.* Biochim Biophys Acta. 1974 Mar 20;343(1):34-44.
50. **Bratt, G.; Törnebohm, E.; Granqvist, S.; Aberg, W.; Lockner, D.** *A comparison between low molecular weight heparin (KABI 2165) and standard heparin in the intravenous treatment of deep venous thrombosis.* Thromb Haemost. 1985 Dec 17;54(4):813-7.

51. **Lozano Sanchez, F.S.; Areitio-Aurtena, D.A.** *Jay McLean, 100 años de heparina.* Angiologia 2016;69(5):332-333.
52. **Barrit, D.W.; Jordan, S.C.** *Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial.* Lancet. 1960 Jun 18;1(7138):1309-12.
53. **Gustafsson, D.; Nyström, J.; Carlsson, S.; Bredberg, U.; Eriksson, U.; Gyzander, E. et al.** *The direct thrombin inhibitor melagatran and its oral prodrug H 376/95: intestinal absorption properties, biochemical and pharmacodynamic effects.* Thromb Res. 2001 Feb 1;101(3):171-81.
54. **Schulman, S.; Kearon, C.; Kakkar, A.K.; Mismetti, P.; Schellong, S.; Eriksson, H. et al.** *RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism.* N Engl J Med. 2009 Dec 10;361(24):2342-52.
55. **EINSTEIN Investigators.; Bauersachs, R.; Berkowitz, S.D.; Brenner, B.; Buller, H.R.; Decousus, H.; Gallus, A.S. et al.** *Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism.* N Engl J Med. 2010 Dec 23;363(26):2499-510.
56. **Agnelli, G.; Buller, H.R.; Cohen, A.; Curto, M.; Gallus, A.S.; Johnson, M. et al.** *AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism.* N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):799-808.
57. **Hokusai-VTE Investigators.; Büller, H.R.; Décousus, H.; Grosso, M.A.; Mercuri, M.; Middeldorp, S.; Prins, M.H. et al.** *Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism.* N Engl J Med. 2013 Oct 10;369(15):1406-15.
58. **Beasley, R.; Heuser, P.; Masoli, M.** *One name to rule them all, one name to find them: Lord of the Rings and 'seated immobility thromboembolism (SIT) syndrome'.* N Z Med J. 2003 Jul 11;116(1177):U498.
59. **Lippi, G.; Mattiuzzi, C.; Favaloro, E.J.** *e-thrombosis: epidemiology, physiopathology and rationale for preventing computer-rela-*

ted thrombosis. Ann Transl Med. 2018 Sep;6(17):344.
60. **Pollack, C.V. Jr.; Reilly, P.A.; Eikelboom, J.; Glund, S.; Verhamme, P.; Bernstein, R.A. et al.** *Idarucizumab for Dabigatran Reversal*. N Engl J Med. 2015 Aug 6;373(6):511-20.
61. **Siegal, D.M.; Curnutte, J.T.; Connolly, S.J.; Lu, G.; Conley, P.B.; Wiens, B.L. et al.** *Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity*. N Engl J Med. 2015 Dec 17;373(25):2413-24.
62. **Galliazzo, S.; Donadini, M.P.; Ageno, W.** *Antidotes for the direct oral anticoagulants: What news?* Thromb Res. 2018 Apr;164 Suppl 1:S119-S123.
63. **Kalathottukaren, M.T.; Creagh, A.L.; Abbina, S.; Lu, G.; Karbarz, M.J.; Pandey, A. et al.** *Comparison of reversal activity and mechanism of action of UHRA, andexanet, and PER977 on heparin and oral FXa inhibitors*. Blood Adv. 2018 Aug 28;2(16):2104-2114.
64. **Auñón-Chancellor, S.M.; Pattarini, J.M.; Moll, S.; Sargsyan, A.** *Venous Thrombosis during Spaceflight*. N Engl J Med. 2020 Jan 2;382(1):89-90.
65. **Marshall-Goebel, K.; Laurie, S.S.; Alferova, I.V.; Arbeille, P.; Auñón-Chancellor, S.M.; Ebert, D.J. et al.** *Assessment of Jugular Venous Blood Flow Stasis and Thrombosis During Spaceflight*. JAMA Netw Open. 2019 Nov 1;2(11):e1915011.
66. **Verhamme, P.; Yi B.A.; Segers, A.; Salter, J.; Bloomfield, D.; Büller, H.R. et al.** *ANT-005 TKA Investigators. Abelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism*. N Engl J Med. 2021 Aug 12;385(7):609-617.
67. **Weitz, J.I.; Strony, J.; Ageno, W.; Gailani, D.; Hylek, E.M.; Lassen, M.R. et al.** *AXIOMATIC-TKR Investigators. Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism*. N Engl J Med. 2021 Dec 2;385(23):2161-2172.
68. **Provias, T.; Dudzinski, D.M.; Jaff, M.R.; Rosenfield, K.; Channick, R.; Baker, J. et al.** *The Massachusetts General Hospital*

Pulmonary Embolism Response Team (MGH PERT): creation of a multidisciplinary program to improve care of patients with massive and submassive pulmonary embolism. Hosp Pract (1995). 2014 Feb;42(1):31-7.

69. **Rodríguez Chiaradía, D.A.; Cuttica, M.J.; Jiménez, D.** *The Role of the Pulmonologist in a Pulmonary Embolism Response Team (PERT): A Time to Come on Stage*. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2019 Jan;55(1):1-2.
70. **Wright, C.; Goldenberg, I.; Schleede, S.; McNitt, S.; Gosev, I.; Elbadawi, A.; Pietropaoli, A.; Barrus, B.; Chen, Y.L.; Mazzillo, J.; Acquisto, N.M.; Van Galen, J.; Hamer, A.; Marinescu, M.; Delehanty, J.; Cameron, S.J.** *Effect of a Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Team on Patient Mortality*. Am J Cardiol. 2021 Dec 15;161:102-107.
71. **Porres-Aguilar, M.; Tapson, V.F.; Rivera-Lebron, B.N.; Rali, P.M.; Jiménez, D.; Porres-Muñoz, M. et al.** I*mpact and role of pulmonary embolism response teams in venous thromboembolism associated with COVID-19*. J Investig Med. 2021 Aug;69(6):1153-1155.
72. **Suárez Fernández, C.; González-Fajardo, J.A.; Monreal Bosch, M.; Grupo del Registro (RIETE).** *Registro informatizado de pacientes con enfermedad tromboembólica en España (RIETE): justificación, objetivos, métodos y resultados preliminares [Computerized registry of patients with thromboembolic disease in Spain (RIETE): background, objectives, methods, and preliminary results]*. Rev Clin Esp. 2003 Feb;203(2):68-73.
73. **Monreal, M.; Trujillo-Santos, J.** *Lessons from VTE registries: the RIETE experience*. Best Pract Res Clin Haematol. 2009 Mar;22(1):25-33.
74. **Tzoran, I.; Brenner, B.; Papadakis, M.; Di Micco, P.; Monreal, M.** *VTE Registry: What Can Be Learned from RIETE? Rambam Maimonides*. Med J. 2014 Oct 29;5(4):e0037.

INSTITVTO
DE ESPAÑA