

INSTITUTO DE ANGIOLOGIA

Estudio de la coagulación en pacientes con antecedente de trombosis venosa profunda en miembros inferiores

Por los Dres.:

REINA C. RODRIGUEZ,¹ RAMON M. ROMERO² y DELIA CHARLES-EDOUARD³

Rodríguez, R. C. y otros. *Estudio de la coagulación en pacientes con antecedentes de trombosis venosa profunda en miembros inferiores*. Rev Cub Med 18: 3, 1979.

Se han realizado estudios encaminados a detectar predisposición hemática que condicione la trombosis venosa recurrente. En este trabajo se estudian 19 pacientes con antecedente de trombosis venosa y 19 controles, mediante prueba de tolerancia a la heparina, fibrinógeno, conteo de plaquetas, protrombina residual, lisis de sangre total, lisis de euglobulinas y hematócrito, con torniquete de 10 minutos de duración a la presión arterial media o sin éste. El análisis de los datos dio como resultado un aumento significativo de la respuesta a la heparina del grupo II ($\alpha = 0,05$), del tiempo de lisis de euglobulinas sin EACA ($\alpha = 0,05$) y de la protrombina residual ($\alpha = 0,001$) en los pacientes. El análisis del efecto del torniquete arrojó que el fibrinógeno aumenta en los pacientes ($\alpha = 0,05$) y no en los controles, ambos grupos con igual grado de hemoconcentración: el tiempo de lisis de euglobulinas con EACA disminuye en ambos grupos ($\alpha = 0,05$) mientras que el tiempo de lisis sin EACA disminuye sólo en los controles. Se concluye que los pacientes tienen efectivamente alteraciones flemáticas que pueden condicionar un estado de predisposición hacia la enfermedad, encontrándose además, evidencias de que la pared de la vena en su interacción con la sangre puede desempeñar una función desfavorable.

INTRODUCCION

La trombosis venosa es una entidad frecuente en el medio hospitalario como complicación de diferentes estados morbosos. La trombosis venosa se complica a menudo con el embolismo pulmonar mortal.

En estudios realizados en una muestra de las muertes hospitalarias, la prevalencia de la embolia pulmonar en las necropsias fue del 50% a la edad de

60 años y 64% a la edad de 70 años.¹ Existe un grupo de pacientes que padece trombosis venosa recurrente y en ellos se ha encontrado deprimida la actividad fibrinolítica² y la de antitrombina III.³⁻⁵ Otros estudios demuestran disminución de la vida media de las plaquetas en la trombosis venosa recurrente,⁶⁻⁷ hiperactividad plaquetaria,⁸ agregación plaquetaria espontánea en un grupo de pacientes y en otros agregados plaquetarios circulantes.⁹

¹ 32 Médico, especialista de I grado en bioquímica, Candidato a Doctor en Ciencias Biológicas, jefe del laboratorio de enzimología del Instituto de Angiología.

² 33 Médico, especialista de I grado en angiología, profesora titular de angiología de la Universidad de La Habana, subdirectora de investigaciones del Instituto de Angiología.

El objetivo de este trabajo es contribuir a evidenciar la existencia de la predisposición hemática que condiciona la aparición de la trombosis venosa, así como datos indicadores de su mecanismo etiopatogénico.

MATERIAL Y METODO

Para realizar este estudio se tomaron 19 pacientes con antecedentes de trombosis venosa recurrente, con un tiempo de evolución de 3 meses a 4 años del último accidente trombotico, 19 controles voluntarios del Banco Provincial de Sangre de La Habana. El antecedente de trombosis venosa fue descartado por interrogatorio.

A cada individuo se le hizo una primera extracción de sangre venosa aplicándole una ligadura de no más de 1 minuto. La segunda extracción de sangre se realizó en el otro antebrazo después de 10 minutos de aplicado un torniquete a la presión arterial media.

Prueba de tolerancia a la heparina. Los tiempos de coagulación del plasma rico en plaquetas, fueron determinados por el método del tiempo parcial de tromboplastina activado con caolín, y recalcificado con soluciones de CbCa 0,025 M que contienen heparina a diferentes concentraciones. La curva de regresión de cada individuo fue hecha y clasificada de acuerdo con el tipo de respuesta.¹⁰

Fibrinógeno. La determinación del fibrinógeno se realizó por medida espectrofotométrica de la tirosina liberada del coágulo de fibrina inducido por CUCa.¹¹

Conteo de plaquetas. Fue realizado por microscopía de contraste de fases, según el método descrito por Brecher y Cronkite.¹²

Consumo de protrombina. Realizada por la técnica en un tiempo de Quick y Favre-Gilly, modificada por Samama.¹³

Lisis de sangre total. La estimación cuantitativa de la lisis de un coágulo de sangre total, se realizó, colocando en un tubo de

centrífuga graduado de fondo cónico, 5 ml de sangre venosa y se incubó a 37°C durante 2 horas; posteriormente se desecha cuidadosamente el coágulo residual con un aplicador de madera y se mide el volumen ocupado por el suero y los glóbulos desprendidos que quedan en el tubo. Tanto a la sangre venosa empleada para esta prueba como al contenido del tubo una vez desechado el coágulo, se les realizó hematocrito. El porcentaje de lisis se determinó dividiendo el hematocrito del contenido residual del tubo por 5 y comparándolo con el hematocrito de la sangre venosa.

Lisis de euglobulinas. El tiempo de lisis de un coágulo de euglobulinas fue estimado por el método de Buckell con EACA o sin ésta.¹⁴

Hematocrito. Fue medido según el micrométodo descrito por Strumia y colaboradores.¹⁵

Análisis de los datos. La comparación de las medias fue hecha por el test de student y el efecto del torniquete analizado por el test de series apareadas.¹⁸

RESULTADOS

La tolerancia de los pacientes a la heparina "in vitro" tuvo una distribución en los grupos de respuesta descritos por Rodríguez y Romero¹⁰ diferente de los controles ($\alpha = 0,05$); la mayoría de los controles (59%) tuvo una respuesta correspondiente al grupo I y la mayoría de los pacientes tuvo una respuesta correspondiente al grupo II (40%) (gráficos 1 y 2).

De los parámetros fibrinolíticos estudiados solamente el tiempo de lisis de euglobulinas sin EACA estuvo prolongado en los pacientes ($\alpha = 0,05$). no así el tiempo de lisis con EACA, lo que indica que este déficit es a expensas del activador del plasminógeno.

La protrombina residual fue menor en los pacientes con una alta significación ($\alpha = 0,001$).

En general, se observó que las variaciones de los parámetros estudiados fue-

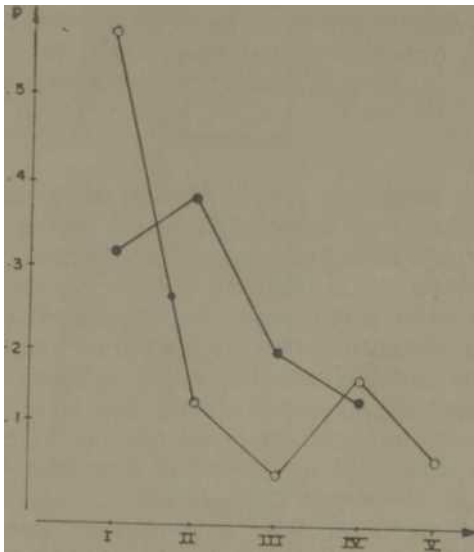


Gráfico 1. Distribuciones de los controles y los pacientes en los distintos tipos de respuesta a la heparina "in vitro".

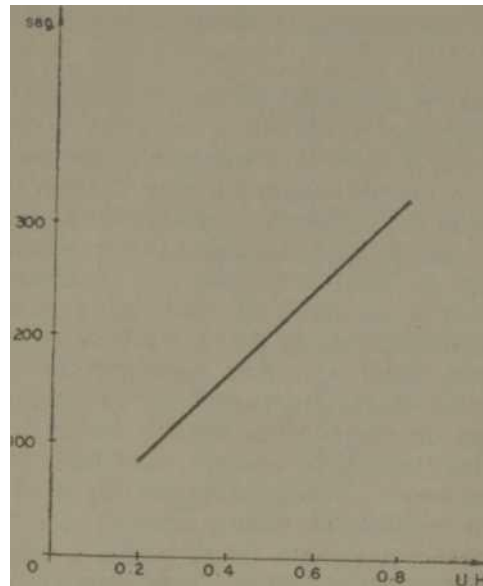


Gráfico 2. Tipo de respuesta del grupo II descrito por Rodríguez y Romero, frecuente en pacientes con antecedentes de trombosis venosa.

CUADRO
MEDIAS Y VARIANZAS DE LOS PARAMETROS ESTUDIADOS

| Parámetros | Pacientes | | Controles | |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Medias | Varianzas | Medias | Varianzas |
| Conteo de plaquetas | 201 | 1 143 | 190 | 1 030 |
| Fibrinógeno | 132 | 3 177 | 140,5 | 1 548 |
| Hematócrito | 45 | 69 | 42,5 | 12 |
| Lisis de sangre | | | | |
| Total | 15,3 | 181 | 14 | 54 |
| Lisis de euglobulinas | 232 | 20 010 | 154 | 5 117 |
| Lisis de euglobulinas (EACA) | 354 | 12 167 | 352 | 40 002 |
| Protrombina residual | 43 | 162 | 30 | 59 |

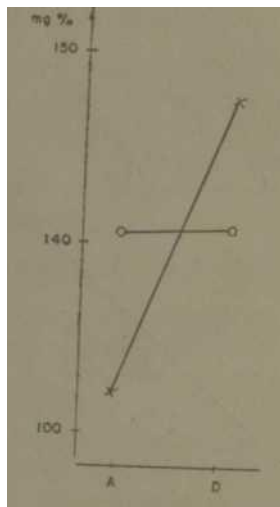


Gráfico 3. Variación del fibrinógeno en miligramos por cien ml de plasma, antes (A) y después (D) de la aplicación de un torniquete de 10 min. de duración a la presión arterial media en controles (O) y en pacientes (X).

$$A = B D - A$$

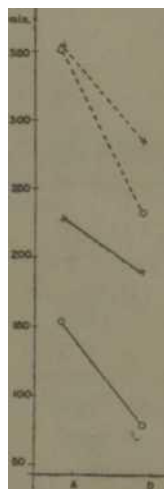


Gráfico 5. Se presentan los valores del tiempo de lisis de euglobulinas en min. sin EACA (-----) y con EACA (- - - - -) para los controles (O) y los pacientes (X), antes (A) y después (D) de la aplicación de un torniquete de 10 min. de duración a la presión arterial media.

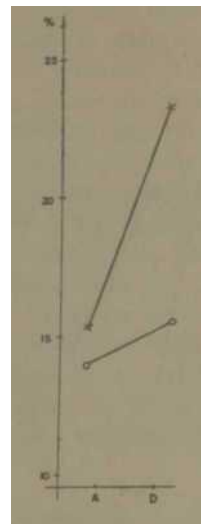


Gráfico 4. Se muestra la variación del % de lisis de un coágulo de sangre total, antes (A) y después (D) de la aplicación de un torniquete de 10 min. de duración a la presión arterial media en controles (O) y pacientes (X).

ron mayores en el grupo de los enfermos que en los controles, a excepción de la lisis de euglobulinas con EACA (cuadro), lo que nos indica que este grupo es más heterogéneo que los controles, de modo que todos los enfermos no tienen el mismo patrón de anomalía hemática.

Para analizar el efecto del torniquete, fue estudiada la diferencia de cada parámetro antes y después de la aplicación del mismo a cada individuo. El torniquete produjo en ambos grupos el mismo grado de hemoconcentración, ya que el hematócrito tuvo similar característica; sin embargo, el fibrinógeno aumentó en los pacientes significativamente ($a = 0,05$) (gráfico 3). El porcentaje de lisis del coágulo de sangre total también aumentó en los pacientes significativamente ($a = 0,1$) (gráfico 4). El tiempo de lisis de euglobulinas con EACA disminuyó significativamente ($a = 0,05$) en ambos grupos, en cambio el tiempo de lisis de euglobulinas sin EACA sólo disminuyó significativamente ($a = 0,001$) en los controles (gráfico 5), de donde se infiere que hubo activación de la fibrinólisis en ambos grupos a expensas de

la plasmina libre, en tanto que el activador del plasminógeno sólo aumentó en los controles (gráficos 3, 4, y 5).

DISCUSION

En este trabajo hemos estudiado 19 pacientes con antecedentes de trombosis venosa, de 3 meses a 4 años desde el último evento trombotico, en miembros inferiores, sin tratamiento anticoagulante en el momento de realización de las pruebas, y 19 controles donantes voluntarios del Banco Provincial de Sangre. El estudio de la muestra se efectuó mediante la prueba de tolerancia a la heparina, fibrinógeno, conteo de plaquetas, protrombina residual, lisis de sangre total, lisis de euglobulinas y hematocritos, con torniquete o sin éste.

La tolerancia de los pacientes a la heparina estuvo representada por el 40% en el grupo II de respuesta según la clasificación,¹⁰ mientras que la de los controles fue del 59% en el grupo I (gráficos 1 y 2). Este resultado nos evidencia la diferencia existente entre ambos grupos.

Teniendo en cuenta que la acción anticoagulante de la heparina es ejercida a través de su cofactor, la antitrombina III^{17,18} y que el déficit de antitrombina III es causa de trombosis venosa recurrencial y familiar¹⁹ era de esperarse que los enfermos tuviesen en general una respuesta pobre frente a la heparina; el resultado encontrado es contrapuesto, es decir, que la mayoría de nuestros pacientes fueron muy sensibles a la heparina en el momento del estudio. Por otra parte, es conocido que durante el estadio agudo de la trombosis venosa es muy frecuente encontrar una elevada resistencia a la heparina.¹⁹ Una posible explicación para nuestros hallazgos es la existencia de un mecanismo de defensa en estos pacientes, que resulta efectivo durante los períodos silenciosos de la enfermedad, o sea entre una trombosis y otra; períodos en los cuales la intensidad de la coagulación es mucho más elevada en estos individuos que en los sanos, según evidencia su marcada disminución de la protrombina residual.

De acuerdo con los hallazgos de *Isacson* y *Nilssori* y *Nilsson* e *Isacson*,²⁰ nosotros encontramos también un déficit del activador del plasminógeno en la sangre circulante, evidenciado por el hecho de que el tiempo de lisis de las euglobulinas con EACA fue igual en controles y enfermos, en tanto que el tiempo de lisis sin EACA estuvo deprimido en los pacientes. Que este déficit fibrinolítico no se haya manifestado en el porcentaje de lisis del coágulo de sangre total hace suponer que una disminución de las antiplasminas presentes en este sistema, puede disimular el defecto.

Consideramos que la aplicación del torniquete proporcionó un modelo de estímulo fácil de realizar y efectivo, con la finalidad de estudiar la capacidad de respuesta de la pared de la vena, la cual se piensa que está involucrada en la fisiopatología de la trombosis venosa. Este estímulo fue homogéneo para todos los individuos estudiados, ya que el hematocrito, prueba que se realizó con la finalidad de evaluar la intensidad del estímulo, tuvo igual característica en ambos grupos, de donde los resultados son comparables.

El hallazgo de que la activación de la fibrinólisis provocada por el torniquete, sea a expensas de la plasmina libre en los pacientes y que en los controles el activador del plasminógeno esté involucrado también, nos lleva a pensar que el déficit que tienen los pacientes de este activador, sin torniquete, se debe a una disminución de la capacidad de la vena para sintetizar, liberar este activador o ambos. El hecho de que la lisis del coágulo de sangre total haya sido más acelerada en los pacientes, contrasta con lo anterior y es una evidencia de que los inhibidores de la fibrinólisis aumentaron en los controles debido al torniquete, lo cual está de acuerdo con los resultados de *Holemans*,²¹ en tanto que en los pacientes este aumento fue mucho menor o nulo. El aumento del fi-

brinógeno en los pacientes, provocado por el torniquete, es posible que esté en relación con el déficit fibrinolítico que ellos presentan.

Un hallazgo importante es la heterogeneidad de los pacientes en la mayoría de los parámetros estudiados. Siendo la coagulación de la sangre un fenómeno complejo, influenciado, muchas veces con carácter determinante, por un gran número de activadores e inhibidores y por el sistema fibrinolítico; no es sorprendente que el macrofenómeno de

la trombosis venosa pueda estar determinado por diversos tipos de alteraciones, como son el aumento de los activadores, la disminución de los inhibidores y la depresión fibrinolítica.

Agradecimiento

Deseamos expresar las gracias a la compañera Cristina Comas y al colectivo de trabajadores del Banco Provincial de Sangre de la Ciudad de La Habana, por la valiosa ayuda prestada a este trabajo.

SUMMARY

Rodríguez, R. C. et al. *Study of coagulation in patients with backgrounds of deep venous thrombosis of the lower limbs.* Rev Cub Med 18: 3, 1979.

Studies aimed at detecting a blood predisposition which conditions recurrent venous thrombosis have been conducted. Nineteen patients with backgrounds of venous thrombosis and 19 Controls underwent heparin tolerance tests, fibrinogen tests, platelet counts, residual prothrombin tests, total blood lysis tests, euglobulin lysis tests and hemato- crits (with or without tourniquet for 10 minutes at mean blood pressure). The analysis of data yielded a significantly increased group II heparin response ($\alpha = 0,05$), euglobulin lysis without EACA ($\alpha = 0,05$) and residual prothrombin ($\alpha = 0,001$) in patients. The analysis of the tourniquet effect disclosed that fibrinogen increased in patients ($\alpha = 0,05$) but in Controls and also that hemoconcentration was similar in both groups. The euglobulin lysis time with EACA decreased in both groups ($\alpha = 0,05$), while the lysis time without EACA was only decreased in Controls. It is concluded that patients really bear blood changes which may be a factor predisposing toward the disease. It was also found that the vein wall interacting with blood may play an unfavourable role.

RÉSUMÉ

Rodríguez, R. C. et al. *Etude de la coagulation chez des patients ayant des antécédents de thrombose veineuse profonde dans les membres inférieurs.* Rev Cub Med 18: 3, 1979.

Des études visant à détecter la prédisposition hématique conditionnant à la thrombose veineuse récurrente ont été réalisées. Dans ce travail, 19 patients avec antécédent de thrombose veineuse et 19 individus témoins ont été étudiés au moyen du test de tolérance à l'héparine, fibrinogène, numération de plaquettes, prothrombine résiduelle, lyse du sang total, lyse d'euglobulines et hématocrite, avec ou sans tourniquet à la pression artérielle moyenne pendant 10 minutes. L'analyse des données a montré une augmentation significative de la réponse à l'héparine du groupe II ($\alpha = 0,05$), du temps de la lyse d'euglobulines sans EACA ($\alpha = 0,05$) et de la prothrombine résiduelle ($\alpha = 0,001$) chez les patients. L'analyse de l'effet du tourniquet a montré que le fibrinogène augmente chez les patients ($\alpha = 0,05$) et non chez les témoins, les deux groupes ayant le même degré d'hémoconcentration: le temps de lyse d'euglobulines avec EACA diminue dans les deux groupes ($\alpha = 0,05$), tandis que le temps de lyse sans EACA diminue seulement chez les témoins. Les auteurs concluent que les patients ont vraiment des altérations hématiques qui peuvent conditionner un état de prédisposition vers la maladie. En plus ils ont trouvé des évidences du fait que la paroi de la veine, dans son interaction avec le sang, peut jouer un rôle défavorable.

Ponpnrec, P.K. 0 np. MccjieaoBaHue KoaryjmoBaHHH y nanjieH- tob, panee HMeBiraX iyrydoKHlí BeH03HHH! pomoo3 heushhx KOHen - HOCTeS. Hev Cub Med 18: 3, 1979.

Bujio pearasoBaHo HccjrejiOBaHHe, HanpaBJieHHoe Ha oOHapyxehae- re- MaTuqecKoro npejpacncuioxeHM, KOTopoe oóycjxaBjraBano óh - noBTopHHit BeH03HHñ TpaMÓ03. B HacTOHmefi paooTe nccjieflyBTCH- 19 naitieHTOB, paHee HMeBnncx BeH03HN8 TpoMÓo3 n 19 KOHTPOJIB- HHX; 8TO HcwreflOBaHne npoBcumTCH nocpejicTBOM npoOH TepmiMoc ra Ha renapnH, \$eópnHoreH, oiieHKy KJiefcreHoro ajieMeHTa KPOBH ocTaToqHoro npoTpoMÓHHa, jm3Hca otimeft KPOBH, jni3Hca ayrjroón Ha H reMarokpHTa, c TypmiKeTOM 10 MHHJTTHOS npo^o^aiTejxBHOc- TH noa epeSHHM apTepHaJIBHHM KpOBHHHM JiaBJISHeM, HJIH Óe3 T7E HHKeTa. AHajm3 aaHHnx noKa3an, B pe3yjiBTaTe, 3Ha^EtTejn>Hoe - noBmneHHe peakmra Ha renapira rpynnu II (= 0,05), BpeMeHH- jm3Hca ayr^oóHHa Óe3 EACA (= 0,05) H ocTaTo^iHoro npoTpoM— óraa (= 0,001) y nanjreHTOB. AHajm3 TypHHKeTa nposeMOHCTj® poBaji, TITO uMÓpHHoreH noBmnaeTCH y namieHTOB (= 0,05), a- He y KOHTpojiBHHX, oóe rpynnn c OfliHaKOB0ñ CTeneHLro reMOKOH- ùeHTpamra: BpeMH jm3Hca c EACA noHimaetCH b oóe hx rpynnax (= 0,05), b to BpeMH KaK BpeMH jm3Hca Óe3 EAUA noHHKaetCH tojilko b kohtpojibhoS rpynne. flejiaTOTCH 3aKJimeHiiH hto nanneHTH neñTBHTejibHo HMeTOT reMamecKHe ajibTepamm, - KOTopue MoryT oóycJioBUTB cocTOHHHe npejpacnoJioxeHHOcTH k 3a óojreBamno h, Kpome Toro, hbjih6tch coBepneHHo hchhm, ^to cTeH Ka BeHH nm ee B3aHMOn;eacTBHn c koebbD MoxeT HpaTB Heáparo npKHTHy© jpyHKmon.

BIBLIOGRAFIA

1. *Morrell, M. T.; Dunnill, M. S.* The post mor- ten incidence of pulmonary embolism in a hospital population. *Br J Sur* 55: 347, 1968.
2. *Isacson, S.; Nilsson, I. M.* Detective fibri- nolysis in blood and vein walls in recur- rent "idiopathic" venous thrombosis. *Acta Chir Scand* 138: 313, 1972.
3. *Bergstrom, K.; Lanhborg, G.* The effect of major surgery, low doses of heparin and thromboembollsm on plasma antithrombin. Comparison of immediate thrombin inhibi- tng capacity and the antithrombin III con- tent. *Thromb Res* 6: 223, 1975.
4. *Odegard, O. R. et al.* Antithrombin III re- lated to the degree of hipercoagulation, in: IV International Congress on Thrombosis and Haemostasis in Vienna, Austria, 1973.
5. *Marciniak, E. et al.* Familial thrombosis due to antithrombin III deficiency. *Blood* 43: 219, 1974.
6. *Harker, L. A.; Slichter, S. J.* Platelet and fi- brinogen consumption in man. *New Engl J Med* 287: 999, 1972.
7. *Steele, P.P. et al.* Platelet survival and ad- hesiveness in recurrent venous thrombosis. *N Engl J Med* 288: 1148, 1973.
8. *O'Brien, J. R. et al.* Platelet function long after arterial and venous thrombosis. *Thromb Diath Haemorrh (Stuttgart)* 31: 279, 1974.
9. *Wu, K. K. et al.* Platelet hyperaggregability in Idiopathic recurrent deep vein thrombosis. *Clrc* 53: 687, 1954.
10. *Rodríguez, R.; Romero, R.* Classification of the response of human Plasma to heparin (en imprenta).
11. *Ratnoff, O. D.; Menzie, C.* Medida del fibrinógeno en pequeñas muestras de plasma en: Coagulación de la sangre, hemorragia y trombosis. Editores L. Tocantins y L. Kasal. Editorial Científico-Médica, Barcelona, p. 270, 1969.
12. *Brecher, G.; Cronkite, E. P.* Estimación del número de plaquetas por microscopía de contraste de fases. En: Coagulación de la sangre, hemorragia y trombosis. Editores L. Tocantins y L. Kasal. Editorial Científico- Médica, Barcelona, p. 65, 1969.

13. *fiaby, C.* Hemorragias y trombosis. Ed. Toray-Masson, Barcelona, p. 156, 1968.
14. *Biggs, fi.; Macfarlane, fi. G.* Human blood coagulation and its disorders. 3d. Ed. Black-well, Oxford (England), p. 395, 1962.
15. *Strumia, M. M. et al.* An improved micro hematocrit method. *Am J Clin Pathol* 24: 1016, 1954.
16. *Dixon, W. J.; Massey, F. J.* Introducción al análisis estadístico. 2da. Ed. Instituto Cubano del Libro, Habana, p. 117 y 122, 1965.
17. *Abildgaard, U.* Highly purified antithrombin III with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis. *Scand J Clin & Lab Invest*, 21: 89, 1968.
18. *Ganrot, P. O.* Electrophoretic separation of two thrombin inhibitors in plasma and serum. *Scand J Clin Lab Invest* 24: 11, 1969.
19. *de Takats, G.* Anticoagulant therapy. *Sur* 34: 985, 1953.
20. *Nilsson, I. M.; Isacson, S.* Effect of treatment with combined phenformin and ethylo-estrenol on the coagulation and fibrinolytic systems. *J Clin Pathol* 25: 638, 1972.
21. *Holemans, fi.* Increase in fibrinolytic activity by venous occlusion. *J App Phys* 18: 1123, 1963.